



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

“INVESTIGACIÓN FARMACOCINÉTICA”
BÁSICA DE UN NUEVO FÁRMACO
REVISIÓN BIBLIOGRAFICA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA
P R E S E N T A
CLAUDIA ALEJANDRA ROJAS SILVA

ASESOR: M. EN F.C. MA. EUGENIA R. POSADA GALARZA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN
ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



DEPARTAMENTO DE
EXAMENES PROFESIONALES

DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

AT'N: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefa del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 19 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

"Investigación farmacocinética básica de un nuevo fármaco".

que presenta la pasante: Claudia Alejandra Rojas Silva
con número de cuenta: 08436097-3 para obtener el TITULO de:
Química Farmacéutica Bióloga.

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO

ATENTAMENTE.

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 6 de abril de 2006.

PRESIDENTE Dr. Enrique R. Angeles Anguiano

VOCAL MFC. Ma. Eugenia R. Posada Galarza

SECRETARIO MC. Eva María Molina Trinidad

PRIMER SUPLENTE MFC. Cecilia Hernández Barba

SEGUNDO SUPLENTE MFC. Beatriz de J. Maya Monroy

DEDICATORIAS

Mtra. Ma. Eugenia R. Posada Galarza, por ser una persona ejemplar, por siempre mostrarse interesada mi bienestar personal y académico.

Por su apoyo, confianza y cariño.

A mí hija Alejandra, por llenar mis días con cariño, ternura y alegría.

Te amo hija.

No se puede cambiar la dirección del viento,
pero si puedo ajustar mis velas
para llegar siempre a mi destino.

Jimmy Dean.

AGRADECIMIENTOS

A Dios:

Por haberme permitido dar este pequeño paso de esta gran carrera llamada vida.

A mis padres:

Por el milagro de la vida, el amor y el apoyo.

A mi esposo:

Por su cariño, animo y apoyo.

A mí hija:

Por ser el motivo de mi superación diaria.

A la MFC. Ma. Eugenia R. Posada Galarza:

Por la oportunidad de este trabajo, por su apoyo y confianza.

A todos los profesores:

Que compartieron sus conocimientos con migo y dejaron una buena huella en mí.

A mis sinodales:

Gracias por sus comentarios y sugerencias para el mejoramiento de este trabajo.

A Héctor, Irma, Rosario y Lupita:

Les agradezco a ustedes por el simple hecho de estar al pendiente de mí.

A Martita:

Por su apoyo, consejos y darme la oportunidad de acercarme a ella.

A Verónica:

Por su amistad, consejos y por escucharme. Siempre te recordare Vero.

A mis compañeros:

Como un recuerdo

A mis tías y tíos:

Por su cariño, consejos y buenos recuerdos.

A mis hermanos:

Por su cariño.

Y a todas aquellas personas que estuvieron conmigo y contribuyeron a la realización de este trabajo.

A la Universidad Nacional Autónoma de México:

Por la oportunidad de ser un profesionista. *Gracias FES-Cuautitlan.*

GLOSARIO

Biofase. Compartimiento farmacocinético en donde se ubican los tejidos efectores o los receptores.

Biotecnología. Este término se emplea a menudo como sinónimo de ingeniería genética, aún cuando en sentido estricto la biotecnología incluye diversas actividades de las que sólo algunas forman parte de la ingeniería genética.

Citocromo P450. Pigmento citocrómico así llamado por la longitud de absorción máxima de su forma reducida.

Compartimiento. Unidad homogénea hipotética no es fisiológica.

Equivalencia. Concepto que se emplea para comparar entre sí a diferentes productos medicamentosos.

Farmacoterapia. La ciencia y aplicación de los medicamentos a la prevención y tratamiento de las enfermedades.

Microconstantes. Estas son constantes que son parte de la constante híbrida son por ejemplo; k_{12} , k_{21} , k_{13} .

Modelo. Es una representación ideal de una parte o la totalidad de un sistema o proceso.

Modelo farmacocinético. Expresión matemática que describe el curso temporal de la concentración o cantidad del fármaco o de su(s) metabolito(s) en parte o en la totalidad del organismo.

Profármaco. Principio activo que sin poseer la actividad farmacológica deseada, la adquiere después de la administración del medicamento al organismo.

Química de combinaciones. Procedimiento para la producción masiva, rápida y a bajo costo de un número casi ilimitado de compuestos, a partir de una molécula que funciona como patrón, empleando diferentes tipos de reacciones.

Radioactivo. Dícese de los cuerpos dotados de radioactividad.

Radioinmunoanálisis. Método de análisis competitivo basado en la reacción de dos antígenos iguales (uno de ellos marcado con radioisótopo) con su anticuerpo.

Radioisótopo. Isótopo radioactivo de un elemento, producido artificialmente por bombardeo con partículas atómicas de elevada energía, cargadas positivamente o con neutrones. Se emplean como marcadores o trazadores.

Sistema. Entendiéndose por sistema un conjunto de órganos y tejidos que cooperan al desarrollo de una misma función.

ÍNDICE

	Pag.
1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS	3
3. GENERALIDADES	4
3.1. Farmacocinética en el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos	4
3.2. Descripción del proceso de investigación incluyendo la investigación farmacéutica básica y clínica	9
3.2.1. Fases de la investigación preclínica	11
3.2.2. Investigación clínica	22
3.3. El proceso de aprobación de un fármaco	25
3.3.1. El Regulador FDA	28
3.3.2. Autoridades sanitarias en México	33
4. DESCRIPCIÓN DEL PROCESO DE INVESTIGACIÓN INCLUYENDO LA INVESTIGACIÓN BÁSICA FARMACÉUTICA	39
4.1. Estudios de distribución en tejido de dosis repetida	39
4.2. Toxicocinética: evaluación de la exposición sistemática en estudios de toxicidad	40
4.3. Estudio de seguridad farmacológica para el farmacéutico en humano	41
4.4. Estudios de seguridad no clínica para farmacéuticos en la conducta de pruebas clínica en humanos	44
4.5. Prueba de toxicidad aguda dosis única para farmacéuticos	46
4.6. Guía sobre la duración de pruebas de toxicidad crónica en animales (prueba de toxicidad en roedores y no roedores)	48
4.7. Etapa básica de la evaluación farmacocinética	49
4.7.1. Velocidades y órdenes de reacciones	51
4.8. Datos para el estudio farmacocinético	52
4.8.1. Análisis no compartimental	56

4.8.2. Análisis compartimental	61
4.8.2.1. Modelo monocompartimental	62
4.8.2.2. Modelo bicompartimental	64
4.9. Dosis intravenosa	67
5. TEORIAS SOBRE PROCESOS FARMACOCINÉTICOS: ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, BIOTRANSFORMACIÓN Y EXCRECIÓN	72
5.1. Absorción	72
5.1.1. Importancia del lugar de administración	73
5.1.2. Mecanismos de absorción de los fármacos	75
5.1.3. Absorción GI (gástrica intestinal)	77
5.1.4. Estudio de la administración extravascular	79
5.1.4.1. Determinación de la constante de absorción intrínseca	80
5.1.4.2. Determinación de la lipofilia	81
5.1.5. Modelo monocompartimental administración extravascular	82
5.1.5.1. Calculo del área bajo la curva	84
5.1.5.2. Biodisponibilidad y tiempo medio de absorción	86
5.1.5.3. Métodos para estimar la constante de absorción	88
5.1.5.4. Calculo de C_{max} y t_{max}	91
5.1.5.5. Período de latencia	92
5.1.6. Modelo bicompartimental administración extravascular	93
5.1.6.1. Área bajo la curva de niveles plasmáticos	95
5.1.6.2. Modelo flip-flop	96
5.2. Distribución	105
5.2.1. Unión a las proteínas del plasma	109
5.2.2. Unión a tejido	112
5.2.3. Fijación a células sanguíneas	115
5.2.4. Cinética de la unión a proteínas	116
5.2.4.1. Diálisis de equilibrio	120
5.2.4.2. Ultrafiltración	121
5.2.4.3. Métodos gráficos en la determinación de parámetros de unión a proteínas	122

5.2.5. Implicaciones farmacocinéticas	124
5.2.5.1. Determinación del volumen de distribución	125
5.3. Biotransformación	134
5.3.1. Fases de biotransformación	136
5.3.2. Factores que influyen en el metabolismo de un fármaco	140
5.3.3. Tipos de metabolitos	143
5.3.4. Cinética de los metabolitos	145
5.3.4.1. Factores limitantes	145
5.3.4.2. Utilidad del área bajo la curva de metabolitos	149
5.3.5. Biotransformación de capacidad limitada	151
5.3.6. Método de estudio para la biotransformación	153
5.3.7. Modos de evaluación del efecto del primer paso	159
5.3.8. Depuración hepática	162
5.4. Excreción	171
5.4.1. Excreción renal	172
5.4.2. Factores que modifican la excreción renal	176
5.4.3. Excreción biliar	177
5.4.4. Otras vías de excreción	179
5.4.5. Estimación de los parámetros farmacocinéticos en excreción	181
5.4.5.1. Cinética de la excreción	182
5.4.5.2. Constantes de disposición	184
5.4.5.3. Depuración	186
5.4.5.4. Constante de eliminación y semivida de eliminación	187
6. ANÁLISIS DE RESULTADOS	192
7. CONCLUSIONES	196

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura	Pág.
1. Farmacocinética y otras disciplinas.	5
2. Evolución del fármaco in vivo.	50
3. Gráficos que ilustran una reacción de orden cero y una reacción de primer orden.	52
4. Curva hipotética de los datos de concentración de un fármaco después de su administración oral.	55
5. Modelo fisiológico.	61
6. Modelo de un compartimiento vía intravenosa.	62
7. Administración intravenosa modelo monocompartimental.	63
8. Modelo de un compartimiento vía extravascular.	64
9. Administración extravascular modelo monocompartimental.	64
10. Modelo de dos compartimientos vía intravenosa.	65
11. Administración intravenosa modelo bicompartimental.	66
12. Modelo bicompartimental vía extravascular.	66
13. Administración oral modelo bicompartimental.	67
14. Concentración plasmática de un fármaco con respecto al tiempo después de una administración I.V.	69
15. El fármaco en el organismo.	107
16. Distribución a tejido.	113
17. Cinética de un fármaco y su metabolito.	163
18. Ciclo enterohepático.	178

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla	Pag.
1. Investigación preclínica.	15
2. Procesos para la aprobación de un fármaco.	27
3. Distribución del agua corporal.	108
4. Estimación del efecto de primer paso mediante el método de los lugares de inyección múltiples.	160
5.1.1. Administración intrayeyunal del acetato de octreotide.	99
5.1.2. Administración intravenosa del acetato de octreotide.	99
5.1.3. Parámetros de momento de fenolsulfonftaleina.	102
5.2.1. Parámetros farmacocinéticos no compartimentales de C después de administración intravenosa.	132
5.2.2. Parámetros farmacocinéticos no compartimentales de C después de administración oral.	133
5.2.3. Población farmacocinética para C.	133
5.3.1. Parámetros farmacocinéticos no compartimentales de ^{45}Ca .	170
5.3.2. Parámetros farmacocinéticos compartimentales de ^{45}Ca .	170
5.4.1. Parámetros usados en un modelo PBPK.	190
5.4.2. Parámetros farmacocinéticos de DOX en ratones.	191
5.4.3. Parámetros farmacocinéticos de DOX en humanos.	191

RESUMEN

El presente trabajo de tesis es una recopilación bibliográfica de los parámetros que se requieren en la farmacocinética básica durante la investigación de nuevos fármacos.

La primera parte de este trabajo es una apreciación global sobre la investigación y desarrollo de un nuevo fármaco donde podemos apreciar de que consta un estudio preclínico, y su relación con la farmacocinética básica.

Posteriormente se menciona que requieren las autoridades reguladoras en materia de salud tanto en E. U. A., como en México para autorizar un protocolo de investigación de medicamentos, en relación a un estudio farmacológico.

En los siguientes puntos se aprecian los procesos farmacocinéticos: Absorción, Distribución, Biotransformación y Excreción; teorías relacionadas, parámetros y ecuaciones útiles para la determinación de estos. Respaldando cada uno de estos procesos farmacocinéticos con artículos relacionados.

Por último se incluye un anexo con el formato de solicitudes para el trámite de autorización y documentos anexos que deben incluirse con este formato de protocolo de investigación de medicamentos.

1. GLOSARIO DE TÉRMINOS

THF	Tetrahidrofurano
H ⁺	Condiciones ácidas de reacción
Δ	Condiciones térmicas de reacción
ΔG	Energía libre de Gibbs
KD	Coefficiente de partición
π	Constante de hidrofobicidad
Log P	Logaritmo base 10 del coeficiente de partición
OPTT	Oficina de Prevención de la Contaminación y Sustancias Tóxicas
EPA	Agencia de Protección al Medio Ambiente - USA
-H ₂ O	Perdida de una molécula de agua
CAN	Nitrato cérico amoniacal
PPE	Ester polifosfato
DHPMs	Dihidropirimidinas
DHPs	Dihidropiridinas
NPY	Neuropéptido Y
BCCs	Bloqueadores de los canales de calcio
C	Concentración
HLB	Balance lipofílico-hidrofílico
RMN ¹ H	Resonancia magnética nuclear protónica
RMN ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
SD	Sin disolvente
W	Watts
nm	Nanómetros
AAEt	Acetoacetato de etilo
AAMe	Acetoacetato de metilo
BZH	Benzaldehído
Me	Metilo
Et	Etilo
OEt	Etoxilo
OMe	Metoxilo
MHz	Mega Hertz
DMSO	Dimetilsulfóxido
+I	electrodonador por efecto inductivo
↑ ↓	Reflujo

GLOSARIO

Biofase. Compartimiento farmacocinético en donde se ubican los tejidos efectores o los receptores.

Bioteología. Este término se emplea a menudo como sinónimo de ingeniería genética, aún cuando en sentido estricto la bioteología incluye diversas actividades de las que sólo algunas forman parte de la ingeniería genética.

Citocromo P450. Pigmento citocrómico así llamado por la longitud de absorción máxima de su forma reducida.

Compartimiento. Unidad homogénea hipotética no es fisiológica.

Equivalencia. Concepto que se emplea para comparar entre sí a diferentes productos medicamentosos.

Farmacoterapia. La ciencia y aplicación de los medicamentos a la prevención y tratamiento de las enfermedades.

Microconstantes. Estas son constantes que son parte de la constante híbrida son por ejemplo; k_{12} , k_{21} , k_{13} .

Modelo. Es una representación ideal de una parte o la totalidad de un sistema o proceso.

Modelo farmacocinético. Expresión matemática que describe el curso temporal de la concentración o cantidad del fármaco o de su(s) metabolito(s) en parte o en la totalidad del organismo.

Profármaco. Principio activo que sin poseer la actividad farmacológica deseada, la adquiere después de la administración del medicamento al organismo.

Química de combinaciones. Procedimiento para la producción masiva, rápida y a bajo costo de un número casi ilimitado de compuestos, a partir de una molécula que funciona como patrón, empleando diferentes tipos de reacciones.

Radioactivo. Dícese de los cuerpos dotados de radioactividad.

Radioinmunoanálisis. Método de análisis competitivo basado en la reacción de dos antígenos iguales (uno de ellos marcado con radioisótopo) con su anticuerpo.

Radioisótopo. Isótopo radioactivo de un elemento, producido artificialmente por bombardeo con partículas atómicas de elevada energía, cargadas positivamente o con neutrones. Se emplean como marcadores o trazadores.

Sistema. Entendiéndose por sistema un conjunto de órganos y tejidos que cooperan al desarrollo de una misma función.

1. INTRODUCCIÓN

Cuando un médico prescribe un medicamento su principal preocupación estriba en el efecto de este sobre la enfermedad del paciente. El objetivo de la terapéutica es obtener un resultado benéfico con efectos adversos mínimos. Uno de los principales obstáculos para el logro de este objetivo es la gran variabilidad del efecto farmacológico que se observa después de la administración de un fármaco. La posibilidad de implementar terapéuticas con fármacos en forma segura y racional requiere del conocimiento de los factores que causan esa variabilidad. Uno de los factores más importantes es la concentración del fármaco que se alcanza en el sitio de acción.

El conocimiento básico de los factores que controlan la concentración en el sitio de acción es importante para el uso óptimo de los fármacos y este es conocido como farmacocinética, siendo esta la que se encarga del estudio de la velocidad de las concentraciones de los fármacos. La farmacocinética incluye los procesos de; absorción, distribución, biotransformación y excreción y estos determinan la rapidez y por cuanto tiempo el fármaco se presentara en el órgano blanco. El conocimiento de estos procesos y de los factores que los alteran es esencial para la adecuada selección del preparado farmacéutico, la vía de administración y la dosis del nuevo fármaco.

La farmacocinética tiene su mayor utilidad en la predicción de los regímenes de dosificación. Por ejemplo si, un nuevo fármaco es suficientemente potente pero no activa en el sitio blanco en la concentración correcta por un periodo de tiempo específico, como el determinado por el régimen de dosificación, este fármaco será de poco valor para el paciente.

Para diseñar y comprobar adecuadamente las formulaciones farmacéuticas, el Químico Farmacéutico debe estar al corriente de los factores fisiológicos que afectan la

administración y composición de los fármacos en el torrente sanguíneo del hombre. Para determinar la dosis que se ha absorbido, la velocidad de absorción, la velocidad de distribución entre los compartimientos corporales, la velocidad de excreción y los fenómenos relacionados se tienen que aplicar y ampliar los conocimientos de farmacocinética.

La importancia de la farmacocinética en el tratamiento de los pacientes radica en el mejoramiento de la eficacia y seguridad del fármaco. En el ámbito farmacéutico la calidad de los medicamentos es un factor indispensable durante su desarrollo, producción y dispensación.

Este trabajo proporciona, una investigación bibliográfica y hemerográfica de la farmacocinética en el desarrollo de un nuevo fármaco.

1. OBJETIVOS

Objetivo General

A través de una revisión bibliográfica describir los parámetros farmacocinéticos que se requieren en la investigación de los procesos de absorción, distribución, biotransformación y excreción para dar a conocer los principios básicos de la farmacocinética en la investigación de nuevos fármacos.

Objetivos Particulares

- Apoyar el aprendizaje de los estudiantes describiendo las aplicaciones y la importancia de un estudio de farmacocinética básica en la investigación de nuevos fármacos.

- Revisar la documentación necesaria para determinar cuales son los parámetros farmacocinéticos para cumplir con la normatividad que aplica la Secretaria de Salud y la Administración de Alimentos y Medicamentos a un protocolo de investigación de nuevos medicamentos.

- Seleccionar y organizar la información obtenida de manera general para proporcionar las características de una investigación farmacocinética básica.

3. GENERALIDADES

3.1. Farmacocinética en el Descubrimiento y Desarrollo de Nuevos Fármacos

Durante los últimos 70 años, nuevos desarrollos en materia de fármacos han revolucionado la práctica de la medicina, convirtiendo muchas enfermedades que antes eran mortales en ejercicios terapéuticos casi de rutina. Una de las causas de este adelanto médico ha sido el mejoramiento fundamental de los medios para desarrollar y probar nuevos fármacos. Los avances en biología molecular y biotecnología han planteado nuevos métodos y problemas para el proceso de descubrimiento y desarrollo de fármacos.²⁵

La farmacocinética es una de las muchas disciplinas que contribuye al descubrimiento y desarrollo de fármacos. A pesar de que la disciplina de la farmacocinética tiene una antigüedad de unos 70 años, hace más de 30 años que la farmacocinética comenzó a hacer una apreciable contribución en la comprensión de acción del fármaco y así también a las aplicaciones concernientes a las autoridades que regulan la comercialización del fármaco.⁵⁰

En el desarrollo de un fármaco la farmacocinética, juega, cada vez más, un papel importante, comenzando con el descubrimiento del fármaco, guiándolo a la optimización farmacológica seguido de la evaluación de seguridad, continuando con el desarrollo en clínica y finalmente ayudando a la colocación del producto en el mercado.

El desarrollo exitoso de un fármaco depende de la interacción colaboradora de la farmacocinética con varias disciplinas como se muestra en la figura 1, con la cuidadosa consideración del uso apropiado de recursos y la revisión oportuna de resultados.⁴⁴



Figura 1. Interacción entre la farmacocinética y otras disciplinas durante el desarrollo del fármaco.

La farmacocinética es el estudio de la evolución temporal de los niveles del fármaco y sus metabolitos en los diferentes fluidos, tejidos y emuntorios del organismo y de las relaciones matemáticas necesarias para desarrollar los modelos adecuados para interpretar tales datos. La fase farmacocinética corresponde a la evolución del principio activo "in vivo".¹

Durante el desarrollo preclínico, la farmacocinética puede apoyar ayudando en la selección de una especie animal y con el régimen de dosificación (cantidad y frecuencia de dosis) y puede facilitar la interpretación del fallo (veredicto) en estudios toxicológicos permitiendo el rápido paso a ensayos clínicos.⁴⁴

La farmacocinética tiene un papel crítico en las fases iniciales del descubrimiento del fármaco, particularmente en el cernimiento metabólico in vitro usando enzimas animales y humanas.⁵⁰

Varios modelos animales e in vitro son generalmente empleados durante el descubrimiento de un nuevo fármaco, en la fase preclínica, así la caracterización farmacocinética ayuda a identificar agentes con propiedades farmacológicas deseables.⁴⁴

El concepto tradicional de investigación farmacéutica está cambiando profundamente, no sólo en cuanto a que se buscan nuevas vías de aproximación a los tratamientos como puede ser la biotecnología, sino que la industria busca acortar el proceso por el que se determina si un medicamento potencial tiene suficientes garantías de seguridad y eficacia.

De hecho hay algunas compañías que se han propuesto hacerlo en la fase preclínica, es decir, antes que el compuesto sea probado en animales y posteriormente en personas, reducir el proceso que determina si un fármaco es serio candidato para ser comercializado supondría un importante ahorro económico.²

En la mayor parte de los países, las pruebas de los fármacos son reguladas por leyes y vigiladas de cerca por agencias de gobierno. Por ley, la seguridad y eficacia de los fármacos debe definirse antes de que éstos puedan comercializarse.²⁵

El papel de la farmacocinética en el proceso de decisión de fabricación en el desarrollo de un fármaco y su contribución a la valoración de seguridad y eficacia de nuevos fármacos investigados tiene que estar bien establecido.⁴⁴

Desarrollo de un Medicamento

El primer paso en el desarrollo de un fármaco nuevo es el descubrimiento o síntesis de una molécula de un posible medicamento nuevo.²⁵ En casi todos los casos se trata de nuevas moléculas que han sido específicamente sintetizadas y diseñadas con el propósito de alcanzar un determinado efecto en el cuerpo humano. Las nuevas moléculas se diseñan de forma deliberada sobre la base de los conocimientos de los mecanismos bioquímicos que ocurren en los procesos biológicos del cuerpo humano. En algunos casos la síntesis puede estar inspirada en sustancias que se encuentran en la naturaleza, en otros son simplemente el resultado de la concepción genial del investigador.²⁷

Si en el curso de una investigación se está en presencia de una serie de sustancias nuevas, debe hacerse una selección preliminar con el fin de distinguir rápidamente los compuestos útiles de los inútiles, y en el primer caso para determinar a qué categoría de fármacos corresponden.²⁹

De cada cinco mil, moléculas después de diez años de investigación multidisciplinaria, resultará un fármaco útil.²⁷ La aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos requiere normalmente de 10-12 años y 100-500 millones de dólares en costo, para su desarrollo.¹⁵ Debe recordarse que la exclusividad para la fabricación y la venta dura 20 años desde el momento en que se patenta el fármaco.⁵

Si bien el orden de las primeras etapas del estudio, el tiempo general en que se realiza la investigación y el desarrollo de un medicamento nuevo varían en gran medida, la mayoría de las actividades que se llevan a cabo son constantes.⁴¹

Durante diez años, el medicamento pasa por las siguientes etapas:

- Estudio General.
- Modelación molecular.
- Síntesis y análisis.
- Farmacología.
- Farmacocinética y toxicidad.
- Investigación clínica.
- Estudios de productividad.
- Registro sanitario.
- Información y comercialización.²⁷

El objetivo del desarrollo farmacéutico es diseñar con calidad el producto y el proceso industrial para entregar el producto de una manera reproducible. La información y conocimientos ganados de los estudios de desarrollo farmacéutico proporcionan el entendimiento científico para apoyar a las especificaciones establecidas y controles de manufactura.³⁴

El término desarrollo identifica toda aquella fase de investigación por la que se pretende establecer si el fármaco es eficaz y seguro para ser empleado en seres humanos. Una vez seleccionada, una molécula debe estudiarse para establecer sus propiedades farmacológicas y su función terapéutica antes de proceder a la solicitud de registro y su comercialización. El desarrollo de esta fase de investigación se divide en dos grandes etapas: investigación preclínica e investigación clínica.⁵

3.2. Proceso de Investigación Incluyendo la Investigación Farmacéutica Básica y Clínica

Investigación Preclínica

El objetivo principal de la investigación preclínica es determinar si la nueva molécula es suficientemente eficaz y aceptablemente tóxica para poder ser evaluada en seres humanos.

Para ello debe reunirse la máxima información posible sobre las propiedades farmacológicas del nuevo compuesto, tanto las que pueden ser motivo de indicación terapéutica como las que pueden causar efectos adversos en aquellos que la reciban. Con este motivo se realizan una serie de estudios que agrupan en dos grandes áreas de investigación: farmacología preclínica y toxicología. Si el nuevo principio activo se evalúa de manera satisfactoria al final de los estudios citados, se realizan estudios de biofarmacia (como por ejemplo biodisponibilidad y bioequivalencia) para establecer cómo debe ser formulado para su administración en humanos durante la fase de investigación clínica.⁵

Antes de que un nuevo fármaco pueda ser enviado a una evaluación toxicológica o clínica, se requiere un considerable desarrollo químico analítico para cimentar el trabajo subsiguiente de control de calidad y de estabilidad. Existen estándares establecidos y se han ideado métodos analíticos para la producción masiva y para el producto final propuesto.

En forma simultánea con el desarrollo analítico los químicos farmacéuticos comienzan estudios de formulación, dirigidos a obtener un producto estable, altamente aceptable que proporcione la cantidad correcta de fármaco de forma reproducible y efectiva. Se inician estudios químicos acelerados y de larga duración para estimar las condiciones en las que el producto es estable.³⁷

Para la FDA los estudios preclínicos son el paso que limita más tarde proporcionalmente el desarrollo clínico por que los ensayos clínicos no pueden comenzar hasta tener suficientes extrapolaciones de predicciones para iniciar pruebas en humanos. Los estudios preclínicos varían dependiendo de la complejidad y resultado de la investigación inicial.¹⁵

De las pruebas preclínicas se obtiene información sobre:

- 1) La eficacia del fármaco en modelos animales en escalamiento de indicaciones de tratamiento propuesto a humanos.
- 2) La seguridad del fármaco en animales después de dosis única y múltiple en algunas especies.
- 3) La farmacocinética en modelos animales.¹¹

3.2.1. Fases de la Investigación Preclínica

Estudio General. Esta fase esta predeterminada normalmente por una planeación estratégico-administrativa, en la cual se evalúan, aspectos del mercado, necesidades terapéuticas y capacidades internas de la compañía farmacéutica, con el objetivo de establecer las áreas de interés primario para investigar.⁴¹

Es necesario definir el nuevo producto para que se puedan preparar nuevos lotes iguales a la substancia sometida al ensayo. Se debe conocer el nombre genérico, sus formulas estructural y molecular, las características organolépticas, físicas y métodos de cuantificación química.³⁹

Las propiedades fisicoquímicas y biológicas del fármaco pueden influenciar en la forma que actúa el producto final y en su manufactura. Los ejemplos de las propiedades fisicoquímicas y biológicas que podrían ser examinadas incluyen solubilidad, contenido de agua, tamaño de la partícula propiedades cristalinas, actividad biológica y permeabilidad.³⁴

Confirmación de Estructura y Definición de la Actividad Farmacológica.

Cualquiera que sea el origen del descubrimiento del compuesto químico, hay que confirmar la estructura y caracterizarlo por técnicas analíticas adecuadas.⁴¹ De modo independiente al origen de la molécula candidato, las pruebas que se realizan con ella incluyen una secuencia de experimentación y caracterización llamada selección de fármaco.

Se usa una diversidad de ensayos biológicos a niveles molecular, celular, de órgano y en animales para definir la actividad y selectividad del fármaco. El tipo y número de pruebas de selección iniciales dependen del objetivo farmacológico. Por lo general, se requieren estudios en animales sanos para determinar el efecto del fármaco en los aparatos, sistemas y modelos de las enfermedades. Los estudios de funcionamiento cardiovascular y renal se efectuarán primero en animales normales. Se obtendrán pruebas sobre duración del efecto (tiempo de acción) y eficacia después de su administración por vía oral y parenteral.²⁵

Al administrarse la nueva sustancia por ambas vías (de tal manera que desde muy pronto se comienza a tener una idea de su absorción en el tracto digestivo) a unos cuantos animales de experimentación sanos y anestesiados (por lo general especies de roedores) y los efectos serán observados detalladamente.

Curva Dosis-Respuesta. Una vez que se han administrado dosis únicas a los animales y se han observado los efectos, el siguiente paso será incrementar las dosis para mostrar las relaciones de magnitud que hay entre las dosis de fármaco y las respuestas, lo que da lugar a la llamada curva dosis-respuesta y así obtener información sobre el efecto a dosis múltiples (durante horas y aun días). La correspondiente representación utilizando una escala logarítmica suele originar una curva de tipo sigmoideo en la que podemos determinar diversos parámetros, entre los que cabe mencionar; efecto máximo, potencia e intensidad del efecto.⁴¹

Evaluación del Perfil Farmacológico. Una vez elegida una sustancia que pudiera tener utilidad terapéutica, debe efectuarse un estudio farmacológico completo de la acción de esta sobre todos los sistemas orgánicos en animales de distintas especies, no solamente sanos sino también afectados del trastorno que el fármaco ha de corregir y que deberá provocarse experimentalmente.²⁹

En caso de que el agente tuviera actividad útil, se estudiaría con más detenimiento para detectar efectos adversos sobre aparatos y sistemas principales, como respiratorio, digestivo, endocrino y nervioso central. Estos estudios podrían sugerir la necesidad de modificaciones químicas adicionales para lograr propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas más convenientes.

Por ejemplo, los estudios de administración oral podrían indicar que el fármaco se absorbe mal o se biotransforma con demasiada rapidez en el hígado; esto haría necesario modificarlo para mejorar la biodisponibilidad.²⁵ En caso de que el compuesto no tenga ningún efecto útil o que sea extremadamente tóxico no existirá razón para continuar los estudios.⁴¹

Diferentes dosis son administradas, hasta obtener una cierta respuesta a establecer una medición, conocida como **DE₅₀**, que es la dosis que produce un determinado efecto farmacológico en la mitad de los animales a los que se proporciona el fármaco. Para ello se administrarán tanto dosis únicas como múltiples del compuesto, a fin de establecer una visión de sus patrones dosis respuesta.⁴¹

Estudio Farmacocinético. De forma preliminar se determinarán los mecanismos y características de absorción, distribución, biotransformación y excreción, durante la administración del compuesto por periodos de corta duración.⁴¹ Este estudio es esencial, pues aporta los datos para permitir una adecuada administración del medicamento, dando además una idea sobre la duración de su acción en el organismo.²⁹

- * Absorción: Esta característica determina la vía de administración y la presentación farmacéutica del fármaco. Por preferirse la vía de administración oral, se estudia si existe alguna modificación con la ingestión de alimentos, peristaltismo intestinal, etc., se determina el sitio de absorción, si es que el fármaco se absorbe y se hacen estudios histopatológicos, con la finalidad de determinar la integridad de la mucosa intestinal.

Consecutivamente se determina la velocidad de absorción y el porcentaje de absorción en relación con la fórmula y la ingestión de alimentos. El marcado radioactivo es esencial para obtener valoraciones adecuadas. Inicialmente los estudios se hacen en diferentes especies animales y posteriormente en humanos.

- * Distribución: Se mide su distribución orgánica particularmente en el sitio final de acción. Se averigua, mediante estudios adecuados si hay unión con las proteínas plasmáticas, concentración en la grasa corporal, penetración en la barrera hematoencefálica y pasó tras placentario y a la leche materna.
- * Biotransformación: El modo como se biotransforma el medicamento y la curva de desaparición del fármaco cuando es absorbido, son partes importantes en los estudios preclínicos. Debe definirse su degradación, acumulación y forma de eliminación. Debe expresarse muy bien el cambio por unidad de tiempo en función de la concentración del fármaco. En base a lo anteriormente expresado se determina el tiempo de vida media biológica del fármaco, sobre el cual se decidirá la frecuencia de su administración.

- * Excreción: La mayoría de los fármacos se eliminan por vía renal, tracto biliar y materias fecales aunque existen otras vías de excreción las cuales deben definirse para cada medicamento. Generalmente se emplean técnicas con radioisótopos en períodos homogéneos hasta completar 72 horas o más horas, y se relacionan los resultados con el nivel de fármaco en la sangre, para establecer la relación entre absorción, nivel sanguíneo y eliminación.³⁹

Los estudios de farmacocinética determinan por ejemplo los parámetros (velocidad de absorción, concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$), tiempo para concentración plasmática máxima ($t_{m\acute{a}x}$), semivida de eliminación, unión a proteínas plasmáticas, determinación de los principales metabolitos, tipo de eliminación y velocidad de excreción), así como la biodisponibilidad por las vías de administración cuya utilización se presume en fase de desarrollo clínico.⁵

Se utilizan métodos químicos, físicos uso de isótopos radiactivos y biológicos, para determinar el fármaco en los líquidos y tejidos del organismo (ver tabla 1).²⁹

INVESTIGACIÓN PRECLINICA

Propiedades fisicoquímicas (p. ej., solubilidad, pKa, coeficiente de partición)
 Método Analítico para fármaco principal y metabolitos
 Biotransformación in vitro (p. ej., inducción enzimática, interacción fármaco)
 Perfil de biotransformación in vivo
 Farmacocinética en especies roedora y no roedora (dosis única y múltiple)
 Distribución en tejidos y radiografía de cuerpo entero
 Estudios de reproducción, transferencia fetal y placentaria
 Enlace a proteínas

Tabla 1. Información obtenida durante la investigación preclínica para facilitar el entendimiento de la farmacocinética de los fármacos.¹¹

Los compuestos que pasan de manera satisfactoria por los procedimientos iniciales de selección y perfil farmacológico, deben evaluarse con cuidado para detectar riesgos potenciales antes de iniciar las pruebas clínicas.²⁵ Tras seleccionar las primeras moléculas y establecer su actividad farmacológica, debe analizarse su posible toxicidad.⁵

Estudios de Toxicidad. Los estudios de toxicidad o seguridad preclínica son la primera aproximación para conocer la capacidad del producto para producir efectos tóxicos.⁵

Se llevan a cabo en animales para evaluar la toxicidad potencial del nuevo fármaco en seres humanos y, como tal, los requisitos varían de acuerdo con cierto número de factores. Sin embargo, en general existen ciertas pautas: Los estudios de toxicidad deben tener por lo menos la misma duración que los ensayos humanos propuestos y deben ser de un mínimo de dos semanas (lo que apoyará los estudios humanos de una dosis única durante dos semanas de tratamiento).

A veces puede ser difícil administrar el fármaco a los animales por la vía propuesta para los seres humanos, en estos casos deben realizarse estudios toxicológicos por una vía que asegure que se ha obtenido la exposición adecuada al fármaco. La toxicidad observada en los estudios efectuados en animales puede ocurrir en el tiempo ($t_{m\acute{a}x}$) de concentración plasmática ($C_{m\acute{a}x}$).

Los estudios toxicológicos habitualmente se efectúan comparando un grupo control con grupos que reciben una dosis baja, media y alta. Lo ideal es determinar una dosis (y más críticamente un nivel plasmático) que no se asocie con ninguna toxicidad importante (un nivel sin efecto), así como un nivel asociado con toxicidad franca.

En general los estudios se realizan en dos especies: rata y perro (roedora y no roedora). Esto se hace para obtener un cuadro lo más amplio posible sobre toxicidad potencial del fármaco en seres humanos, ya que no se sabe que especie será mas predecible de los efectos en seres humanos. En estos estudios el fármaco debe darse por la vía de administración (es decir, oral, intravenosa, etc) propuesta para el estudio en seres humanos.

Al final de lo estudios los animales son sometidos a un examen histopatológico completo y, durante los ensayos, se obtienen estudios químicos clínicos apropiados a intervalos pertinentes.³⁷

Los estudios de toxicidad son referentes a los efectos nocivos o adversos que el fármaco puede producir es realizado en diversas especies, en todos los casos debe verificarse la toxicidad aguda, subaguda y crónica.

- ❖ Los estudios de toxicidad aguda se efectúan para determinar la cantidad de fármaco que puede ser peligrosa o directamente mortal cuando se administra una o varias veces en 24 horas o menos. La mejor forma de expresar la mortalidad es la dosis letal 50 (**DL₅₀**), es decir, la cantidad de fármaco que mata el 50 por ciento de los animales a los que se administra la misma.

- ❖ La toxicidad subaguda o a corto plazo se estudia generalmente en ratas y perros a los que se administra el fármaco todos los días, habitualmente de forma oral, durante un lapso de 1 a 3 meses.

- ❖ Los estudios de toxicidad crónica o a largo plazo se realizan para investigar las alteraciones funcionales y anatómicas cuando se suministra el fármaco diariamente a diferentes dosis durante 6 meses a 2 años. Al producirse la muerte o bien sacrificando animales en diversos períodos, se efectuará un cuidadoso estudio patológico macro y microscópico de todos los órganos, y especialmente hígado, riñón y médula ósea. Siempre debe incluirse una prueba teratogénica y una investigación de acción cancerogénica.²⁹

Sin embargo, no todos los efectos adversos observados en animales se presentarán en el hombre, ni la toxicología preclínica detectará todos los que se presentan. Por ello resulta indispensable la realización de estudios clínicos.⁵

Si bien no existe ningún requisito absoluto en curso para que los patrocinadores realicen estudios de evaluación de mutagenicidad, los patrocinadores habitualmente realizan esta al comienzo del desarrollo del fármaco.³⁷

Tolerancia al Fármaco. Es una disminución de la capacidad de respuesta a medida que continúa el uso del fármaco; como consecuencia se requiere un aumento de la dosis.³⁸

La prueba de tolerancia al fármaco caracterizada bajo condiciones controladas, es la respuesta del animal a la dosis tóxica de un fármaco. Esto debe lograrse por inducción de la toxicidad y el registro de los signos clínicos manifestados por los animales de prueba seguidos de la administración de dosis específicas. En muchos casos, los datos para identificar la tolerancia a un producto puede ser obtenida de estudios de toxicidad aguda.⁴²

La tolerancia deberá ser estudiada en animales usando rutas pertinentes a la administración clínica propuesta. La evaluación de la tolerancia local deberá realizarse a priori a la exposición humana.³¹

Índice Terapéutico. Esta es la relación existente entre la dosis letal media y la dosis efectiva media; ambas fueron determinadas por los estudios descritos antes e informa sobre el margen de seguridad, que debe ser mayor de 100. Para el investigador clínico es de gran interés el conocimiento de este índice desarrollado en animales, porque es la base para cambiar la dosis terapéutica recomendada.³⁹

Si las pruebas preclínicas indican una favorable proporción de eficacia y toxicidad (índice terapéutico) al fármaco se le da un nombre oficial y comienza el proceso clínico. Otro tipo de estudios después de realizar lo anterior:

(1) estudios de mecanismo de acción de los fármacos.

(2) estudios de interacciones del nuevo fármaco con antiguo fármaco si éste puede ser coadministrado con el nuevo fármaco en humanos.¹¹

Definición. Se denomina así, por que es aquí donde se definirán las sustancias que se someterán a las autoridades sanitarias, para obtener su aprobación y realizar estudios en humanos.⁴¹

Los estudios biofarmacéuticos y farmacocinéticos se realizan con el fin de preparar el fármaco para su administración y comprobar cuál es la biodisponibilidad y las propiedades farmacocinéticas tras su administración por diferentes vías. Son necesarias las pruebas de estabilidad y de degradación para conocer si las nuevas moléculas se mantienen activas en diferentes situaciones, así como su posible interacción con los excipientes. Una vez que se dispone de los estudios farmacológicos, toxicológicos, y biofarmacéuticos, se toma la decisión estratégica de seguir o no el desarrollo del nuevo fármaco, es decir su paso a la fase clínica.⁵

Patente. El departamento legal buscará reconocer los derechos sobre la propiedad industrial de las sustancias descubiertas.⁴¹ Las patentes protegen las ideas de una compañía mientras se da la aprobación por la FDA que es necesaria para comercializar sus productos legalmente. El tiempo promedio del procesamiento para una patente americana es de 3 a 4 años. Si la patente es concedida por la Patente de Estados Unidos y Oficina de la Marca de Fábrica (USPTO), entonces se concede un monopolio de 20 años al inventor a cambio del descubrimiento de la invención al público. Una duración de patente más larga proporciona una exclusividad del mercado extendida que permite a la compañía recuperar sus gastos y obtener ganancias del producto.¹⁵

Después de la idea inicial, los estudios preclínicos deben ser el primer paso en los procesos de USPTO-FDA. Por consiguiente, deben realizarse estudios preclínicos lo más pronto posible para apresurar los procesos de FDA y USPTO, estratégicamente la aprobación de la patente debe venir antes de los procesos de FDA en vista de algunas consideraciones. Si la compañía innovadora comienza el trámite en la FDA antes de registrarse en la USPTO, entonces corre el riesgo de que otra compañía patente la invención antes que ellos.

Por consiguiente, la compañía innovadora tendría que autorizar los derechos de autor y la exclusividad del mercado del biofarmacéutico. Aun cuando otra compañía no patente el biofarmacéutico, la compañía innovadora debe tener cuidado para no descubrir la invención, por otra parte tiene un año para registrar la patente antes de que sea propiedad del dominio público.

Además de los datos in vitro y de animales, evaluar la seguridad y predecir la dosificación, la FDA requiere la demostración de la revisión científica y entonces los procesos clínicos pueden comenzar ante la FDA. Es ventajoso comenzar los procesos clínicos en la FDA después del registró de la patente en la USPTO y que los estudios preclínicos hayan comenzado. Sin embargo, un problema complejo es medir con precisión el tiempo de los estudios preclínicos para acabar antes, o al mismo tiempo con, la emisión de la patente. Una vez que acaba la duración de la patente, la compañía innovadora pierde su privilegio de exclusividad del mercado y se fabricara como genérico en el mercado.

Sin embargo hay procesos para extender la vida de duración de la patente a través 'del periodo de restauración de patente'. Adicionalmente, la compañía innovadora todavía disfruta de la exclusividad del mercado mientras se fabrica el genérico y es sometido a la aprobación del proceso requerido ante la FDA. Hay otras estrategias que pueden atrasar la entrada del genérico al mercado.¹⁵

Autorización. Está etapa teórica pertenece aún a los estudios de farmacología preclínica, la cual abarca el tiempo que toma la autoridad gubernamental correspondiente en dar la aprobación para realizar estudios en humanos.⁴¹

Antes de iniciar los ensayos clínicos deben cumplirse algo más el Químico Farmacéutico debe dar al compuesto una forma de dosificación apropiada y estable. La estabilización de un producto debe evitar cambios físicos o químicos (cambios de color, precipitación o descomposición). El compuesto activo debe estar disponible para la absorción y transporte al sitio de acción. Los componentes de la forma farmacéutica deben ser compatibles y deben proporcionar un producto elegante al paciente y al médico. Estos excipientes deben cumplir frecuentemente los requisitos delineados en la USP/NF, las farmacopeas europeas u otros compendios nacionales.³⁷

Los excipientes escogidos, su concentración y las características de estos pueden influir en la forma de actuar del producto final (ejemplo., estabilidad, biodisponibilidad) y debe discutirse su manufactura con relación a la respectiva función de cada excipiente.³⁴ Después de hacer las preparaciones farmacéuticas definitivas, debe determinarse su estabilidad en diferentes condiciones de almacenamiento.

3.2.2. Investigación Clínica

Una vez tomada la decisión de proseguir el desarrollo del nuevo fármaco tras finalizar la fase preclínica, llega el momento de administrar el fármaco a seres humanos. Las etapas del desarrollo clínico se conocen con los nombres de fase I, II, III, y IV. Las tres primeras comprenden todos los estudios realizados en humanos antes de la comercialización del producto, mientras que la fase IV se inicia éste se encuentre disponible para su prescripción.⁵

El objetivo de estudios clínicos en la industria farmacéutica es evaluar si un fármaco será candidato eficaz en el tratamiento de una enfermedad a condición, de sus riesgos de efectos no deseados, y la relativa relación de estas valoraciones (valoración del riesgo/beneficio). Estos estudios deben dirigirse para que los voluntarios participantes (sujetos saludables o pacientes) se expongan al menor riesgo posible concordando con el beneficio potencial.

En este contexto, la farmacocinética clínica en desarrollo del fármaco se enfoca a tres principales objetivos:

1. Dejar afuera los candidatos de fármaco que tienen un potencial bajo para volverse productos exitosos tan rápidamente como posible.
2. Apresurando el proceso de desarrollo para los candidatos de alto-potencial.
3. Proporcionar la información farmacocinética para dar a médicos y farmacéuticos un uso del fármaco con la mejor ventaja para los pacientes potenciales.

La manera principal que estos objetivos se logran es proporcionando una evaluación continua de la relación de dosis-concentración-efecto a lo largo del curso del desarrollo del fármaco.⁴⁴

Fases del Desarrollo Clínico

Fase I. Este ensayo concierne principalmente a la seguridad y farmacocinética de un nuevo fármaco. El estudio comienza con dosis única y/a dosis múltiples en voluntarios sanos y posteriormente a pacientes.¹¹ Se determinan los efectos del fármaco en función de la dosis, en un número pequeño, entre 25 y 50, de voluntarios sanos. Las pruebas de la fase I se efectúan para determinar si los seres humanos y los animales muestran respuestas significativamente distintas al fármaco y con el fin de establecer los límites probables de valores de dosis clínicas seguras. En estas pruebas, los investigadores y los sujetos saben lo que se está administrando. Muchas toxicidades predecibles se detectan en esta fase. Las determinaciones farmacocinéticas de absorción, vida media y biotransformación se efectúan con frecuencia en la fase I.²⁵

En la fase I debe evaluarse minuciosamente el perfil cinético del fármaco madre y de los metabolitos identificables. Debe determinarse el camino de biotransformación de estas especies químicas, incluyendo los sitios de biotransformación y depuración presistémicos (pared intestinal, metabolismo hepático del primer paso ,etc., para los productos administrados por vía oral), los sitios de biotransformación del fármaco que ingresa a la circulación sistémica, incluidos los sistemas enzimáticos involucrados y la distribución de especies relevantes en el compartimiento biológico de interés (e. j., las concentraciones en LCR de estas especies para un tratamiento propuesto de la enfermedad de Alzheimer).

Debe evaluarse el grado de unión del fármaco madre y de los metabolitos a las proteínas y si se acumuló o no cualquiera de las especies químicas con distintos regímenes de dosificación.³⁷

Fase II. El fármaco se estudia vez primera en pacientes con la enfermedad a tratar, para determinar su seguridad y eficacia. Se analiza con detalle a un número pequeño de pacientes (de 10 a 200). Con frecuencia se emplea un diseño ciego simple, con un placebo inerte y un fármaco activo conocido (control positivo) además de la sustancia que se está investigando. Las pruebas de la fase II se realizan también en centros clínicos especializados. Es probable que en ella se detecten más reacciones tóxicas.

Fase III. El fármaco es evaluado en un número mayor de pacientes a veces millares, al emplearse información obtenida de la fase I y II, en la fase III se diseñan pruebas para minimizar los errores ocasionados por los efectos del placebo, el curso variable de la enfermedad etc. En consecuencia, se emplean técnicas con diseño doble ciego y cruzado. Cuando se obtiene aprobación para su venta, se inicia la fase IV.

Fase IV. Ésta se refiere a una vigilancia continua de la seguridad del nuevo fármaco en las condiciones reales de uso en un gran número de pacientes. La autorización final de un fármaco para prescripción general debe acompañarse de un programa de vigilancia poscomercialización.²⁵

3.3. El Proceso de Aprobación de un Fármaco

La aprobación de nuevos fármacos en los Estados Unidos cae bajo la autoridad de la FDA.¹¹ Antes de que se pueda comercializar un nuevo fármaco en los Estados Unidos es preciso llevar a cabo extensas pruebas y la FDA aprobará el producto como seguro y efectivo para los usos propuestos, las primeras pruebas se realizan en animales (ver tabla 2).³⁸

Si se determina que un fármaco es seguro para realizar ensayos clínicos controlados en seres humanos se debe enviar una solicitud de Nuevo Fármaco en Investigación (IND, del inglés Investigational New Drug) a la FDA, específicamente esta solicitud se presenta al Centro para Evaluación e Investigación de Fármaco (Center for Drug Evaluation and Research), para informar que se iniciarán estudios de eficacia e inocuidad en seres humanos. Este documento incluye:

- 1) Información sobre la composición y origen del fármaco.
- 2) Información sobre su elaboración.
- 3) Todos los datos obtenidos en estudios de animales (farmacología, toxicidad y eficacia).
- 4) Planes y protocolos clínicos.
- 5) Nombres y acreditación de los médicos que realizarán las pruebas clínicas.²⁵

Después de la presentación de una IND a la FDA, la agencia tiene 30 días, para reexaminar la IND para un resultado seguro. Las pruebas clínicas pueden comenzar cuando es aprobada la revisión de la FDA o en la ausencia de comentarios por parte de la FDA, 30 días después de la presentación.¹¹

Cuando los resultados de la fase III son positivos, se solicita autorización para introducir la nueva sustancia en el mercado. El proceso para obtener la aprobación para venta requiere la presentación de una solicitud Aplicación de un Nuevo Fármaco (NDA, del inglés New Drug Application) a la FDA.

La solicitud contiene, a veces en cientos de volúmenes, informes completos de todos los datos preclínicos y clínicos pertinentes acerca del fármaco estudiado. La FDA revisa el material y la decisión para aprobarlo puede tomar tres o más años. En caso de que la necesidad del fármaco sea muy urgente (p. ej., en el tratamiento para el cáncer), el proceso de pruebas preclínicas y clínicas y la revisión de la FDA se pueden apresurar.²⁵

Sin embargo, en ninguna parte se escribe una lista exacta de datos específicamente requeridos para la aprobación de un nuevo fármaco (tipos de estudio específicos, número de sujetos, el poder estadístico requerido).¹¹

PROCESOS PARA LA APROBACIÓN DE UN FÁRMACO

- Estudios preclínicos (animales)^a
 - Designación de un nombre oficial al fármaco
 - Aplicación de investigación de un nuevo fármaco(IND)
 - Pruebas clínicas requeridas: Fase I
 - Fase II
 - Fase III
 - Aplicación de un nuevo fármaco (NDA)
 - Pruebas clínicas precomercialización
 - Pruebas clínicas poscomercialización (fase IV)

Tabla 2. Procesos para la aprobación de un fármaco por la FDA.¹¹

^a Estos estudios usualmente incluyen: eficacia y potencia en modelos animales de indicaciones propuestas, equilibrio de masas, identificación del metabolito, farmacocinética, tolerancia a dosis múltiples, toxicidad, teratogenesis y efectos sobre reproducción.

3.3.1. El Regulador FDA

El proceso de desarrollo de un fármaco ocurre dentro de la estructura de finida por la FDA. Desde las iniciales pruebas clínicas en la fase I hasta los posteriores ensayos clínicos en las fases II y III, la FDA tiene considerable influencia y control mientras al mismo tiempo ejercita un mínimo grado de interferencia que es a menudo sorprendente. La FDA proporciona una significativa guía en un programa para desarrollo de un fármaco.⁵⁰

Como resultado de un esfuerzo colaborador entre las agencias reguladoras y la industria farmacéutica, se han hecho grandes avances para racionalizar el proceso de desarrollo a través de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH). Es aconsejable consultar algunos de los documentos de la guía reguladora que han sido emitidos.

A continuación se presenta una lista de guías reglamentarias al corriente aplicables al uso de farmacocinética no clínica en la evaluación de seguridad y el desarrollo de un fármaco.⁴⁴

- I. Guía de estudios de distribución en tejido de dosis repetida; ICH-S3B (Marzo 1995). Los estudios de distribución en tejido son esenciales, proporcionan información sobre la distribución y acumulación del compuesto y/o metabolitos, especialmente respecto a los sitios potenciales de acción. Esta guía proporciona en que circunstancias deben considerarse estudios de distribución de tejido de dosis repetida y sobre el proceder de tales estudios.³⁵

- II. Guía de estudio de farmacológica de seguridad de farmacéuticos para humanos; ICH S7A (Jul 2001). Esta guía fue desarrollada para ayudar a proteger a los participantes en los ensayos clínicos y a pacientes que reciben los productos comercializados de las reacciones adversas potenciales de farmacéuticos, mientras evitando el uso innecesario de animales y otros recursos. Esta guía define la farmacología de seguridad y describe los principios generales y recomendaciones para su evaluación.

- III. Estudios de seguridad no clínica para la conducta de pruebas clínicas en humanos para farmacéuticos; ICH-M3 (Jul 1997). Los estudios de seguridad no clínicos recomiendan para la aprobación de la comercialización de un fármaco usual, incluir estudios de toxicidad de dosis única y repetida, estudios de toxicidad de reproducción, estudios de genotoxicidad, estudios de tolerancia local, y para fármacos que tienen causa especial de preocupación, o se piensan para una larga duración de uso, una valoración del potencial carcinogénico.

Otros estudios no clínicos incluyen estudios de la farmacología para la valoración de seguridad (farmacología de seguridad) y estudios de farmacocinética (absorción, distribución, biotransformación, y excreción (ADME)). Se presentan este tipo de estudios y su relación a la conducta de ensayos clínicos humanos en esta guía.³⁵

- IV. Prueba de toxicidad aguda de dosis única para farmacéuticos; PT1 (Ago 1996). Los estudios de toxicidad aguda en animales son normalmente necesarios para cualquier producto farmacéutico pensado para el uso humano.

La información obtenida de estos estudios es útil para determinar la dosis en estudios de dosis repetida y proporcionan una identificación preliminar de órganos designados a la toxicidad y de vez en cuando, revelan la toxicidad tardada. Los estudios de toxicidad aguda también pueden ayudar en la selección de dosis de arranque para estudios de Fase I en humano y proporcionar información pertinente respecto a la sobredosificación aguda en humanos.³⁵

- V. Duración de la prueba de toxicidad crónica en animales (prueba de toxicidad en roedores y no roedores); ICH-S4A (25 Jun 1999). Esta guía representa el pensamiento actual de la agencia con respecto a la toxicidad crónica en animales (pruebas de toxicidad en roedores y no roedores).³⁵

- VI. Evaluación de seguridad preclínica de fármacos derivados de la biotecnología; ICH-S6 (18 Nov 1997). Esta guía está pensada principalmente a recomendar una estructura básica para la evaluación de seguridad preclínica de fármacos derivados de la biotecnología.⁴⁷

- VII. La valoración de exposición sistemática en estudios de toxicidad; ICH-SE3A (Mar 1995). Toxicocinética es definida como la generación de datos farmacocinéticos, tanto como un componente integral en la conducta de estudios de toxicidad clínica o especialmente apoyando los estudios y valorando la exposición sistemática. La guía destaca la necesidad de integrar la farmacocinética en las pruebas de toxicidad, la cual deberá ayudar en la interpretación de los hallazgos toxicológicos y permitir un estudio racional del desarrollo propuesto.⁴⁹

Por otra parte también existen guías que hacen recomendaciones sobre la Documentación Técnica Común (CTD) que es solicitada para el registro de farmacéuticos de uso humano. Estas guías describen el formato de la CTD que es aceptado en las tres regiones (Japón, Europa y los Estados Unidos), siendo estas:

M4Q: La CTD – Calidad.

M4S: La CTD – Seguridad.

M4E: La CTD – Eficacia.²¹

Este documento en su apartado para la apreciación no clínica indica que; debe presentarse una integra valoración crítica de la farmacología, farmacocinética, y evaluación toxicológica del farmacéutico. Donde las guías pertinentes a la conducta de estos estudios, deben tenerse en cuenta, y cualquier desviación de estas guías debe discutirse y justificarse.

La valoración farmacocinética, toxicocinética, y datos de biotransformación deben dirigirse relevando los métodos analíticos usados, modelos farmacocinéticos, y los parámetros derivados.

Las comparaciones de biotransformación para ínterespecies y las comparaciones de la exposición sistemática en animales y humanos (AUC, C_{max} y otros parámetros apropiados) deben discutirse, resaltando las limitaciones y utilidad del estudio no clínico para la predicción de efectos adversos indeseables.

La sucesión del escrito farmacocinético debe ser como sigue:

- Resumen Breve. Deben resumirse los principales hallazgos de los estudios farmacocinéticos en aproximadamente dos a tres páginas. Esta sección debe empezar con una descripción del alcance de la evaluación farmacocinética y debe darse énfasis a, por ejemplo, si las especies que se examinaron eran aquellas utilizadas en farmacología y evaluación de toxicología, y si las formulaciones que usaron eran similares o idénticas.
- Métodos de análisis. Esta sección debe contener un resumen breve de los métodos de análisis para las muestras biológicas, incluso el límite de cuantificación del procedimiento analítico.
- Absorción.
- Distribución.
- Biotransformación.
- Excreción.
- Farmacocinética de interacciones del fármaco. Si se han realizado, estudios de interacciones del fármaco (in vitro y/o in vivo) en farmacocinética no clínica deberán ser resumidos en esta sección.
- Otros estudios de farmacocinética. Si se han realizado estudios no clínicos en modelos de la enfermedad (e. j., los animales dañados) deben resumirse brevemente en esta sección.
- Discusión y conclusiones.²¹

3.3.2. Autoridades Sanitarias en México

En México los proyectos de investigación de medicamentos se realizan bajo los lineamientos de la Secretaría de Salud en la Dirección de Evaluación de Tecnologías para la Salud. Su función es revisar que los proyectos de investigación cumplan con lo que establece la Ley General de Salud y su Reglamento en Materia de Investigación para la Salud, las Buenas Prácticas Clínicas de Investigación y los lineamientos éticos que establece la Declaración de Helsinki.¹⁴

El trámite para la autorización de un proyecto de investigación de medicamentos se realiza en la Secretaría de Salud a través de la COFEPRIS (Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios).⁴⁶

Las Instituciones que desarrollen protocolos de Investigación para la Salud, tendrán que realizar un trámite de Solicitud de Autorización de Protocolo de Investigación de Medicamentos, dicho trámite se realiza para los casos de nuevos medicamentos o cambios en las indicaciones terapéuticas para los medicamentos conocidos, así como de los insumos que se refiere el Capítulo IX del Reglamento de Insumos para la Salud, cuando no exista evidencia internacional de su eficacia o seguridad.¹⁴

Este trámite se lleva a cabo utilizando un formato de solicitudes (ver Anexo I), el cual requiere de diferentes datos que se van llenando con ayuda de una guía que es entregada con el formato. La solicitud deberá presentarse debidamente requisitada y anexando la documentación correspondiente (ver el punto 6.2 de Anexo II).²³

El Fundamento Jurídico que da origen al trámite es el artículo 102 de la Ley General de Salud y artículos 14, 31, 62, 69, 73 y 88 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.⁴⁶

Ley General de Salud

ART.102.- La Secretaría de Salud podrá autorizar con fines preventivos, terapéuticos, rehabilitatorios o de investigación, el empleo en seres humanos de medicamentos o materiales respecto de los cuales aún no se tenga evidencia científica suficiente de su eficacia terapéutica o se pretenda la modificación de las indicaciones terapéuticas de productos ya conocidos. Al efecto los interesados deberán presentar la documentación siguiente:

- I. Solicitud por escrito;
- II. Información básica farmacológica y preclínica del producto;
- III. Estudios previos de investigación clínica, cuando los hubiere,
- IV. Protocolo de investigación, y
- V. Carta de aceptación de la institución donde se efectúe la investigación y del responsable de la misma.²⁸

Reglamento de Insumos para la Salud

📖 De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos

ART. 14.- La investigación que se realice en seres humanos deberá desarrollarse conforme a las siguientes bases:

- I. Se ajustará a los principios científicos y éticos que la justifiquen;

- II. Se fundamentará en la experimentación previa realizada en animales, en laboratorios o en otros hechos científicos;
- III. Se deberá realizar sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro medio idóneo;
- IV. Deberán prevalecer siempre las probabilidades de los beneficios esperados sobre los riesgos predecibles;
- V. Contará con el conocimiento informado y por escrito del sujeto de investigación o su representante legal, con las excepciones que este reglamento señala;
- VI. Deberá ser realizada por profesionales de la salud a que se refiere el artículo 114 de este reglamento, con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, bajo la responsabilidad de una institución de atención a la salud que actúe bajo la supervisión de las autoridades sanitarias competentes y que cuente con los recursos humanos y materiales necesarios, que garanticen el bienestar del sujeto de investigación;
- VII. Contará con el dictamen favorable de las comisiones de investigación, ética y la bioseguridad, en su caso , y
- VIII. Se llevará a cabo cuando se tenga la autorización del titular de la institución de atención a la salud y, en su caso, de la Secretaría, de conformidad con los artículos 31, 62, 69, 71, 73 y 88 de este reglamento.

De la investigación en comunidades

ART. 31.- Las investigaciones experimentales en comunidades sólo podrán ser realizadas por establecimientos que cuenten con autorización previa de la Secretaría para llevarlas a cabo, sin perjuicio de las atribuciones que corresponden a otras dependencias del Ejecutivo Federal, y hubiere cumplido, en su caso, con los estudios de toxicidad de acuerdo a las características de los productos y el riesgo que impliquen para la salud humana.

- 📖 De la investigación de nuevos recursos profilácticos de diagnóstico, terapéutico y de la rehabilitación

ART. 62.- Las autoridades correspondientes de las instituciones de atención a la salud que realicen estas investigaciones deberán obtener la autorización de la Secretaría. Al efecto, presentarán la siguiente documentación:

- I. Protocolo de investigación que deberá contener un análisis objetivo y completo de los riesgos involucrados, comparados con los riesgos de los métodos de diagnóstico y tratamiento establecidos y la expectativa de las condiciones de vida del sujeto con y sin el procedimiento o tratamiento propuesto;
- II. Carta de aceptación del titular de la institución donde se efectuará la investigación;
- III. Dictamen favorable de las comisiones de investigación, ética y, en su caso, de bioseguridad;
- IV. Descripción de los recursos disponibles, incluyendo áreas, equipo y servicios auxiliares de laboratorio y gabinete;
- V. Descripción de los recursos disponibles para el manejo de urgencias médicas;
- VI. Historial profesional del investigador principal, que incluya su preparación académica, producción científica representativa y práctica clínica o experiencia en el área de la investigación propuesta;
- VII. Preparación académica y experiencia del personal médico, paramédico y otros expertos que participarán en las actividades de investigación;
- VIII. Los requisitos señalados en los artículos 69 y 73 de este reglamento, en su caso, y
- IX. Las demás que señalen las normas técnicas que al efecto emita la Secretaría.

📖 De la investigación farmacológica

ART. 69.- El empleo en seres humanos de medicamentos de investigación durante su valoración a través de las fases I a IV de investigación farmacológica clínica, se hará con la autorización de la Secretaría. Al efecto, las instituciones deberán presentar la documentación que indica el artículo 62 de este reglamento, además de lo siguiente:

- I. La información farmacológica básica y preclínica del medicamento, y
- II. La información previamente obtenida sobre farmacología clínica, en casos de las fases II, III, y IV y pruebas de biodisponibilidad cuando se requieran.

Otros artículos de interés

ART.67.- Todas las investigaciones en farmacología clínica que se realicen, deberán estar precedidas por estudios preclínicos completos que incluyan características fisicoquímicas, actividad farmacológica, toxicidad, farmacocinética; absorción, distribución, biotransformación y excreción del medicamento en diferentes especies de animales; frecuencias, vía de administración y duración de las dosis estudiadas que pueden servir como base para la seguridad de su administración en el ser humano; también se requieren estudios sobre mutagénesis, teratogénesis y carcinogénesis.

📖 De la investigación de otros nuevos recursos

ART. 73.- Toda investigación a la que se refiere este capítulo deberá contar con la autorización de la Secretaría. Al efecto, las instituciones deberán presentar la documentación que se indica en el artículo 62 de este reglamento, además de lo siguiente:

- I. Las fundamentos científicos, información sobre la experimentación previa realizada en animales, en laboratorio, y
- II. Estudios previos de investigación clínica, cuando los hubiera.

📖 De la investigación que implique construcción y manejo de ácidos nucleicos recombinantes

ART. 88.- Se requiere la autorización de la Secretaría para iniciar los siguientes tipos de experimentación:

- I. Formación de ácido desoxirribonucleico recombinante derivado de los microorganismos patógenos que quedan clasificados en los grupos de riesgo III y IV a que se refiere el artículo 79 de este reglamento, así como la formación de material genético recombinante derivado de las células que son infectadas por tales agentes, independientemente del sistema de huésped y vector que se use;
- II. Construcción intencional de ácidos nucleicos recombinantes para inducir la biosíntesis de toxinas potentes para vertebrados;
- III. Liberación intencional al ambiente de cualquier microorganismo que parte ácidos nucleicos recombinantes;
- IV. Transferencia de resistencia a los antibióticos a microorganismos que no la adquieren en la naturaleza, si tal transferencia pudiera afectar negativamente el empleo del antibiótico en medicina humana, y
- V. Experimentos con microorganismos con ácidos nucleicos recombinantes en cultivos mayores de diez litros, debido a que su contención física y biológica es más difícil, a menos que las moléculas recombinantes se hayan caracterizado rigurosamente y se demuestre la ausencia de genes peligrosos en ellas. Quedan excluidos aquellos procesos de carácter industrial y agropecuario no relacionados directa o específicamente con las actividades establecidas en el artículo 3° del presente reglamento.²⁸

Respuesta de la COFEPRIS

El plazo máximo de respuesta es de 20 días hábiles, salvo el supuesto de que el interesado presente una certificación por tercero autorizado que avale la seguridad y validez científica del protocolo de investigación, en cuyo caso el trámite se entenderá aprobado con la simple presentación de la solicitud. Si al término del plazo máximo de respuesta, la autoridad no ha respondido, se entenderá que la solicitud fue resuelta en sentido afirmativo.⁴⁶

1. DESCRIPCIÓN DEL PROCESO DE INVESTIGACIÓN INCLUYENDO LA INVESTIGACIÓN BÁSICA FARMACÉUTICA

Para ayudar confirmar la seguridad y eficacia de un producto farmacéutico de uso humano, farmacólogos y toxicólogos evalúan los resultados de los fármacos que prueban en animales (in vivo) y sistemas de cultivo (in vitro). Ellos relacionan los efectos que observaron al posible efecto farmacológico y toxicológico en humanos. Las guías reglamentarias sobre recomendaciones y sometimiento para estudios de Farmacología y Toxicología son las que a continuación se describen.³⁶

4.1. Estudios de Distribución en Tejido de Dosis Repetida

Los estudios de distribución en tejido son esenciales ya que proporcionan información sobre la distribución y acumulación del compuesto y/o metabolitos, especialmente respecto a los sitios potenciales de acción, esta información puede ser útil para el proyecto de toxicología, estudio de farmacología y para interpretar los resultados de estos experimentos.

No hay ningún requisito firme para los estudios de distribución en tejido de dosis repetida. Sin embargo puede haber circunstancias., son útiles cuando después de la valoración de dosificar repetidamente rinde información importante.

Los estudios de distribución en tejido son un componente importante en el programa de la cinética no clínica. Para la mayoría de los compuestos, se espera que estudios de distribución en tejido de dosis única con suficiente sensibilidad y especificidad, mantendrá una valoración adecuada de la distribución en tejido y el potencial de acumulación. De no ser así, deben requerirse estudios de distribución en tejido de dosis repetida igualmente para todos los compuestos y sólo deben dirigirse cuando no se puedan derivar datos apropiados de otras fuentes.

Los estudios de dosis repetidos pueden ser apropiados bajo ciertas circunstancias basadas en los datos de estudios distribución en tejido dosis única, estudios de toxicidad y de toxicocinética. Los estudios pueden ser muy apropiados para compuestos que tienen una vida-media larga, eliminación incompleta o toxicidad del órgano no esperada. El plan y momento de estudios de distribución en tejido de dosis repetidas deben determinarse de acuerdo a cada caso en específico.³³

4.2. Toxicocinética: Evaluación de la Exposición Sistemática en Estudios de Toxicidad

El principal objetivo de la toxicocinética es describir la exposición sistemática llevada a cabo en animales su relación con el nivel de dosis y el curso del tiempo de los estudios de toxicidad.

Los objetivos son realizar la derivación de uno o más parámetros farmacocinéticos a partir de las mediciones hechas en los puntos apropiados de tiempo y durante el transcurso de los estudios individuales. Esta medición usualmente utiliza muestras de fluidos biológicos como plasma (sangre entera o suero) y se elige según el caso.

Los parámetros mas comúnmente usados en la evaluación de la exposición sistemática en estudios de toxicidad son; AUC, C_{max} y C_p a un tiempo dado.⁴⁹

4.3. Estudio de Seguridad Farmacológica para el Farmacéutico en Humano

Esta guía generalmente aplica a las nuevas entidades químicas y los productos derivados de biotecnología para el uso humano. Esta guía puede aplicarse a productos farmacéuticos comercializados cuando sea apropiado (e. j., cuando se presenten eventos clínicos adversos, una nueva población de pacientes, o una nueva ruta administración suscitada concerniente no dirigida previamente).

Debe darse consideración a la selección de modelos animales pertinentes u otros sistemas de prueba para que la información científicamente válida pueda derivarse. Los factores de la selección pueden incluir la sensibilidad del modelo a la farmacodinamia, el perfil farmacocinético, especie, raza, género, edad de los animales experimentales, la susceptibilidad, sensibilidad, y reproducibilidad del sistema de prueba y datos de fondo disponibles sobre la sustancia.

✓ Estudios in vivo e in vitro

Modelos de animales muertos recientemente y preparaciones in vitro pueden ser usados como sistemas de prueba, incluyendo pero no se limita a: órganos y tejidos aislados, cultivo de células, fragmentos celulares, organelos subcelulares, receptores, conductores de iones, transportadores y enzimas.

En sistemas in vitro puede usarse un estudio sustentador (e. j., obtener un perfil de la actividad de la sustancia o investigar el mecanismo de efectos observados in vivo). Para estudios in vivo, es preferible usar animales no anestesiados los datos de animales en condiciones al ambiente del laboratorio son preferibles a los datos de animales represados o no anestesiados. Con el uso de animales no anestesiado, la anulación del malestar o dolor es una consideración preferente.

✓ El tamaño de la muestra y uso de controles

El tamaño de los grupos debe ser suficiente permitir la interpretación científica significativa de los datos generados. Así, el número de animales o preparaciones aisladas deben ser adecuados para demostrar o descartar la presencia de un efecto biológicamente significativo de la sustancia prueba. El tamaño de la muestra debe tener en cuenta el tamaño del efecto biológico que es de preocupación para los humanos.

✓ Ruta de administración

En general, la ruta de administración clínica esperada debe usarse cuando sea factible. Sin tener en cuenta la ruta de administración a la exposición de la sustancia de origen y sus metabolitos principales debe ser similar o mayor que el logró en humanos, cuando la tal información está disponible.

La valoración de efectos para más de una ruta puede ser apropiada si la sustancia de la prueba se piensa para el uso clínico para más de una ruta de administración (e. j., oral y parenteral) o donde se observen o se anticipen diferencias cualitativas y cuantitativas significantes en la exposición sistémica o local.

✓ Niveles de dosis

Los estudios in vivo de seguridad farmacológica deben ser diseñados para definir la relación de la dosis-respuesta del efecto adverso observado . El curso del tiempo (e. j., duración de respuesta) y debe investigarse el efecto adverso, cuando sea factible. Generalmente, deben compararse las dosis que provocan el efecto adverso a las dosis que provocan el primer efecto farmacodinámico en las especies de la prueba, o el efecto terapéutico propuesto en humanos, si es factible.

Los estudios in vitro deberán diseñarse a establecer una relación de concentración-efecto. El intervalo de concentraciones usado debe seleccionarse para aumentar la probabilidad de descubrir un efecto en el sistema de la prueba. El límite superior de este intervalo puede ser influenciado por propiedades fisicoquímicas de la sustancia de la prueba y otros factores específicos de la prueba. En la ausencia de un efecto, el intervalo de concentraciones seleccionado debe justificarse.

✓ Duración de estudios

Los estudios de farmacología de seguridad generalmente son realizados por administración de dosis única., la duración de los estudios de farmacología de seguridad debe basarse racionalmente para conducirse a los efectos deseados.

Generalmente, cualquier compuesto de origen y la mayoría de sus metabolitos que logran, o se espera que logren, la exposición sistemática en humanos deben evaluarse en estudios de farmacología de seguridad.⁴⁸

4.4. Estudios de Seguridad No Clínica para Farmacéuticos en la Conducta de Pruebas Clínica en Humanos

El propósito de este documento es recomendar normas internacionales para promover la armonización de los estudios de seguridad no clínica necesarios para apoyar los ensayos clínicos humanos de un alcance y duración dado.

Los estudios seguridad no clínica recomiendan para la aprobación de la comercialización de un producto farmacéutico, normalmente incluir, estudios toxicidad de dosis única y repetida, estudios de toxicidad de reproducción, estudios de genotoxicidad y estudios de tolerancia local y para fármacos que tienen causa especial de preocupación o se piensan para una duración de largo uso, una valoración de carcinogénesis potencial.

Otros estudios no clínicos incluyen estudios de farmacología para la valoración de seguridad (farmacología de seguridad) y estudios farmacocinética (absorción, distribución, biotransformación, y excreción (ADME)).

Los objetivos de la evaluación de seguridad no clínica incluyen, una caracterización de efectos tóxicos con respecto a los órganos designados, dependencia de dosis, relación a la exposición y el potencial de reversibilidad.

Esta información es importante para la estimación de una dosis de arranque inicial segura para las pruebas en humanos y la identificación de parámetros para la supervisión clínica para efectos adversos potenciales.

✓ Farmacología de seguridad

La farmacología de seguridad incluye la valoración de efectos en funciones vitales, como sistema nervioso, respiratorio, cardiovascular y éstos deben evaluarse a priori a la exposición humana. Estas evaluaciones pueden dirigirse para aumentar los estudios de toxicidad o como estudios separados.

✓ Estudios de farmacocinética y toxicocinética

Deben evaluarse datos de la exposición en animales a priori a las pruebas clínicas en humanos. Además debe hacerse disponible la información sobre ADME en animales para comparar fases metabólicas humanas y animales. La información apropiada debe estar disponible normalmente cuando en la Fase I (Farmacología Humana) se han completado los estudios.

✓ Estudios de toxicidad de dosis única y repetidas

La toxicidad (aguda) de dosis única para un producto farmacéutico, debe evaluarse en dos de las especies mamíferas a priori a la primera exposición humana. Un estudio de aumento de dosis es considerado como alternativo al plan de dosis única. La recomendación de la duración de los estudios de toxicidad de dosis repetida usualmente se relaciona a la duración, indicación terapéutica y escalamiento del ensayo clínico propuesto. En un principio, la duración de los estudios de toxicidad en animales dirigidos en dos especies mamífero (una no roedor) deberá ser igual o que exceda la duración de los ensayos clínicos en humanos, arriba de la duración máxima recomendada para estudios de toxicidad de dosis repetida.

Un estudio de toxicidad de dosis repetida en dos especies (una no roedora) con una duración mínima de 2 a 4 semanas apoyaría a la Fase I (Farmacología Humana) y a la Fase II (Terapéutica Exploratoria) para estudios arriba de 2 semanas duración. Para los estudios de la Fase III (Terapéutica Confirmatoria), un estudio de toxicidad de un mes, en dos especies (un no roedor) apoyaría ensayos clínicos de arriba de dos semanas de duración.

✓ Estudios de genotoxicidad

Antes de la primera exposición humana, pruebas in vitro para la evaluación de mutaciones y daño cromosomal. Si un hallazgo equivocado o positivo ocurre, la comprobación adicional debe realizarse. La serie normal de pruebas para el genotoxicidad debe completarse a priori a la iniciación de estudios de Fase II.

✓ Estudios de carcinogenicidad

Estudios de carcinogenicidad completos, normalmente no se necesitan de antemano para la conducta de pruebas clínicas a menos que haya una causa de preocupación.

✓ Estudios de toxicidad en la reproducción

Estos estudios deberán de proceder como sea apropiado para la población que será expuesta.³¹

4.5. Prueba de Toxicidad Aguda Dosis Única para Farmacéuticos

Los estudios de toxicidad aguda en animales son normalmente necesarios para cualquier producto farmacéutico propuesto para el uso humano.

La información obtenida de estos estudios es utilizada para seleccionar la dosis para los estudios de dosis repetida y proporciona una identificación preliminar de órganos blancos de toxicidad y de vez en cuando revelan la toxicidad tardada.

Los estudios de toxicidad aguda también pueden ayudar en la selección de dosis de arranque para estudios de Fase I, en humanos y proporcionar información oportuna de sobre dosis aguda en humanos. El compuesto prueba debe administrarse a los animales para identificar la dosis que no cause efecto adverso y la dosis que cause mayor toxicidad. El uso de grupos de control con el vehículo debe ser considerado. Para los compuestos con baja toxicidad, debe administrarse la dosis máxima factible.

Los estudios de toxicidad aguda en animales frecuentemente se dirigen usando dos rutas de administración de fármaco:

(1) La ruta propuesta para la administración humana.

(1) La administración intravenosa, si es factible.

Cuando se propone la dosificación intravenosa en humanos, es suficiente solo el uso de esta ruta para pruebas en animal. Deben dirigirse estudios en por lo menos dos especies mamíferas, incluso una especie no roedora cuando sea razonable. Normalmente pueden lograrse los objetivos de estudios agudos en roedores usando grupos pequeños de animales (p. ej., de tres a cinco roedores por sexo y por dosis). Donde las especies no roedoras son apropiadas para la investigación, el uso de menos animales puede ser considerado.

Deben observarse los animales durante 14 días después de la administración farmacéutica. Todas las mortalidades, signos clínicos, tiempo de ataque, duración, y reversibilidad de toxicidad serán registradas. Deben realizarse necropsia total en todos los animales y deben ser incluidos aquellos moribundos sacrificados, encontrados muertos o en un término de 14 días.⁴⁵

4.6. Guía Sobre la Duración de Pruebas de Toxicidad Crónica en Animales (Pruebas de Toxicidad en Roedores y No Roedores)

El documento proporciona una guía sobre la duración de la prueba de toxicidad crónica en roedores y no roedores como parte de la evaluación de seguridad de un producto de fármaco. La guía está pensada en ayudar a eliminar o reducir la necesidad para las compañías farmacéuticas de duplicar pruebas en animales durante el desarrollo de productos de fármaco nuevos.

Esta guía se ha preparado para el desarrollo de productos medicinales con excepción de aquellos cubiertos por la guía de ICH "S6 Evaluación de Seguridad Preclínica de Farmacéuticos derivados de la Biotecnología".

A partir de un análisis extenso y revisión de datos, el siguiente estudio considera aceptable:

1) Roedores: Un estudio de 6 meses de duración.

2) No Roedores: Un estudio de 9 meses de duración.²⁰

4.7. Etapa Básica de la Evaluación Farmacocinética

El objetivo principal de la farmacocinética es el esclarecimiento de las relaciones entre la respuesta farmacológica o toxicológica y los niveles de fármaco y sus metabolitos en fluidos del organismo.¹

Los procesos farmacocinéticos están ampliamente definidos como absorción, distribución, biotransformación y excreción dando origen al uso frecuente de las siglas ADME. Cada uno de estos procesos tiene un componente cinético y una medida de componente. Lo anterior se refiere a la velocidad de movimiento o que tan rápido ocurre el proceso en un tiempo, visto que la medida de componente se refiere a la cantidad de fármaco o fracción de dosis que es absorbida, distribuida, biotransformada o excretada.

En general el proceso (ADME), describe el movimiento hacia el interior y fuera del cuerpo. Biotransformación y excreción están colectivamente referidos como eliminación, visto que la distribución, biotransformación y excreción están referidos como disposición.⁴⁴

Tomando como ejemplo la administración por vía oral de una forma agregada, la liberación es el primer proceso que debe sufrir el fármaco o principio activo, finalizando dicho proceso con la disolución del mismo.

Posterior a la liberación, tiene lugar la *absorción*, proceso mediante el cual las moléculas del fármaco alcanzan la circulación sanguínea.

Una vez que las moléculas del fármaco han alcanzado la circulación sanguínea tiene lugar su *distribución* por el organismo, llegando a un estado de equilibrio en la distribución.

Desde el momento de su llegada a la circulación sanguínea, y al mismo tiempo que la distribución, tiene lugar la *excreción* del fármaco, que puede ser mediante la *biotransformación* (biotransformación metabólica) y/o excreción como fármaco inalterado por la orina o bilis mayoritariamente (figura 2).

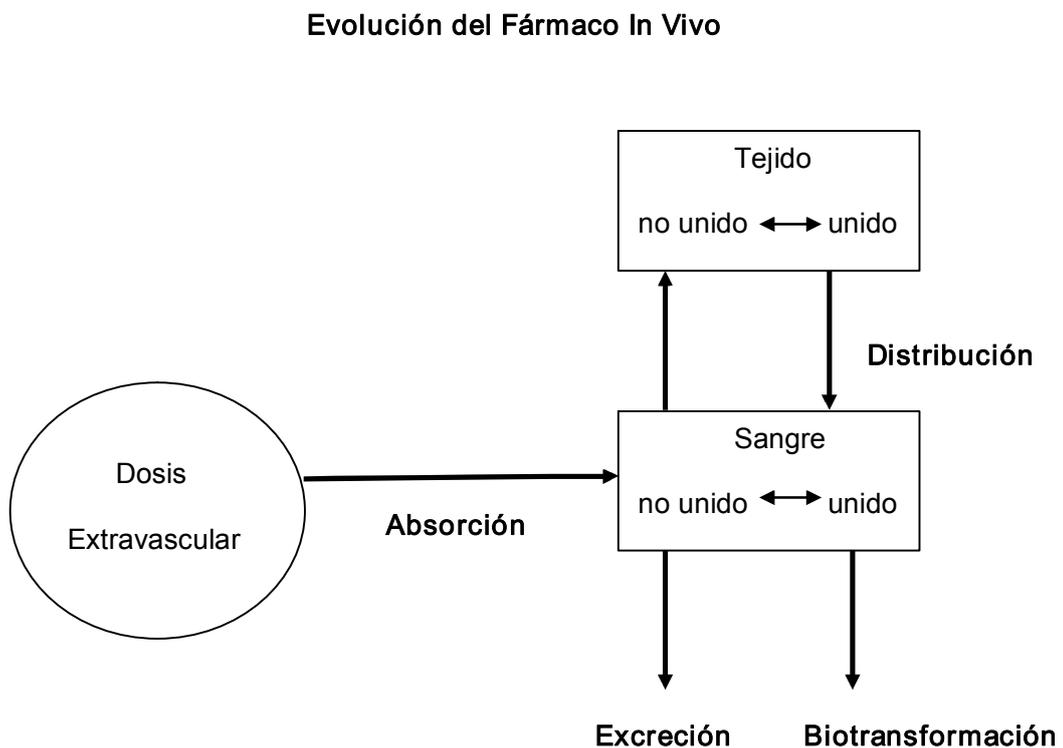


Figura 2. Fase farmacocinética de la evolución del fármaco in vivo.

Se han escrito tres posibles cinéticas relacionadas con los procesos ADME caracterizadas por el orden de reacción: orden uno, orden cero y orden mixto o cinético de Michaelis-Menten.¹²

4.7.1. Velocidades y Órdenes de Reacciones

Muchos modelos farmacocinéticos utilizan parámetros análogos a las constantes de velocidad de la cinética química. Por ejemplo, consideremos el caso de un fármaco (D) que es biotransformado a un metabolito (M).



Esta reacción puede describirse ya sea como una función de la desaparición del fármaco o como una función de la aparición del metabolito. Si la cantidad del fármaco que es convertida a un metabolito es una constante en el tiempo, se dice que el orden es cero y se expresa como:

$$-\frac{dD}{dt} = K_0 \quad (1)$$

donde K_0 es la constante de velocidad de orden cero expresada en unidades de masa por tiempo (p. ej., mg/min). En la figura 3 se muestra una curva en función del tiempo de la cantidad de fármaco en el organismo que es convertido a un metabolito con una cinética de orden cero. Los procesos de velocidad de orden cero son típicos de las infusiones intravenosas a velocidad constante y de las formas farmacéuticas de liberación prolongada.

Si la cantidad de fármaco en el organismo es convertida a un metabolito, a una velocidad que es una fracción constante de esa cantidad, se dice que la conversión de D a M es una reacción de primer orden, descrita por:

$$\frac{dD}{dt} = -kD \quad (1.1)$$

donde k es la constante de velocidad de primer orden expresada en unidades de tiempo recíproco (p. ej., min^{-1}). El reordenamiento y la integración de la ecuación 1.1 expresada en su forma exponencial da:

$$D_t = D_0 e^{-kt} \quad (1.2)$$

Gráficamente, la forma integrada se expresa por lo común en términos de \log_{10} en vez de logaritmos naturales.³⁷

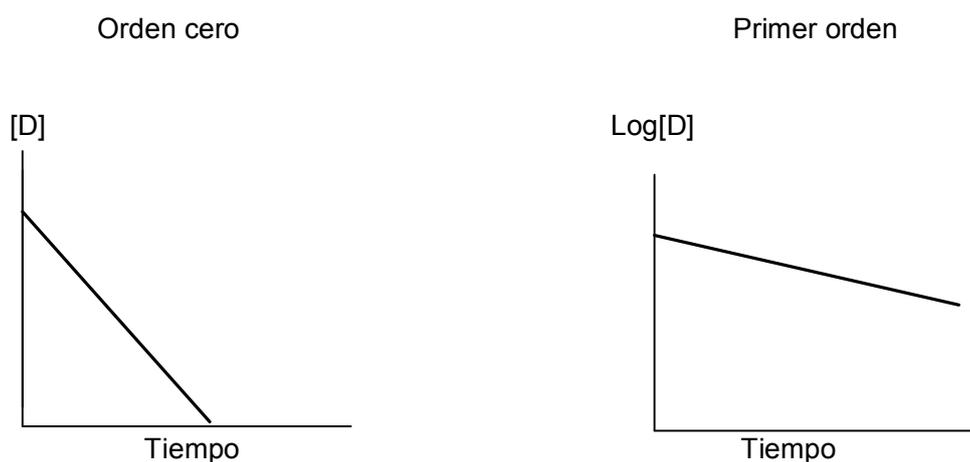


Figura 3. Gráficos que ilustran una reacción de orden cero y una reacción de primer orden.

4.8. Datos para el Estudio Farmacocinético

El estudio del ADME de un fármaco puede efectuarse en animales de experimentación y en humanos. Si bien los estudios en animales permiten mayor número de posibilidades, como tomar muestras de prácticamente de todos los tejidos con el fin de caracterizar la distribución del fármaco, el ideal para el estudio del ADME es la especie humana, ya que en general, es la destinataria de los fármacos.

Por motivos evidentes, las posibilidades de muestreo en la especie humana son considerablemente menores que en las especies empleadas en el laboratorio. De hecho, los fluidos que habitualmente se presentan a muestreo en la especie humana son la sangre y la orina. Por ello el estudio de ADME se aborda mediante dos tipos de datos: las concentraciones plasmáticas y las cantidades excretadas en la orina de fármaco inalterado, obtenidas en distintos tiempos después de la administración. La representación frente al tiempo de los datos anteriores configura:

- Las curvas de nivel plasmático.
- Las curvas de excreción urinaria.

Las curvas de nivel plasmático se obtienen al representar en ejes cartesianos (y más frecuentemente en el papel semilogaritmico) la concentración de fármaco en plasma de muestras de sangre obtenidas a tiempos determinados. En ocasiones, se emplean niveles séricos en lugar de plasmáticos.¹²

Normalmente se utiliza mas la concentración de fármaco en plasma que la concentración en sangre ya que la mayoría de los métodos analíticos están puestos para plasma.⁹

Las curvas de excreción urinaria pueden presentarse de dos formas: como curvas distributivas o como curvas acumulativas. En las curvas distributivas, se representa la velocidad de excreción frente al tiempo, mientras que en las acumulativas se representan las cantidades acumuladas de fármaco excretado frente al tiempo, sumando a cada valor los obtenidos en las determinaciones anteriores.¹²

Consideraciones Anatómicas y Fisiológicas

La sangre o plasma, además de ser un práctico y conveniente sitio de medición, es el único más lógico para la determinación del fármaco en el cuerpo. Ambos reciben al fármaco desde el sitio de administración y los transportan a todos los tejidos incluyendo aquellos en cuales el fármaco actúa y aquellos en cuales este es eliminado desde el cuerpo.

Hay varios sitios en cuales los fármacos son comúnmente administrados. Estos sitios pueden ser clasificados como cualquiera de los dos intravascular o extravascular. La administración intravascular se refiere a la colocación de un fármaco directamente en la sangre, cualquiera de las dos intravenosa o intraarterial. De las dos rutas intravasculares, la intravenosa (I.V.) es una de las más frecuentemente empleadas.

Formas extravasculares de administración incluyen la oral, sublingual, bucal, intramuscular, subcutánea, dermal, pulmonar y rutas rectales. Para entrar a la sangre, el fármaco administrado extravascularmente deberá ser absorbido. El paso de no absorción es requerido cuando el fármaco es administrado intravascularmente.⁴³

Concentración de los Fármacos en Función del Tiempo

La sangre (o sus componentes, plasma o suero) es el líquido utilizado para obtener muestras destinadas a caracterizar la farmacocinética de los fármacos. La concentración del fármaco en sangre es la suma de varios procesos.

En principio, puede hacerse una caracterización visual de los procesos que controlan la concentración de un fármaco en sangre, haciendo un gráfico de concentración en función del tiempo (es decir, una curva de concentración de fármaco en sangre con respecto al tiempo). Como puede verse en la figura 4, se pueden obtener varias informaciones útiles de estas curvas. Por ejemplo, se puede aproximar el tiempo en el cual se produce la concentración máxima y cuantificar la concentración máxima. Si se necesita la concentración mínima necesaria para mantener un efecto deseado, también puede ser aproximado el comienzo y la duración del efecto.

Si bien en ocasiones puede obtenerse información útil de un gráfico simple, como el de la figura 4, es necesaria una descripción más rigurosa de la farmacocinética de un fármaco para tener la seguridad que requiere diseñar los regímenes de dosificación, para el uso seguro y eficaz de los fármacos. Este mayor grado de precisión necesita del desarrollo de modelos matemáticos que describan el curso temporal de la absorción, distribución, biotransformación y excreción.

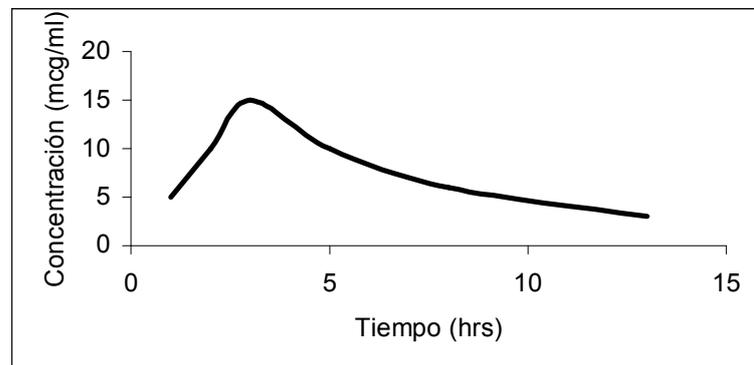


Figura 4. Curva hipotética de los datos de concentración de un fármaco después de su administración oral.

Modelos Farmacocinéticos

Uno de los objetivos principales de los modelos farmacocinéticos es desarrollar métodos cuantitativos para describir la relación de la concentración del fármaco o su cantidad en el organismo en función del tiempo. La complejidad del modelo farmacocinético variará con la vía de administración, la magnitud y la duración de la distribución en distintos líquidos y tejidos corporales, los procesos de excreción y la aplicación que se intenta dar al modelo farmacocinético.

Hay una amplia variedad de posibles usos de los modelos farmacocinéticos, algunos ejemplos:

1. Predicción de la concentración del fármaco en sangre / plasma o tejidos.
2. Cálculo de régimen de dosificación.
3. Determinación cuantitativa del efecto de la enfermedad sobre la disponibilidad del fármaco.

Hay tres tipos principales de modelos farmacocinéticos: compartimentales, no compartimentales y fisiológicos.³⁷

4.8.1. Análisis No Compartimental

La farmacocinética no compartimental se basa en la aplicación de criterios estadísticos al análisis de las curvas de nivel plasmático, de modo que se obtengan parámetros representativos de las mismas sin considerar el concepto de "compartimiento".¹²

Si el objetivo del estudio es resumir la cinética, cuantificar los procesos farmacocinéticos o hacer predicciones farmacocinéticas, este acercamiento es útil porque son más fácilmente comprobables las suposiciones. Si el objetivo del estudio es explicar la farmacocinética, entonces este acercamiento no es útil.⁴⁴

Los modelos no compartimentales han sido desarrollados y son en general el método preferido para determinar la disposición total de los fármacos. Los métodos no compartimentales caracterizan la disposición de los fármacos utilizando parámetros promedio de tiempo y concentración. Este análisis también se conoce como paramétrico y asume que todos los procesos son de primer orden y que los parámetros del modelo reflejan el comportamiento en el estado estacionario.

El curso temporal de la concentración de un fármaco en sangre puede verse en general como una curva de distribución estadística que se describe en forma similar a cualquier otro conjunto de datos. En farmacocinética se pueden calcular estimaciones de la verdadera función que describe la concentración del fármaco en función del tiempo usando momentos estadísticos. Asumamos la existencia de una relación teórica para $C(t)$ como una función del tiempo:

$$S_0 = \int_0^{\infty} C(t) dt = AUC \quad (2)$$

$$S_1 = \int_0^{\infty} tC(t) dt = AUMC \quad (2.1)$$

donde S_0 y S_1 son los momentos no normalizados cero y primero, respectivamente.³⁷

La integral entre 0, ∞ de $t \cdot C$ ($\int t \cdot C \cdot dt$) es el área bajo la curva del primer momento estadístico, que se denomina $AUMC_0^\infty$. Puesto que en el estudio de las curvas de nivel plasmático se considera el tiempo medio que permanece el fármaco en el organismo, la esperanza matemática o media recibe el nombre de MRT , que significa tiempo medio de residencia del fármaco en el organismo.

Los parámetros descritos, MRT , AUC , $AUMC$, permiten la estimación del volumen de distribución en estado de equilibrio estacionario V_{ss} , la depuración total o plasmática Cl_p , así como la biodisponibilidad en magnitud y velocidad para fármacos administrados por vía oral.¹²

Parámetros Farmacocinéticos Derivados

El uso de métodos no compartimentales requiere de un medio para determinar el AUC , si bien se disponen de varios métodos para efectuar estas determinaciones, el más simple es la regla de los trapecios esto permite el cálculo de AUC o $AUMC$ desde cero hasta el tiempo de la última muestra (t^n).

Sin embargo por lo general es necesario determinar el área desde cero hasta el infinito. Así, AUC desde cero hasta infinito puede calcularse como:

$$AUC_0^\infty = AUC_0^{t^n} + \frac{C^n}{\lambda_z} \quad (2.2)$$

donde λ_z es la pendiente del exponencial terminal y

$$AUMC_0^\infty = AUMC_\infty^{t^n} + \frac{C^n}{(\lambda_z)^2} + \frac{t^n C^n}{\lambda_z} \quad (2.3)$$

El volumen de distribución en el estado estacionario, V_{ss} , medido con mayor precisión durante una infusión podrá determinarse usando los datos de experimentos de dosis únicas y empleando análisis de momentos estadísticos:

$$V_{ss} = \frac{(Dosis_{IV})(AUMC)}{(AUC)^2} \quad (2.4)$$

El período que una molécula determinada permanece en el organismo es su tiempo de residencia. El tiempo medio de residencia, MRT , es la suma de todos los tiempos de residencia dividido en el número de moléculas.

Esto proporciona una relación por medio de la cual se puede determinar el MRT de cualquier número determinado de moléculas del fármaco, que permanecen una determinada cantidad de tiempo t , en el organismo. La velocidad promedio del fármaco que abandona el organismo en relación con la cantidad total de fármaco eliminada también puede expresarse en términos de concentración:

$$MRT = \frac{\int_0^\infty tC(t)dt}{\int_0^\infty C(t)dt} = \frac{AUMC}{AUC} \quad (2.5)$$

La ecuación anterior no es una definición de MRT , sino una expresión derivada para calcular el MRT cuando la depuración sea constante.³⁷

Modelos Fisiológicos

Los modelos farmacocinéticos fisiológicos, basados en la fisiología, anatomía y propiedades fisicoquímicas de los fármacos, tratan de obtener la información adecuada para enlazar la farmacocinética compartimental y la farmacología molecular, de acuerdo con el esquema. Estudian los factores que determinan los perfiles concentración-tiempo en una región específica del organismo (órganos, tejidos, etc.). Los modelos fisiológicos se definen mediante una serie de compartimientos que agrupan y/o representan a diferentes órganos y tejidos. Estos modelos establecen un diagrama de flujo entre los diferentes órganos.¹²

Para estos modelos se escogen los compartimientos del cuerpo a representar. La figura 5 es una simplificación de este acercamiento. Todos los compartimientos fisiológicos deben ser incluidos en este modelo. Por conveniencia, tres compartimientos solo son ilustrados, pero hay mucho más., tracto gastrointestinal, pulmones, sistema nervios central, músculos, huesos, etc.

- Cada sistema de órganos está separado en un compartimiento.
- El fármaco es distribuido homogéneamente.
- El fármaco es distribuido instantáneamente.

Se debe reunir información de los compartimientos seleccionados en cuenta a las características anatómicas (volúmenes de sangre, órganos y tejidos), fisiológicas (flujo de sangre, parámetros de reacciones enzimáticas), fisiopatológicas (alteraciones del flujo preferentemente), termodinámicas (isotermas de unión fármaco proteínas), de transporte (permeabilidad a través de membranas), fisicoquímicas (masa molecular, grado de ionización, carga neta, liposolubilidad, estereoisomerismo).⁴⁴

MODELO FISIOLÓGICO

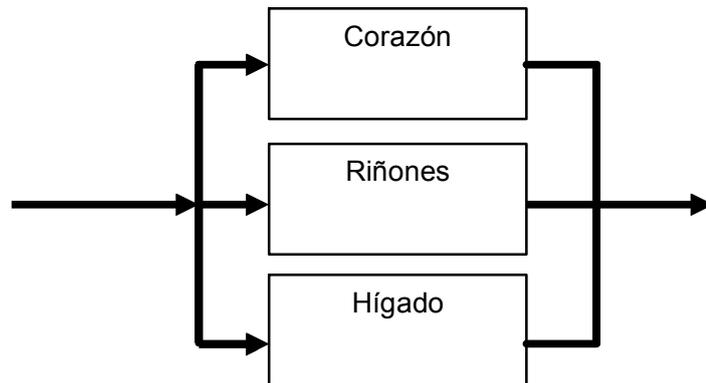


Figura 5. Modelo basado en una simplificación fisiológica.

Hasta el momento se han descrito dos tipos de modelos farmacocinéticos fisiológicos según las características de distribución del fármaco que se maneja: modelos de distribución limitada por el flujo sanguíneo y modelos de distribución limitada por el paso del fármaco a través de las membranas.¹²

4.8.2. Análisis Compartmental

Con el fin de lograr una adecuada descripción de la evolución temporal de los fármacos, se recurre a modelos en los que se expresan matemáticamente las velocidades de los procesos de absorción, distribución y eliminación que finalmente llevan a ecuaciones que permiten describir y predecir las cantidades o concentraciones del fármaco en el cuerpo en función del tiempo. La comparación de las predicciones del modelo con los datos que pueden obtenerse experimentalmente permite contrastar las hipótesis de partida utilizadas en la elaboración del mismo, así como nuevas hipótesis.

El concepto de compartimientos es con frecuencia difícil de comprender. En realidad el organismo está compuesto de un número muy grande de compartimientos. En una situación límite, cada célula y cada parte de una célula es un compartimiento pequeño. Sin embargo, cuando en farmacocinética se habla de compartimientos nos estamos refiriendo a aquellos órganos y tejidos en los que la velocidad de entrada y las depuraciones de los fármacos son similares.⁹

4.8.2.1. Modelo Monocompartimental

El modelo compartimental más sencillo es, el que representa al organismo, a efectos de distribución, constituido por un solo compartimiento, o modelo monocompartimental. Considera al organismo como un compartimiento único de carácter fundamental acuoso.

Así, tras la administración intravenosa rápida, las moléculas del fármaco sufrirán una distribución instantánea en aquellas zonas del organismo a las que el fármaco en cuestión accede. En definitiva, la principal característica del modelo monocompartimental es que considere instantáneamente la distribución del fármaco (figura 6).

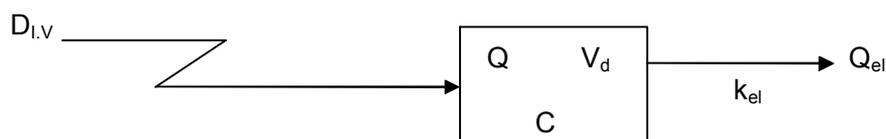


Figura 6. Modelo de un compartimiento vía intravenosa.

Siendo $D_{i.v}$ la dosis de fármaco administrada por vía intravenosa, V_d el volumen de distribución del fármaco, C la concentración del fármaco en el compartimiento a un tiempo dado y Q la cantidad de fármaco en el compartimiento a ese mismo tiempo, k_{el} la constante de eliminación (de primer orden) y Q_{el} la cantidad de fármaco eliminada.¹²

Con mucha frecuencia el modelo monocompartimental (figura 7) es insuficiente para describir la cinética. La figura muestra la representación grafica de la caída exponencial de los valores de concentración determinados tras una administración I.V.¹⁷

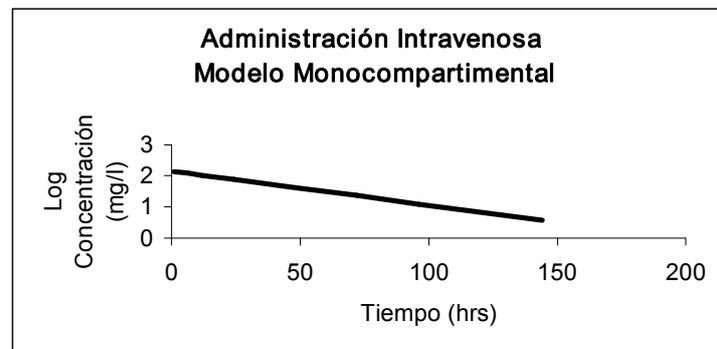


Figura 7. Concentración plasmática en escala logarítmica con relación al tiempo transcurrido tras la administración intravenosa en un modelo de un compartimiento.

Cuando la administración no es intravenosa rápida, sino extravascular existe una fase o periodo durante el cual se absorbe el fármaco. El modelo es, en este caso, el siguiente (figura 8).

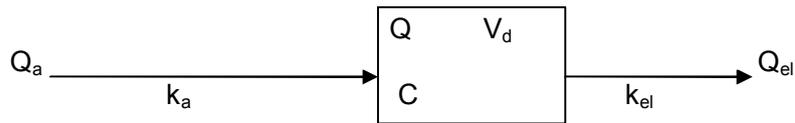


Figura 8. Modelo de un compartimiento vía extravascular.

siendo Q_a la cantidad de fármaco remanente en el lugar de absorción a un tiempo dado tras la administración. La k_a representa la constante de absorción, que se supone de primer orden.¹²

La absorción de primer orden con eliminación de primer orden para un modelo monocompartimental produce una curva típica de concentración plasmática-tiempo como la que se muestra en la figura 9 a continuación.⁹

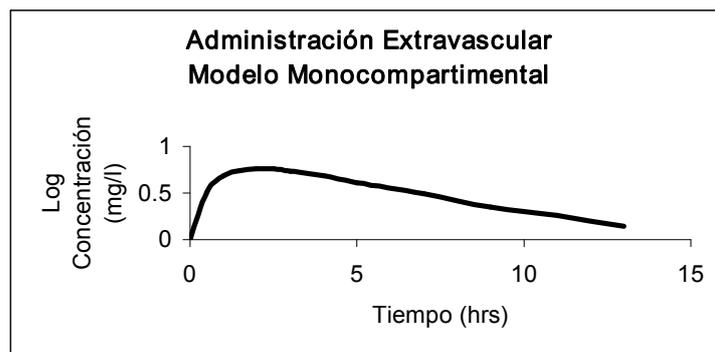


Figura 9. Concentración plasmática en escala aritmética con relación al tiempo tras la administración oral en un modelo de un compartimiento.

4.8.2.2. Modelo Bicompartimental

La mayoría de los fármacos requieren un modelo algo más complejo que el modelo monocompartimental para su tratamiento farmacocinético.

Este modelo intenta reflejar el hecho de que la distribución del fármaco en el organismo no es un proceso instantáneo. Es evidente que aquellos tejidos con mayor aporte sanguíneo relativo recibirán en los momentos inmediatamente posteriores a la administración intravenosa del fármaco un mayor aporte relativo de éste, que se encontrará en el hecho de que el equilibrio en la distribución del fármaco entre dichos tejidos y el plasma se alcanzará rápidamente, al contrario de lo que sucederá con aquellos tejidos con menor aporte sanguíneo relativo.

De acuerdo con esta idea, se podría dividir al organismo en dos compartimientos, uno que corresponde a los tejidos en los que se alcanza un rápido equilibrio en la distribución del fármaco (que puede considerarse instantánea) y otro que corresponde a los tejidos en los que el equilibrio en la distribución, precisa un tiempo más o menos dilatado para alcanzarse.

El primer compartimiento reseñado recibe el nombre de “compartimiento central” y el segundo el de “compartimiento periférico”. El esquema del modelo es el siguiente (figura 10).

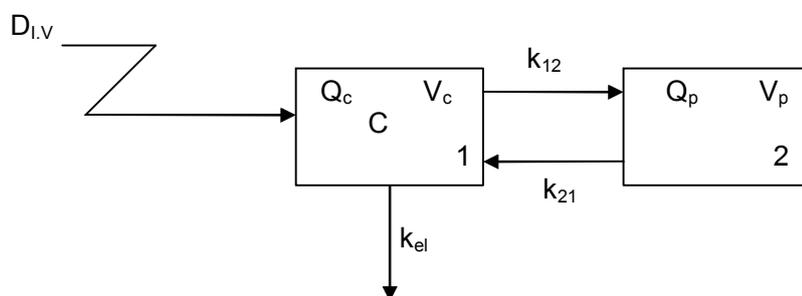


Figura 10. Modelo de dos compartimientos vía intravenosa.

En el esquema anterior, Q_c representa la cantidad de fármaco en el que el compartimiento central, V_c es el volumen de dicho compartimiento, Q_p es la cantidad de fármaco en el compartimiento periférico, V_p es el volumen del compartimiento periférico, k_{12} es la constante de distribución del fármaco desde el compartimiento central (1) al periférico (2), k_{21} es la constante de retorno del periférico al central y k_{el} es la constante de eliminación del fármaco.¹² El modelo bicompartimental es necesario cuando hay que tomar a un segundo compartimiento en el que el equilibrio se alcanza más lentamente más profundo (ver figura 11).⁹

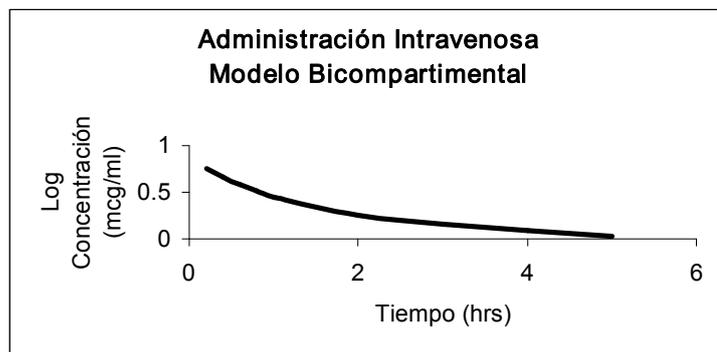


Figura 11. Concentración plasmática con relación al tiempo tras la administración intravenosa en un modelo de dos compartimientos.

Si la administración del fármaco se efectúa por vía extravascular y la absorción es de primer orden, el modelo es el siguiente (figuran 12).¹²

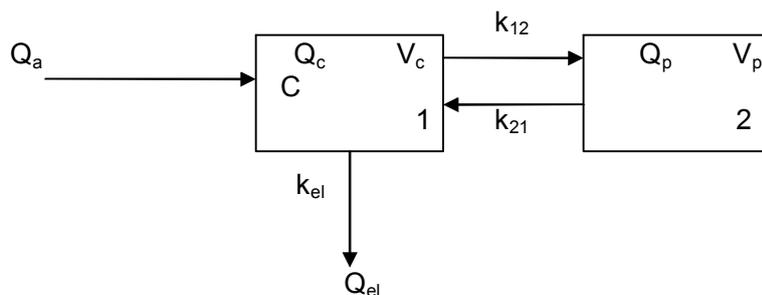


Figura 12. Modelo bicompartimental vía extravascular.

Cuando se administra una dosis oral única de un medicamento se suele manifestar primero un aumento y luego una disminución en la concentración plasmática, como podemos ver en la figura 13.

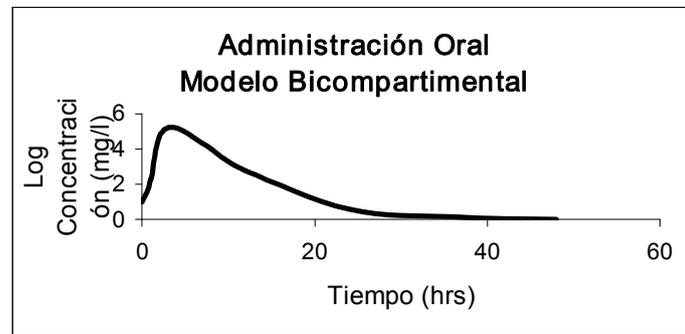


Figura 13. Concentración plasmática en escala aritmética con relación al tiempo tras la administración oral en un modelo de dos compartimientos.

El aumento de la concentración en plasma se produce durante la fase de absorción. La parte descendente de la curva se suele conocer como la fase de eliminación.⁹

4.9. Dosis Intravenosa

Administrar un fármaco intravascularmente asegura que toda la dosis entra a la circulación general. Por inyección rápida elevadas concentraciones de fármaco en sangre pueden ser alcanzadas rápidamente., por infusión en un porcentaje controlado, a concentración constante puede ser mantenido. Las características de disposición de un fármaco son definidas analizando los cambios temporales del fármaco y metabolitos en la sangre, plasma y ocasionalmente orina siguiendo una administración I.V.⁴³

Si a un individuo le administramos un medicamento en forma de inyección intravenosa rápida (llamada bolus) le introducimos el fármaco directamente en la sangre por lo que sólo estamos estudiando su distribución y eliminación.

Si representamos los valores de concentración plasmática obtenidos veremos que, normalmente, la concentración disminuye rápidamente al principio para luego hacerlo más lentamente (ver figura 14). La curva muestra una caída exponencial y la velocidad de eliminación del fármaco a partir del plasma es proporcional a la cantidad presente a cada tiempo.

Otra forma de describir este proceso sería decidiendo que una fracción constante de medicamento existente a cada tiempo es eliminada en la unidad de tiempo. Esto puede expresarse como K_{el} , la constante de velocidad de eliminación. Para poder entenderlo debemos considerar brevemente aquellos procesos que contribuyen a la disminución de fármaco en el plasma. Los procesos son:

- i. captación por el hígado y subsiguiente eliminación en la bilis.
- ii. eliminación en la orina por filtración glomerular y secreción tubular.
- iii. biotransformación.

Es fácil ver que cada uno de estos procesos se desarrolla en una sola dirección (es decir, no reversible). Debido a esto el fármaco es eliminado del plasma y no remplazado. En estas rutas de eliminación no hemos incluido la captación en tejidos ya que éste suele ser un proceso reversible.⁹

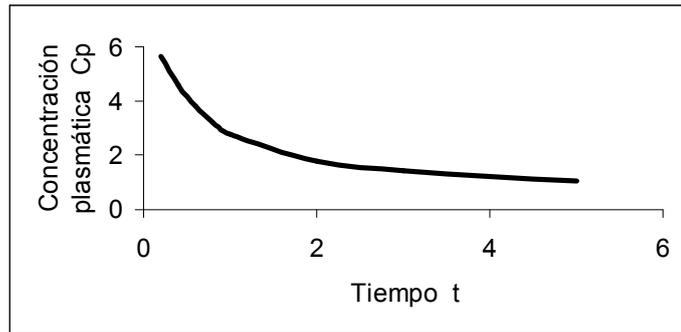


Figura 14. Concentración plasmática de un fármaco con respecto al tiempo después de una administración I.V.

La curva muestra a un principio una fase comúnmente llamada fase de distribución y posteriormente una fase de eliminación.

La fase de distribución es así llamada porque determina que tan rápido a un principio declina la concentración en plasma. Con el tiempo el equilibrio de la distribución del fármaco en plasma y en tejidos es establecido en más y más tejidos presentándose una fase de proporcionalidad, actuando el cuerpo cinéticamente como un único compartimiento. La fase de eliminación se presenta a medida declina la concentración en plasma debida ahora únicamente a la eliminación del fármaco desde el cuerpo.⁴³

La relación matemática que parece describir de forma bastante adecuada la relación anterior, tiene la forma general:

$$X = X_0 e^{-ky}$$

es decir, X para cualquier valor de y es una función exponencial del valor inicial de X_0 , para $y = 0$.

Para poder aplicar esta ecuación a los medicamentos la hemos transformado de la forma siguiente:

$$M = M_0 e^{-k_{el}t}$$

donde: M es la cantidad de medicamento en el organismo a tiempo t ,

M_0 es la cantidad inicial de medicamento;

K_{el} es una constante que describe la velocidad de salida (eliminación) del fármaco a partir del organismo.

Por tanto, la velocidad de eliminación del fármaco varía continuamente dependiendo de la concentración a cada tiempo, es decir,

$$\frac{dM}{dt} = -k_{el}M$$

el signo negativo indica que M decrece con el tiempo. Al integrar se obtiene:

$$M = M_0 e^{-k_{el}t}$$

La ecuación anterior describe la cantidad total de fármaco en el organismo. Por tanto, para dar cuenta de este hecho necesitamos introducir el concepto de volumen de distribución (V_d).

Si C_p = concentración en plasma a tiempo t , la cantidad total de fármaco en el organismo a tiempo t viene dada por:

$$M = C_p V_d$$

donde V_d es el volumen aparente de distribución o, para cualquier valor de tiempo t .

$$C_p = C_0 e^{-kelt} \quad (3)$$

C_0 es la concentración plasmática inicial teórica a tiempo t_0 después de una dosis I.V. en bolus.⁹

5. TEORIAS SOBRE LOS PROCESOS FARMACOCINÉTICOS: ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, BIOTRANSFORMACIÓN Y EXCRECIÓN.

5.1. Absorción

La absorción de un principio activo consiste en el paso de sus moléculas desde el lugar de su administración hasta la circulación sanguínea, a través de una barrera biológica. Esta absorción no puede realizarse si no es a partir de una dispersión molecular del fármaco en el medio biológico del lugar de su administración, es decir, a partir de una solución acuosa.¹

Antes de que un fármaco puede absorberse, debe estar en solución. Un fármaco administrado en una solución oral está disponible más rápidamente para su absorción. Sin embargo las formulaciones especiales de medicamentos orales (como tabletas de liberación prolongada) pueden cambiar la rapidez con la que un medicamento se disuelve en el estómago o en el intestino.³⁰

Si un fármaco es administrado por vía intravenosa, el proceso de absorción es pasado por alto. La absorción depende tanto de las propiedades fisicoquímicas del fármaco (pK_a , forma farmacéutica, coeficiente de partición) como de la fisiología del sitio de absorción (área superficial, flujo sanguíneo).

La mayoría se absorbe por difusión simple y la cinética es de primer orden. La absorción de orden cero se observa en algunos procesos que son saturables y en las formas de dosificación de liberación sostenida.³⁷

La administración por vía intravenosa rápida, frecuentemente y tal vez impropriamente llamada “bolus” o bolo intravenoso para distinguir de perfusión, garantiza el acceso directo del fármaco inalterado al corazón a través de una de las dos venas cavas, en las que confluyen, a la larga todas las venas periféricas que se pueden utilizar para inyección.

El 100% del fármaco accede, inalterado, a la circulación sistemática, por lo que la vía intravenosa rápida se utiliza como punto de referencia óptimo para determinar la biodisponibilidad en magnitud de los medicamentos administrados por otras vías (biodisponibilidad absoluta).

Una vez que se ha absorbido el fármaco, accede al torrente circulatorio, llegando a la circulación general por distintos caminos según la vía de administración y lugar de absorción.¹²

5.1.1. Importancia del Lugar de Administración

La administración parenteral extravascular (por ejemplo) permite obviar el paso por el hígado en el primer ciclo de la circulación, ya que los fármacos así administrados acceden a una de las dos venas cavas (según el lugar donde se realice la inyección) salvando la barrera del hígado.

Cuando la administración se realiza por vía oral, puesto que la absorción se realiza en el estómago, en el colon o más frecuentemente en el intestino delgado, el fármaco llega, a través de las venas mesentéricas, a la porta y pasa por el hígado, continuando luego por el corazón.

Por consiguiente, toda la dosis administrada pasa por el hígado en el primer ciclo de la circulación, a no ser que el fármaco se absorba por vía linfática. Además por esta vía también pueden producirse pérdidas presistémicas debidas a biotransformaciones que tienen lugar a nivel de células intestinales.

Si la administración es por vía bucal, es decir, en el paladar y, mucho más frecuentemente, en la zona sublingual, la sangre transporta el fármaco hacia las venas yugular y cava llegando al corazón, evitándose la barrera hepática.

Cuando el fármaco se administra por vía transpulmonar se dirige directamente al corazón a través de la vena pulmonar evitando así su paso por el hígado.

En cuanto a los fármacos que se absorben por vía rectal, en general, se aceptan aquellos que se absorben en la parte inferior y media del recto (venas hemorroidales inferior y media), pasan directamente a la circulación general a través de la vena cava, mientras los que lo hacen a través de las venas hemorroidales superiores pasan a la porta y al hígado. Así pues, algunos han demostrado que la administración rectal solo evita en parte (alrededor del 40%) el metabolismo hepático.

Algunos fármacos administrados por vía percutánea se pueden absorber a este nivel, sin pasar por el sistema porta, aprovechándose íntegramente en su primer ciclo. Sin embargo, la piel esta protegida por barreras naturales pluricelulares y la penetración a su través es muy difícil. Solo puede aprovecharse esta vía en determinados casos.

Determinados fármacos, una vez eliminados, pueden volver a entrar al organismo mediante procesos de recirculación. El más frecuente es la excreción biliar y la reabsorción intestinal. Otros fármacos, al pasar por el hígado, sufren excreción y son arrastrados por la bilis que se vierte al intestino delgado, concretamente a la zona duodenal. Una vez ahí el fármaco puede reabsorberse, comenzando un nuevo ciclo, denominado entero hepático.¹³

5.1.2. Mecanismos de Absorción de los Fármacos

Para absorberse cuando se administra por una vía que no sea la I.V. o la intrarterial, un fármaco primero debe pasar a través de barreras de membranas celulares. Un fármaco debe tener algunas propiedades hidrófilas (soluble en agua) para disolverse en la sangre o en el líquido gástrico intestinal y atravesar una membrana lipóide. El grado de permeabilidad depende de las propiedades estructurales y fisicoquímicas de la membrana y de las moléculas migratorias del fármaco, por ejemplo el tamaño relativo de los poros de la membrana y de las moléculas del fármaco y diferencias en el pH, potencial eléctrico y concentración.

También el grado de ionización de un fármaco, afecta su transporte a través de una membrana. Los fármacos no ionizados son más liposolubles y por eso se absorben con mayor facilidad que los ionizados (cargados) los cuales son solubles en lípidos.

Los fármacos atraviesan las membranas mediante alguno de los siguientes mecanismos de transporte. El mecanismo más común e importante es la difusión facilitada.³⁰

- ✓ Difusión pasiva. Se caracteriza por el hecho de que la velocidad con que una sustancia atraviesa la membrana es proporcional al gradiente de concentración existente entre ambos lados de la misma.⁵¹ La liposolubilidad desempeña una función en la difusión pasiva. Entre más liposoluble sea un fármaco, se absorberá de manera más rápida y completa.³⁰

- ✓ Filtración. Es el pasaje de una solución, es decir, el disolvente y la sustancia disuelta, a través de una membrana, debido a un gradiente de presión hidrostática entre ambos lados de la misma; dicho pasaje se realiza por los poros que posee la misma membrana.²⁹

- ✓ Transporte activo. En este mecanismo las moléculas del fármaco se combinan con un portador que las lleva al otro lado de la membrana. Allí, las moléculas se disocian del portador y finalmente entran a la corriente sanguínea. Debido a que actúa contra el gradiente de concentración, el transporte activo requiere gasto de energía.³⁰

- ✓ Difusión facilitada. Se entiende por difusión facilitada el pasaje de sustancias a través de una membrana debido a un gradiente de concentración, pero dicho movimiento no puede explicarse como una difusión pasiva, pues aquéllas no son lo suficiente liposolubles como para poder atravesarla.⁶

Es una forma especial de transporte con portadores que poseen muchas de las características del transporte activo, excepto que el movimiento del sustrato no se produce contra un gradiente de concentración.⁵¹

- ✓ Pinocitosis. Es un método de transporte que se presenta cuando la membrana cuando la membrana forma una pequeña indentación y engloba una gotita de líquido.³⁰

- ✓ Pares de iones. La absorción de algunos compuestos altamente ionizados a pH fisiológico. Compuestos tales como amonio cuaternario y ácido sulfúrico forman complejos neutrales electroquímicos con cationes.

Que estos fármacos forman pares de iones con sustancias endógenas del tracto gastrointestinal como mucina y que estos complejos neutrales de pares de iones son entonces absorbidos por difusión pasiva. A veces el complejo es soluble como agua o bien como lípido.⁴⁰

5.1.3. Absorción GI (Gástrica Intestinal)

El tracto digestivo, localiza sus lugares de absorción básicamente, en el intestino delgado, pero también en el intestino grueso y el estómago.¹³ Los siguientes factores afectan la absorción de los fármacos desde estómago a intestinos:

- Área de superficie. La cantidad de fármaco que puede absorberse en cualquier momento, depende de la amplitud del área de superficie disponible para la absorción. Las vías gástricas, largadas y plegadas, ofrecen una gran área de superficie para la absorción de fármacos. La mayor parte de esta suele ocurrir en el intestino delgado, que tiene un área mayor de superficie que el estómago y el intestino grueso.

- El pH. El medio químico de las vías GI varía. El líquido gástrico, con pH cerca de dos, es muy ácido. El líquido intestinal progresivamente se vuelve alcalino, con un pH que varía de cinco a seis en el duodeno, hasta ocho en el íleon terminal.

En las vías GI, los fármacos no ionizados pueden penetrar las membranas. En el estómago los ácidos, aquellos que son bases débiles, están altamente ionizados y su absorción es mala. Cuando estos fármacos llegan al intestino más alcalino se vuelven no ionizados y por lo tanto más solubles en lípidos y pueden penetrar las membranas celulares.

Por el contrario los ácidos débiles son no ionizados y no son liposolubles, de manera que ahí se absorben más rápidamente, pero cuando llegan al intestino se ionizan, lo cual retarda su absorción.

- Motilidad de las vías GI. El tiempo que un fármaco tarda en las vías gástricas, puede afectar la rapidez de su absorción. En general, un tiempo lento de vaciamiento gástrico y la motilidad reducida de las vías GI, retardan la absorción porque el fármaco tarda más en llegar al intestino delgado, el sitio principal de absorción para la mayor parte de los fármacos.

La presencia de alimento en el estómago, especialmente una comida abundante en grasa, también retarda el vaciamiento gástrico, disminuyendo por tanto la absorción del fármaco. Sin embargo, esto no suele afectar el grado de absorción de un fármaco en tanto que éste permanezca estable en los jugos gástricos ácidos.³⁰

5.1.4. Estudio de la Administración Extravascular

Varios métodos in vitro e in vivo se han usado para predecir la absorción del fármaco incluyendo; células procedentes de adenocarcinomas de colon humano o células Caco-2, permeabilidad intestinal in situ, estudios de animales enteros y más recientemente métodos cromatográficos. Comparados con estudios de absorción in vivo, la evolución de la permeabilidad intestinal in vitro requiere menos compuestos y es relativamente fácil de estudiar, evitando a menudo cirugía complicada.⁴⁴

Como en el caso de la vía intravenosa, el estudio farmacocinético tras la administración del fármaco por vía extravascular se lleva a cabo partiendo de un tabulado experimental obtenido mediante la toma de distintas muestras de sangre o de orina a tiempos prefijados y determinando la cantidad o concentración del fármaco en cada una de ellas.

Las concentraciones de fármaco en plasma o las cantidades excretadas en orina, frente al tiempo, generan las curvas de los niveles correspondientes, representativas del tránsito del fármaco en el organismo y de su entrada en el englobándose en esta última información los procesos de liberación y de absorción.¹²

5.1.4.1. Determinación de la Constante de Absorción Intrínseca

Cuando un fármaco se encuentra en solución libre en el tracto gastrointestinal, su absorción depende de la velocidad a la que sus moléculas atraviesan las membranas biológicas absorbentes.

La velocidad global el proceso vendrá caracterizada por la constante de absorción intrínseca del fármaco al pH del medio (k_a horas⁻¹), es decir la que presenta en solución libre, no limitada por la disolución no por otros procesos más lentos (como puede ser in vivo, el vaciado gástrico en el caso de la absorción duodenal).

La constante de absorción intrínseca acostumbra a determinarse en animales de experimentación como sustrato biológico y aislando convenientemente los lugares de absorción, sin interrumpir el riego sanguíneo, ya que de otro modo, existen factores que podrían desvirtuar los valores de k_a hallados.

Los métodos in vitro clásicos (cámaras de Ussing y dispositivos análogos) se aplican mejor al estudio de absorción por mecanismos especializados de transporte que al establecimiento de correlaciones absorción pasiva/lipofilia, ya que la ausencia de riego sanguíneo en la preparación impide o dificulta en gran medida la obtención de constantes de absorción.

Las mismas dificultades se presentan, cuando se emplean técnicas basadas en el uso de vesículas aisladas de la membrana enterocítica y más concretamente de microvellosidades.

En la actualidad se están poniendo a punto nuevos métodos in vitro para el estudio de la permeación de los fármacos en cultivos celulares monocapa, en particular, células Caco-2, que se asimilan en muchas de sus propiedades a los enterocitos normales.¹³

5.1.4.2. Determinación de la Lipofilia

Los índices que se utilizan para determinar la lipofilia son parámetros de reparto adimensionales, obtenidos al pH que prevalece en la zona biológica de estudio, que pretende reproducir in vitro los fenómenos de reparto que se producen in vivo, para los solutos que se estudian entre las membranas lipoides absorbentes y los líquidos de perfusión que actúan como vehículos de aquellos.

Actualmente, también se utilizan como índices de lipofilia los valores obtenidos por cromatografía de reparto, debe puntualizarse que cuando se utilizan parámetros cromatográficos como índices de lipofilia conviene trabajar con sistemas de fase inversa con el fin de asegurar que los procesos de adsorción de los solutos sobre los sustratos no falseen los valores obtenidos, y éstos resulten plenamente aplicables al establecimiento de correlaciones absorción / reparto.¹³

Tipos de Cinética de absorción

La absorción puede ser de orden 1 y de orden 0. En la absorción de orden 1, la velocidad de absorción disminuye con la cantidad de fármaco que queda por absorberse y, por lo tanto, el número de moléculas que se absorbe en la unidad de tiempo disminuye con el tiempo en forma exponencial.

En la absorción de orden 0, el número de moléculas que se absorbe en la unidad de tiempo permanece constante durante todo o la mayor parte del proceso de absorción.¹⁶

Parámetros Farmacocinéticos Relacionados con la Absorción

El estudio del tránsito del fármaco por el organismo se centra en la determinación de distintos parámetros farmacocinéticos, que informan acerca del comportamiento del fármaco tras su administración.

La cinética de absorción cuantifica la entrada de fármacos en la circulación sistemática y engloba los procesos de liberación del fármaco de su forma farmacéutica, disolución, absorción propiamente dicha y eliminación presistémica. Incluyendo el estudio de velocidad de absorción, de la cantidad absorbida y de los factores que la alteran. Algunos de los parámetros farmacocinéticos son representativos del procesos de absorción, estudiándose a continuación todos los correspondientes al modelo monocompartimental.¹⁶

5.1.5. Modelo Monocompartimental Administración Extravasular

Cuando se administra una dosis oral única de un medicamento se suele manifestar primero un aumento y luego una disminución en la concentración plasmática. El aumento en la concentración plasmática se produce durante la fase de absorción. La parte descendente de la curva se suele conocer como fase de eliminación. Sin embargo, la eliminación empieza en el mismo momento en que hay fármaco en plasma y la absorción acaba cuando ya no llega más fármaco a la circulación desde el tracto gastrointestinal.

No obstante, el tiempo al que acaba la absorción no coincide con el nivel máximo de concentración ya que éste sólo representa el tiempo en el que la velocidad de absorción se iguala con la velocidad de eliminación.

Esta curva típica es el resultado de dos procesos exponenciales, hecho reflejado en la ecuación que describe el modelo monocompartimental. Suponiendo absorción de primer orden y eliminación de primer orden podemos calcular la constante de velocidad de absorción k_a y la constante de velocidad de eliminación k_{el} . El área bajo la curva de concentración plasmática (AUC) sirve como medida de la cantidad de fármaco absorbido y eliminado.⁹

Área Bajo la Curva de Niveles Plasmáticos

Por lo general, la mayoría de estudios farmacocinéticos se llevan a cabo utilizando las curvas de niveles plasmáticos en función del tiempo, AUC_0^t , cuyo valor es representativo de la cantidad de fármaco que se ha incorporado, en forma inalterada, al organismo tras la administración de una determinada dosis.

La precisión y exactitud de parámetros farmacocinéticos tales como la biodisponibilidad, tiempo medio de residencia y la depuración de un fármaco, están en función de la determinación correcta del área bajo la curva (AUC o ABC) comprendida entre el tiempo cero e infinito, del perfil concentración plasmática del fármaco con respecto al tiempo. Se trata del mismo concepto que en el modelo intravenoso., si se considera que entre dos tomas de muestra consecutivas ha transcurrido un periodo de tiempo muy pequeño, Δt , y que la concentración plasmática promedio es la C , el valor del área bajo la curva de niveles plasmáticos para este intervalo puede asimilarse al área de un rectángulo.

$$\text{Área} = \Delta t \cdot C \quad (4)$$

5.1.5.1. Cálculo del Área Bajo la Curva

Existen dos procedimientos para la estimación de los valores de las áreas totales y parciales bajo las curvas de niveles plasmáticos; el método gráfico y el método matemático.

A. Método gráfico o de los trapezoides

Este método, se basa en descomponer la curva de niveles plasmáticos en una serie de segmentos trapezoidales, a los cuales es posible aplicar la expresión correspondiente al valor del área:

$$AUC_t^f = \Delta t \frac{C_t + C_f}{2} \quad (4.1)$$

Aplicando este método, se obtienen los valores de todas las áreas parciales correspondientes a los trapezoides definidos por los puntos experimentales de que se dispone. El área parcial inicial, es decir, la correspondiente entre el tiempo cero al el primer tiempo experimental, corresponde, de hecho, a la de un triángulo.

El área total entre cero y el último punto experimental t , se obtiene, sumando todas las áreas parciales de los trapezoides en los que se ha descompuesto toda la curva de niveles plasmáticos. Las unidades en las que se expresa su valor corresponden al producto de los dos factores involucrados en su cálculo, p. ej., $\text{mg/l}\cdot\text{h}^{-1}$.

El valor de AUC_0^∞ se obtiene descomponiéndola en dos sumandos: $AUC_0^\infty = AUC_0^t + AUC_t^\infty$. Ello se consigue dividiendo la curva de niveles plasmáticos en dos partes. El valor AUC_0^t , correspondiente al primer sumando, AUC_0^t , comprende el área entre tiempo cero y el tiempo correspondiente al último punto experimental (t, C_t), tiempo que ha de ser, muy posterior a aquél en el que se ha conseguido el nivel plasmático máximo (t_{max}, C_{max}); mientras que el valor AUC_t^∞ , correspondiente al segundo sumando, es el área bajo la curva desde el tiempo t hasta el tiempo infinito.

El área correspondiente a AUC_0^t se calcula por el método de los trapezoides, mientras que el AUC_t^∞ se estima de manera análoga al modelo monocompartimental intravenoso: se estima el valor del área extrapolada, AUC_t^∞ , mediante la expresión:

$$AUC_t^\infty = \frac{C_t}{k_{el}} \quad (4.2)$$

en el que C_t es la concentración plasmática del fármaco correspondiente al último punto experimental y k_{el} corresponde al valor absoluto de la inclinación de la recta de regresión semilogarítmica obtenida con los puntos experimentales de la fase monoexponencial terminal de los niveles plasmáticos.

B. Método Matemático

Desde un punto de vista estrictamente matemático, el valor del área parcial bajo la curva de niveles plasmáticos, AUC_0^t , se calcula, en el caso de que no exista período de latencia, a partir de la ecuación general de niveles plasmáticos:

$$AUC_0^t = \frac{C^0}{k_{el}}(1 - e^{-k_{el}t}) - \frac{A^0}{k_a}(1 - e^{-k_a t}) \quad (4.3)$$

El valor del área total, AUC_0^∞ se obtiene, sustituyendo el valor de t en la ecuación anterior por ∞ , con lo que $e^{-\infty} = 0$, dicha ecuación se transforma en:

$$AUC_0^\infty = \frac{C^0}{k_{el}} - \frac{A^0}{k_a} \quad (4.4)$$

En el caso, más frecuente, de que exista un período de latencia, el valor del área total bajo la curva de niveles plasmáticos, AUC_0^∞ , corresponde, de hecho, a la suma del área desde tiempo 0 a t_0 y del área desde tiempo t_0 hasta tiempo infinito.¹²

$$AUC_0^\infty = AUC_0^{t_0} + AUC_{t_0}^\infty \quad (4.5)$$

5.1.5.2. Biodisponibilidad y Tiempo Medio de Absorción

Dos propiedades del fármaco a exposición en un perfil de absorción deben ser considerados como parámetros farmacocinéticos primarios estos son biodisponibilidad (F) y el tiempo medio de tránsito para la absorción ($t_{1/2a}$).

La biodisponibilidad representa la fracción neta de dosis alcanzada en sangre o en plasma siguiendo posibles pérdidas, desde la liberación incompleta de la forma de dosificación, destrucción en el tracto gastrointestinal y metabolismo del primer paso.⁵²

La biodisponibilidad sistemática, F , que es una medida de la fracción de la dosis administrada que alcanza la circulación sistemática después de la administración oral. Este parámetro puede calcularse como:

$$F = \frac{AUC_{PO} Dosis_{I.V.}}{AUC_{I.V.} Dosis_{PO}} \quad (5)$$

donde AUC_{PO} y $Dosis_{PO}$ son el área de la dosis oral bajo la curva de concentración en función del tiempo y a dosis oral respectivamente.³⁷

La evaluación de la biodisponibilidad de un principio activo, durante el desarrollo de un fármaco nuevo, es con el fin de determinar de manera objetiva, la mejor vía de administración y forma farmacéutica.

Los resultados del estudio de biodisponibilidad de diferentes vías de administración para un mismo principio activo, permiten la elección de las condiciones óptimas de medicación, en particular la posología, para asegurar una distribución ideal en el organismo, teniendo en cuenta la farmacocinética del principio activo.

La comparación de los resultados obtenidos mediante administraciones de soluciones acuosas del principio activo por vía intravenosa y por vía extravascular, permiten establecer la biodisponibilidad de la vía de administración estudiada. El cálculo de la cantidad de principio activo disponible por el organismo, después de la administración oral de una solución acuosa, tiene en cuenta distintos procesos capaces de disminuir la intensidad de absorción: posible interacción del principio activo en el conducto digestivo, intensidad de absorción propiamente dicha y biotransformaciones debidas al paso por el hígado.¹

Un nuevo parámetro relativamente para la caracterización de la velocidad de fármaco absorbido es el tiempo medio de absorción $t_{1/2a}$. Como lo indica su nombre este parámetro representa la duración promedio que las moléculas del fármaco persisten en forma de dosis y en el tracto digestivo.⁵²

La semivida de absorción, es el tiempo que tarda en reducirse a la mitad el número de moléculas que quedan por absorberse y es la inversa de la constante de absorción (ecuación 6). Por lo tanto, cuanto más rápida sea la absorción de un fármaco, mayor será su constante de absorción y menor su semivida de absorción.¹⁶

$$t_{1/2a} = 0.693 / k_a \quad (6)$$

5.1.5.3. Métodos para Estimar la Constante de Absorción

Los distintos métodos diseñados para estimar la constante de absorción (k_a) de aquellos fármacos que permiten un tratamiento farmacocinético monocompartimental, restringidos a la consideración de que la cinética de absorción es un proceso global de primer orden.

El cálculo de la constante de velocidad de absorción de un fármaco administrado por vía extravasal puede llevarse a cabo por métodos directos, es decir, obteniendo el tabulado experimental tomando muestras de los fluidos del lugar de absorción, obviamente, esta metodología sólo puede usarse cuando se trabaja con animales de experimentación.

La estimación de la constante de absorción por métodos directos se realiza mediante la regresión lineal simple entre los logaritmos de la concentración del fármaco en el lugar de absorción (o las cantidades de fármaco disuelto remanente) frente al tiempo, asumiendo que la cinética del proceso es de primer orden.

El valor absoluto de la inclinación de la recta de regresión corresponde a la constante de absorción, expresada en tiempo recíproco (h^{-1} , min^{-1}) en el caso de utilizar logaritmos neperianos. Si se utilizan logaritmo decimales, la constante de absorción equivale al valor de la inclinación de la recta multiplicada por 2.303 (valor correspondiente al logaritmo neperiano de 10).¹²

La constante de absorción (k_a) puede expresarse como la probabilidad que tiene una molécula de absorberse en la unidad de tiempo. Por ejemplo, una k_a de 0.03 h^{-1} indica que en una hora se absorberá aproximadamente el 3 % de las moléculas en disolución que están disponibles para absorberse.¹⁶

Aunque una estimación gráfica de k_a puede ser suficiente para una aproximación, la curva técnica apropiada es más precisa y puede valorarse k_a a partir de la valoración de datos orales para cualquiera modelo para un compartimiento (ecuación 7) o para dos compartimientos (ecuaciones 8 a 8.3).

$$C = \frac{k_a fD}{Vd(k_{el} - k_a)} (e^{-k_{el}t} - e^{-k_a t}) \quad (7)$$

donde f es la fracción de la dosis, D que es absorbida en el tracto GI y k_{el} y k_a son las constante de velocidad de primer orden para la eliminación y absorción respectivamente:

$$C = Le^{-\alpha \cdot t} + M^{-\beta \cdot t} + Ne^{-ka \cdot t} \quad (8)$$

$$L = \frac{k_a fD(k_{21} - \alpha)}{Vd(k_a - \alpha)(\beta - \alpha)} \quad (8.1)$$

$$M = \frac{k_a fD(k_{21} - \beta)}{Vd(k_a - \alpha)(\beta - \alpha)} \quad (8.2)$$

$$N = \frac{k_a fD(k_{21} - \beta)}{Vd(k_a - \alpha)(\beta - \alpha)} \quad (8.3)$$

En la especie humana no resulta ético, utilizar métodos directos para estimar la constante de absorción de un fármaco; en esta situación se emplean, métodos indirectos, basados en la interpretación racional de las curvas de niveles plasmáticos de fármaco.

Los métodos indirectos usados con mayor frecuencia son., el denominado de la retroproyección o de los residuales y el método basado en la absorción acumulativa de Wagner y Nelson.⁴⁴

Método de los residuales. El método se basa en utilizar las curvas de niveles plasmáticos obtenidas, por ejemplo, en voluntarios humanos tras la administración extravascular de la forma de dosificación en la cual se supone que el fármaco presenta una absorción completa, es decir, se libera y se absorbe toda la dosis que contiene. El método de los residuales es una técnica empleada normalmente en farmacocinética para resolver una curva en sus distintos componentes exponenciales.¹²

Método de Wagner y Nelson. El método propuesto por Wagner y Nelson o de la absorción acumulativa se basa en el hecho de que la cantidad de fármaco absorbida a tiempo infinito es igual a la cantidad eliminada.

5.1.5.4. Cálculo de C_{max} y T_{max}

Cuando la velocidad de absorción se iguala a la de eliminación, se alcanza el valor máximo en la curva de niveles plasmáticos, C_{max} , que corresponde al tiempo conocido como t_{max} , para el cálculo de estos dos parámetros se asume que en el máximo de la curva de niveles plasmáticos la velocidad instantánea de eliminación (en este preciso instante y únicamente en este instante, la ganancia y la pérdida del fármaco se equilibran). Matemáticamente puede escribirse:

$$t_{max} = \frac{\ln\left(\frac{k_a}{k_{el}} \cdot \frac{A^0}{C^0}\right)}{k_a - k_{el}} \quad (9)$$

Esta ecuación permite el cálculo de t_{max} cuando se presenta un período de latencia. En el caso de que no exista este período de latencia, se cumple que $A^0 = C^0$, con lo que la ecuación se simplifica en la siguiente expresión:

$$t_{max} = \frac{\ln\frac{k_a}{k_{el}}}{k_a - k_{el}} \quad (9.1)$$

y a partir de la ecuación general de la curva de concentración si se considera $t = t_{max}$ se obtiene el valor de C_{max} :

$$C_{max} = C^0 \cdot e^{-k_{el} \cdot t_{max}} - A^0 \cdot e^{-k_a \cdot t_{max}} \quad (10)$$

5.1.5.5. Período de Latencia

Cuando el fármaco se administra por vía extravasal, generalmente transcurre un cierto tiempo antes que acceda a la circulación sistemática en cantidad suficiente para que pueda detectarse en el plasma mediante un método analítico apropiado y sensible. Este lapso de tiempo se conoce como período de latencia (t_0).

El período de latencia puede determinarse gráficamente: corresponde al tiempo en el cual, en la gráfica semilogarítmica, interceden las dos rectas correspondientes a la fase de absorción y eliminación, sin embargo el valor hallado sólo es aproximado.

Un método más exacto para estimar el valor del período de latencia tiene un fundamento matemático, basado en el siguiente principio., las ecuaciones matemáticas correspondientes a las dos rectas semilogarítmicas representativas de los procesos de absorción y eliminación son:

$$\ln A = -k_a \cdot t + \ln A^0 \quad (11)$$

$$\ln C = -k_{el} \cdot t + \ln C^0 \quad (11.1)$$

de donde con tratamiento matemático se obtiene:

$$t_0 = \frac{\ln \frac{A^0}{C^0}}{k_a - k_{el}} \quad (11.2)$$

puesto que se conocen los valores de C^0 , A^0 , k_a y k_{el} se obtiene el valor de t_0 por aplicación directa de la ecuación anterior.¹²

5.1.6. Modelo Bicompartimental Administración Extravasalar

Cuando se administra un fármaco por vía extravasalar puede esquematizarse con el modelo bicompartimental clásico, si se supone que la absorción es total y se considera la variación instantánea de concentraciones en el compartimiento central.

Las variaciones de concentraciones en cada unidad de tiempo, en cada uno de los compartimientos, corresponden matemáticamente a las siguientes ecuaciones diferenciales:

$$\frac{dC}{dt} = (k_a \cdot A) - (k_{12} \cdot C) - (k_{el} \cdot C) + (k_{21} \cdot P) \quad (12)$$

$$\frac{dA}{dt} = -k_a \cdot A \quad (12.1)$$

$$\frac{dP}{dt} = (k_{12} \cdot C) - (k_{21} \cdot P) \quad (12.2)$$

Tratando matemáticamente las expresiones anteriores mediante el método de las transformadas de Laplace y aplicando las técnicas algebraicas convencionales, se obtiene la ecuación general del proceso. Esta ecuación, que permite conocer, en cada unidad de tiempo, la concentración C , del fármaco en el compartimiento central (del cual el plasma es una parte alícuota) tiene la siguiente expresión:

$$C = C_0 \cdot k_a \left[\frac{(k_{21} - \alpha)}{(\alpha - k_a)(\alpha - \beta)} \cdot e^{\alpha \cdot t} + \frac{(k_{21} - \beta)}{(\beta - k_a)(\beta - \alpha)} \cdot e^{\beta \cdot t} + \frac{(k_{21} - k_a)}{(k_a - \alpha)(k_a - \beta)} \cdot e^{-k_a \cdot t} \right] \quad (13)$$

Se trata de una ecuación triexponencial, dado que el modelo bicompartimental extravasal comporta tres compartimientos, al considerar el que corresponde a los lugares de absorción. Análogamente a lo expuesto para el modelo monocompartimental el valor de C_0 corresponde al que se obtendría si la dosis administrada (caso de que se absorba en su totalidad por vía extravasal) o la fracción de dosis absorbida se hubiese administrado por V.I.

El factor $\frac{(f \cdot D)}{V_c} \cdot k_a$ es constante, por lo que la ecuación anterior puede expresarse de forma simplificada como sigue:

$$C = A_0 \cdot e^{-\alpha \cdot t} + B_0 \cdot e^{-\beta \cdot t} + P_0 \cdot e^{-k_a \cdot t} \quad (13.1)$$

Ambas ecuaciones son triexponenciales, siendo representativa cada exponencial de los procesos que sufre el fármaco: absorción., regida por la constante k_a ; disposición rápida, regida por la constante α , y disposición lenta, regida por la constante β .

Los coeficientes de cada exponencial figuran con signo positivo (dado que se trata de una expresión algebraica), pero al producirse procesos de ganancia y de pérdida, una de las exponenciales como mínimo será negativa.

En el modelo bicompartimental, lo único que puede afirmarse es que el proceso de disposición regido por α es más rápido que el regido por β ; consiguientemente, el coeficiente correspondiente a la expresión que rige la fase lenta de disposición β vendrá afectado por el signo positivo.

Sin embargo, si únicamente se dispone de datos experimentales correspondientes a la administración extravascular, no puede saberse si el proceso de absorción es más rápido o más lento que el regido por la constante α , es decir, no es posible afirmar cuándo finaliza la fase α o la fase de absorción en la curva de niveles plasmáticos.

Que el signo negativo afecte a la exponencial representativa del proceso de absorción o de disposición α o que las dos exponenciales presenten signo negativo, dependerá de las magnitudes relativas de las tres constantes de velocidad del proceso global.

5.1.6.1. Área Bajo la Curva de Niveles Plasmáticos

Para el cálculo del área bajo la curva de niveles plasmáticos en función del tiempo, en el modelo bicompartimental extravascular se parte, en ausencia del período de latencia, de la ecuación general del proceso (ecuación 13.1)

Siguiendo el mismo procedimiento utilizado en ocasiones anteriores, se obtiene:

$$AUC_0^t = \frac{A_0}{\alpha} (1 - e^{-\alpha \cdot t}) + \frac{B_0}{\beta} (1 - e^{-\beta \cdot t}) + \frac{P_0}{k_a} (1 - e^{-k_a \cdot t}) \quad (13.2)$$

El valor del área total bajo la curva, AUC_0^∞ , se obtiene de la expresión anterior, haciendo $t = \infty$. En esta situación, las tres exponenciales valen cero, con lo que la ecuación anterior se transforma en la siguiente:

$$AUC_0^\infty = \frac{A_0}{\alpha} + \frac{B_0}{\beta} + \frac{P_0}{k_a} \quad (14)$$

Todas las expresiones anteriores corresponden a las sumas algebraicas, de forma que según sean en cada caso los valores relativos de los tres exponentes, α , β y k_a , como mínimo uno, pero incluso dos, de los signos pueden ir afectados del signo menos.

El calculo del AUC de niveles plasmáticos por el método trapezoidal se realiza mediante la misma metódica expuesta en el modelo monocompartimental extravasal, teniendo en cuenta que la inclinación de la recta semilogarítmica de la fase monoexponencial terminal corresponde a β . Es decir, el valor del área extrapolada sería: C_t/β .¹²

5.1.6.2. Modelo Flip-Flop

Un modelo flip-flop resulta, si la velocidad de absorción o las microconstantes de distribución son más lentas que la velocidad de eliminación. Con respecto al modelo flip-flop en la curva concentración-tiempo extravascular es comparada con aquella en administración I.V., acerca de la velocidad de absorción, se observa un decline que caracteriza la fase de absorción y cual decline caracteriza la fase de eliminación.

El decline del grafico concentración-tiempo extravascular, cual es comparable a la fase de eliminación del grafico I.V., es el proceso de eliminación.

Ejemplos de modelos flip-flop son a veces observados en rutas rectal o tópica de administración cuando la absorción es más lenta que la eliminación. Los modelos flip-flop son a menudo observados para curvas de concentración- tiempo metabolito, por que el metabolito puede ser eliminado mas rápidamente del que lo precedía.⁴⁰

Absorción Intestinal de Octreotide: N-trimetil Clorhidrato de Quitosan (TMC) para Mejorar las Propiedades de Absorción y Permeabilidad de el Análogo de la Somatostatina In vitro e In vivo

Una monocapa de células CaCo-2 se usa como modelo de epitelio intestinal in vitro, para evaluar la potencia de TMC al incrementar la infiltración paracelular de octreotide., ratas macho Wistar serán usadas para estudio in vivo, octreotide es administrado intrayeyunal en ratas, y los niveles del péptido en suero serán medidos por radioinmunoanálisis.

El coeficiente de permeabilidad aparente fue calculado de acuerdo a la ecuación:

$$P_{app} = \frac{dQ}{dt(A \cdot 60 \cdot C_0)}$$

donde P_{app} es el coeficiente de permeabilidad aparente (cm/s), dQ/dt es la velocidad de permeabilidad aparente (cantidad infiltrada por minuto), A es el área de difusión de la monocapa (cm²) y C_0 es la concentración inicial del péptido.

La proporción de aumento de transporte (ER) será calculada a partir de los valores de P_{app} de acuerdo a la formula:

$$ER = \frac{P_{app} \text{ polim ero}}{P_{app} \text{ control}}$$

Al final de todo el experimento la variabilidad de la monocapa fue rutinariamente checada por la técnica de azul de tryptan. Las células que excluyan el azul de tryptan serán consideradas a ser viables.

Estudio in vitro

El polímero y el péptido serán aplicados sobre la célula., y el transporte del péptido será monitoreado por muestreo basolateral después de 4 horas y analizado por espectroscopia HPLC-UV 218 nm para su contenido de octreotide.

Estudio in vivo

Se determinan los parámetros farmacocinéticos de octreotide, a un grupo de 6 animales que recibieron octreotide intravenosamente (I.V.). El análisis de muestras de suero para concentración de octreotide fue hecho por radioinmunoanálisis.

Análisis farmacocinético

El perfil serico de octreotide después de inyección de bolo I.V. fue ajustado usando un programa para ordenadores. El perfil concentración serica-tiempo fue ajustado de acuerdo a la ecuación:

$$C_t = A_1 e^{-\alpha_1 t} + A_2 e^{-\alpha_2 t}$$

donde C es igual a la concentración de suero de octreotide a tiempo t y A_1, A_2, α_1 y α_2 son los coeficientes y exponentes de esta ecuación. Las áreas bajo la curva (AUC) concentración-tiempo serán calculadas con la regla trapezoidal lineal.

El valor de la biodisponibilidad absoluta después de la administración intraduodenal (i.d) de octreotide será calculada de acuerdo a:

$$F = \frac{AUC_{i.d} \times D_{i.v.}}{AUC_{i.v.} \times D_{i.d}} \times 100$$

en cual F es la biodisponibilidad absoluta y D es la dosis administrada.

Tabla 5.1.1 Administración intrayeyunal del acetato de octreotide

t_{\max} (min) ^a
C_{\max} (ng/ml) ^b
AUC (ng/ml·min) ^c
F (%) ^d

^a Tiempo a investigar la concentración serica pico (máxima)

^b Concentración serica pico

^c Área bajo la curva

^d Biodisponibilidad absoluta

Tabla 5.1.2 Administración I.V. del acetato de octreotide

Peso del cuerpo (g)
$t_{1/2 \text{ dist}}$ (min) ^a
$t_{1/2 \text{ elim}}$ (min) ^b
V_d (ml/kg) ^c
CI (ml/min·kg) ^d

^a Vida media de distribución

^b Vida media de eliminación

^c Volumen de distribución

^d Depuración

En las tablas 5.1.1 y 5.1.2 observamos los parámetros farmacocinéticos determinados después de la administración intrayunal e intravenosa del acetato de octreotide.

El presente estudio demuestra la eficacia del catión polímero TMC a incrementar la absorción del fármaco péptido octreotide a través del epitelio intestinal. En este caso el cultivo de células CaCo-2 fue usado para investigar el efecto del incremento de la concentración del polímero sobre las propiedades de penetración del octreotide.²⁴

Características de Absorción de un Modelo Compuesto con Diferente Peso Molecular desde la Superficie Serosa Cecal en Ratas

El propósito de este estudio es aclarar las características de absorción de los fármacos a través de la superficie membranal serosa-cecal, ocupando una larga área de absorción en la cavidad peritoneal en ratas. La absorción de fenolsulfonftaleína (PSP) y fluoresceína isotiocianate dextran (FDs) como fármacos modelo después de la aplicación a la superficie serosa cecal rata, fue investigada usando una célula cilíndrica de difusión. PSP fue absorbida desde la superficie serosa cecal rata, seguida por la aparición en plasma y bilis.

Calculo de parámetros

Los perfiles concentración plasmática-tiempo y curvas de velocidad excreción biliar-tiempo de PSP libre y su metabolito fueron analizados basados sobre la teoría de momento estadístico.

Los parámetros de momento para el perfil concentración plasmática de PSP libre (AUC_p, MRT_p) y aquellos para las curvas de tiempo-velocidad de excreción biliar de PSP libre ($AUC_{b,f}, MRT_{b,f}$) y sus metabolitos ($AUC_{b,m}, MRT_{b,m}$) son calculados usando una formula trapezoidal lineal y la extrapolación a infinito basada sobre una ecuación monoexponencial.

La absorción total y procesos de excreción biliar pueden ser evaluados con parámetros de momento. En particular AUC_p y MRT_p parámetros utilizados para evaluar aproximadamente la absorbibilidad del fármaco desde la cavidad peritoneal con respecto a extensión y proporción respectivamente (ver tabla 5.I.3).

El PSP es absorbido desde la superficie serosa cecal y tiende a ser excretado en al orina tal como el comparado con la administración intravenosa. El tiempo medio de absorción de PSP después de la aplicación a la superficie serosa cecal en la rata fue calculado desde de los valores de MRT_p .

Para valorar las características de absorción desde la superficie se estudio el transcurso del tiempo de la cantidad de PSP en la célula de difusión. Un grafico semi-log de la cantidad de PSP remanente en la célula de difusión hasta 180 min dio una línea recta (coeficiente de correlación 0.94) indicando que la absorción de PSP desde la superficie serosa cecal rata procedió vía cinética de primer orden, calculándose el valor de la constante de absorción k_a .

El coeficiente de permeabilidad (P_{app}) representa la absorbibilidad del fármaco desde la superficie del órgano.

$$P_{app} = (k_a \times V_a) / \text{area}$$

donde V_a y área son el volumen de aplicación y área de aplicación efectiva de la célula de difusión respectivamente.²⁶

Tabla 5.1.3 Parámetros de momento de fenolsulfonftaleína después de la aplicación a la superficie serosa cecal rata o después de una administración intravenosa.

AUC_p	(mcgml ⁻¹ min)
MRT_p	(min)
$AUC_{b,f}$	(mcg)
$MRT_{b,f}$	(min)
$AUC_{b,m}$	(mcg)
$MRT_{b,m}$	(min)

Siendo AUC_p el área bajo la curva y MRT_p el tiempo medio de residencia.

Evaluación de la Absorbibilidad de Centpropazine (Nuevo Antidepresivo) en Ratas: Acercamientos In situ e In vivo

La absorción intestinal de centpropazine fue estudiada en ratas por ambos acercamientos in situ (método vuelta-cerrada) e in vivo (diferencia portal-venosa).

Experimento in situ

El experimento fue llevado a cabo en ratas albino jóvenes. Las ratas fueron anestesiadas antes de la cirugía y el pequeño intestino de la rata anestesiada fue expuesto por incisión de línea media. Una vuelta de intestino de 30 cm fue preparado para insertar dos cánulas de vidrio formando una L, una isoperistáltica en el extremo proximal del duodeno y la otra antiperistáltica en el extremo distal del íleon. La vuelta fue lavada con 30 ml de solución por perfusión para aclarar el contenido intestinal.

Experimento in vivo

La cinética de la absorción local de centropazine desde el tracto intestinal fue evaluada usando diferente concentración portal-venosa después de la administración oral de centropazine.

El tiempo de absorción local medio (t_a) desde intestino en el sistema portal fue estimado por simultanea medición de la concentración porta y venosa. La cantidad total absorbida de centropazine fue estimada desde la concentración vena porta usando ambos métodos CI (depuración) y método de Q .

Análisis de datos

En el experimento in-situ, log (%) remanente fue tramado contra tiempo sobre Microsoft Excel Versión 5 para calcular la constante de velocidad de desaparición de primer orden.

La cantidad de fármaco absorbida en la sangre portal, después de la dosificación oral (D_{pog}) tuvo que ser estimada usando el método depuración (método CI).

$$D_{pog} = AUC_{pog} \times CI_s$$

donde CI_s es el sistema de depuración y AUC_{pog} es el área bajo la curva de centropazine en la vena porta.

La cantidad de fármaco absorbido fue también calculado usando el método de Q :

$$D_{pog} = Q_p \times (AUC_p - AUC_v)$$

donde la subscripción p y v se refieren a muestras portal y venosa respectivamente. El porcentaje de flujo de plasma efectivo fue calculado conforme la ecuación:

$$Q_p = 9.8(1 - H_t) \times (1 + K_b) \times W_t / 250$$

donde W es el peso de la rata, H_t es el hematocrito (0.45) y K_b es la proporción de partición del fármaco entre los eritrocitos y plasma.

El momento local para la curva de velocidad de absorción-tiempo incluye lo siguiente:

$$t_a = \frac{(MRT_p \times AUC_p - MRT_v \times AUC_v)}{AUC_p - AUC_v}$$

donde t_a es el tiempo de absorción local medio desde el tracto gastrointestinal en el sistema porta.

Pretencioso es que la cinética de absorción desde el tracto intestinal pueda ser aproximada por un sistema de un compartimiento, t_a , puede ser correlacionado a la constante de velocidad de absorción k_a .

$$k_a = 1 / t_a$$

AUC y MRT de la curva tiempo-concentración serica fueron calculados por Microsoft Excel con extrapolación ya que el perfil tiempo cerca a la fase final fue igualmente inestable a extrapolar. La constante de velocidad de absorción de centpropazine in situ fue calculada desde la inclinación del diagrama logarítmico del perfil concentración media-tiempo de centpropazine por el método de regresión lineal.

Para el estudio de absorción in vivo se determinaron los siguientes parámetros farmacocinéticos: AUC (ng min ml^{-1}) portal y venosa, MRT (min) portal y venosa y t_a (min), donde AUC es el área bajo la curva y MRT es el tiempo medio de residencia y t_a es el tiempo local de absorción. El AUC y MRT de concentración portal y venosa fueron calculados por regla trapezoidal.⁶

5.2. Distribución

La distribución implica el movimiento de las moléculas del fármaco desde la circulación sanguínea arterial a otras zonas del organismo, incluyendo los lugares de acción, de almacenamiento y de eliminación. Una vez que el fármaco ha entrado en la sangre se mezcla rápidamente (tiempo circulatorio 20 segundos).¹⁷

Una vez que el fármaco llega a la sangre, se distribuye en todo el cuerpo. La distribución es el proceso de transferencia reversible del fármaco desde la sangre a distintas estructuras extravasculares del organismo. Dicho proceso está condicionado tanto por las características fisicoquímicas del principio activo como por numerosos factores fisiológicos y patológicos relacionados con el individuo que recibe el fármaco.

El flujo en la sangre desempeña una función clave con la distribución de los fármacos y puede determinar la rapidez con la que el fármaco llega a su sitio receptor. Los tejidos con riego sanguíneo abundante, como corazón, hígado, riñones y cerebro, reciben la mayor parte del fármaco disponible antes que se distribuya en otros tejidos. La distribución a otros tejidos como la piel, grasa, músculos y vísceras es más lenta.

La distribución puede sufrir diversas influencias relacionadas con las etapas anterior y posterior a la distribución (absorción y eliminación), con la composición bioquímica, con el estado patológico de sujeto y con la competición a nivel molecular con otros fármacos. A nivel de la etapa de distribución es imposible cualquier intervención para modificar la actividad terapéutica del principio activo, salvo que actúe con otro o se modifiquen los procesos citados anteriormente.¹

La mayoría de los fármacos actúan interaccionando con receptores, estando el efecto terapéutico estrechamente relacionado con la concentración del mismo fluido que rodea a dicho receptor, y como casi todos los fármacos acceden a los tejidos vía sanguínea, su concentración en el tejido esta relacionada con la concentración plasmática, siendo el volumen aparente de distribución de un fármaco el que nos permite determinar que proporción del mismo administrado se encuentra circulante en el plasma.

El acceso a los tejidos involucra el paso a través de membranas, pero es la fracción libre de fármaco, y no unida a proteínas (albúmina, α_1 -glucoproteína ácida, β -globulina) la que atraviesa membranas y ejerce la acción farmacológica; de ahí la importancia que tienen también los factores que afectan al grado de unión a dichas proteínas.³

Una vez que el fármaco llega a circulación sistemática, bien porque se haya administrado por vía endovenosa o bien porque haya sufrido un proceso de absorción tras su administración por vía oral u otra vía extravascular, se produce una distribución del mismo en las células sanguíneas, proteínas plasmáticas y agua plasmática ver figura 15.¹³

EL FÁRMACO EN EL ORGANISMO

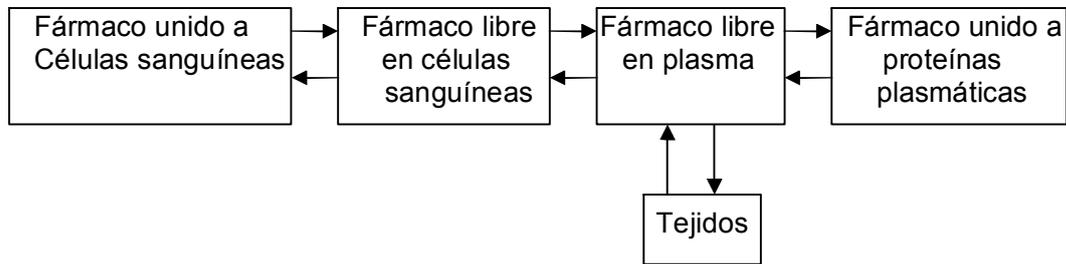


Figura 15. Distribución de un fármaco en el organismo.

Compartimentalización

Para comprender mejor la distribución de los fármacos, hay que pensar en el cuerpo como un sistema de compartimientos fisiológicos basados en el flujo sanguíneo. Los órganos con riego sanguíneo abundante constituyen el compartimiento central; las áreas que reciben menos riego sanguíneo forman el compartimiento periférico, el cual a su vez consiste del compartimiento de los tejidos (músculo y piel) y el compartimiento profundo (grasa y huesos).

Estos compartimientos actúan a través del cuerpo como depósitos de los fármacos liberando sus depósitos cuando bajan las concentraciones plasmáticas. Con algunos fármacos, estos depósitos pueden mostrar beneficio porque permiten un efecto farmacológico sostenido. Sin embargo el depósito crónico de fármacos puede conducir a efectos adversos. Los factores de compartimentalización que afectan la distribución incluyen el almacenamiento en grasa, huesos, piel, transferencia fetal y barrera hematoencefálica.³⁰

Fluidos Acuosos Corporales

El agua constituye aproximadamente 2/3 del total del peso corporal de un adulto; además del peso, el agua corporal depende de otros factores como son la edad, sexo y grado de obesidad. El agua corporal total se reparte en varios espacios corporales, como se esquematiza en la tabla 3, que indica los valores establecidos para un adulto de 70 kg peso.

De acuerdo con estos volúmenes acuosos del organismo, el volumen de distribución real de los fármacos en un individuo adulto sano podría tomar los siguientes valores:

- 3.5 litros; para fármacos que no presentan capacidad de paso a través de las membranas vasculares ni celulares y, por tanto quedan confinados en el espacio acuoso vascular.
- 15.5 litros; para aquellos fármacos capaces de salir del espacio vascular pero son incapaces de pasar a través de las membranas celulares.
- 42 litros; para aquellos fármacos con capacidad de atravesar todo tipo de membranas biológicas del organismo.¹³

Distribución del Agua Corporal

Espacio	Volumen (l)	Porcentaje (%)
Plasma	3.5	5
Fluido intersticial	12	17
Fluido extracelular	15.5	22
Fluido intracelular	26.5	19
Agua corporal total	42	60

Tabla 3. Distribución del agua corporal en individuos adultos no obesos.

5.2.1 Unión a las Proteínas del Plasma

La unión de fármacos a proteínas puede tener una gran influencia en su comportamiento farmacocinético y farmacodinámico, ya que solamente la fracción libre se encuentra en disposición de acceder a los receptores y por tanto ser eficaz.

Por lo que a farmacocinética se refiere, la unión a proteínas puede condicionar la distribución y eliminación de un fármaco. Así, el volumen de distribución de los fármacos con un elevado grado de fijación a proteínas plasmáticas, suele ser relativamente pequeño ya que como consecuencia de su elevada unión a las proteínas plasmáticas quedan confinados en el compartimiento vascular. Por el contrario, los fármacos que no se unen a proteínas plasmáticas, o lo hacen en pequeñas proporción, presentan valores elevados de volumen de distribución.

Sin embargo, en el volumen de distribución de un fármaco también influye la fijación del mismo a proteínas tisulares, los fármacos que presentan un elevado grado de unión a proteínas plasmáticas pero también una gran afinidad a proteínas tisulares, lo cual se traduce en valores elevados del volumen de distribución.¹³

Sólo la porción libre está disponible para actuar en un sitio receptor, por tanto, el grado de unión a proteínas plasmáticas, determina qué tanto fármaco está disponible para ejercer un efecto farmacológico.

Debe recordarse que después de que los fármacos alcanzan la circulación sistemática en una administración intravenosa o después de absorberse en una administración extravascular, muchos fármacos se encuentran unidos en algún grado a proteínas en plasma y tejidos. Algunos están unidos fuertemente, aunque la extensión de la unión no puede detectarse en muchos análisis debido a que estos usualmente reportan la concentración total de fármaco, lo cual comprende el fármaco unido como el que no lo está.

La unión de los fármacos a proteínas es reversible, de tal manera que la fracción unida y la libre se encuentran en equilibrio. Sin embargo es la fracción libre de fármaco en plasma la que se distribuye a través de tejidos, se depura en hígado y riñón y la que interacciona con los sitios de acción para producir la respuesta farmacológica. De lo anterior se infiere que la unión a proteínas puede producir o no, depende de que tan extensa sea la unión, un determinado efecto en la acción terapéutica del fármaco por modificación de los procesos de distribución y eliminación del mismo.

El conocimiento del grado de unión a proteínas es de gran importancia sobre todo en los casos de fármacos con un alto porcentaje de unión (>85%) administrados bajo un régimen terapéutico polifármacos, puesto que puede haber interacciones farmacológicas con graves consecuencias para el paciente.¹⁸

Como la albúmina para una gran parte de las proteínas del plasma los cambios en la cantidad de albúmina disponible para unión, también alteran la cantidad de fármaco libre, menos sitios de unión significan concentraciones más elevadas de fármaco sin unirse.³⁰

La unión de fármacos a proteínas plasmáticas generalmente se ha estudiado en condiciones in vitro mediante técnicas como diálisis al equilibrio, ultracentrifugación y ultrafiltración, donde cada una tiene sus ventajas y desventajas y los resultados en una a otra se especifican bajo estudiadas.¹⁸

Factores que Modifican la Unión a Proteínas

El grado de unión a proteínas plasmáticas puede modificarse por alguna o varias de las siguientes causas:

- A. Variaciones en la concentración proteica. La edad, la gestación, aspectos relacionados con el estilo de vida, como el tabaquismo y factores patológicos. Así mismo se ha observado que procesos tales como el infarto de miocardio, la neumonía, las fiebres reumáticas, las peritonitis etc., cursan con niveles bajos de albúmina.

Los procesos tumorales malignos se asocian con niveles séricos de albúmina más bajos, los procedimientos quirúrgicos, las quemaduras ocasionan un importante hipoalbuminemia. La insuficiencia hepática produce una disminución de los niveles de albúmina. En la insuficiencia renal se produce una importante eliminación urinaria de albúmina.

Estados de hiperalbuminemia son mucho menos frecuentes y generalmente aparecen asociados a enfermedades mentales tales como esquizofrenia y la psicosis.

- B. Alteraciones estructurales en la molécula de proteína. Estas alteraciones pueden dar lugar a cambios en la afinidad del fármaco por la proteína y pueden ser inducidas por causas diversas, como distintos procesos patológicos, entre ellos algunas enfermedades hepáticas o renales o la artritis reumatoide, y también por fármacos.
- C. Interacciones con sustancias endógenas o con otros fármacos. El antagonismo competitivo entre un fármaco y sustancias endógenas o entre dos fármacos diferentes va a dar lugar a un desplazamiento de la sustancia unida a proteínas como consecuencia de una competencia por los mismos sitios de unión.¹³

5.2.2. Unión a Tejido

La fracción de un fármaco en el cuerpo localizado en el plasma dependerá del fármaco unido a ambos componentes tejido y plasma, como se muestra en la figura 16. Un fármaco puede tener gran afinidad por las proteínas del plasma, pero puede estar acumulado principalmente en tejido, si el fármaco tiene una afinidad por el tejido todavía más alta que por la del plasma. A diferencia de la unión a plasma, la unión de un fármaco a tejido no puede ser medida directamente.

El tejido puede estar atrofiado, resultando en la pérdida de este íntegramente. Aun así, la unión a tejido es importante en la distribución del fármaco. Las sustancias liposolubles se acumularán en el tejido adiposo de acuerdo con el valor del coeficiente de reparto aceite / agua que presenten.⁴³

Distribución a Tejido

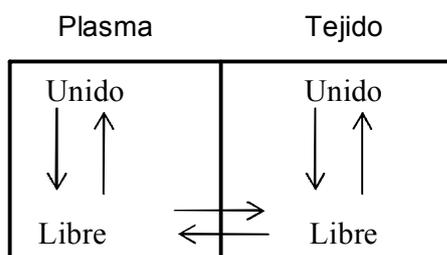


Figura 16. En el equilibrio, la distribución de un fármaco dependerá de ambos de la unión a proteínas de plasma y a componentes de tejido. En el modelo, únicamente el fármaco libre es capaz de estar entrando y saliendo en los compartimientos plasma y tejido.

Acceso del Fármaco a los Tejidos

Los factores que condicionan el acceso del fármaco a los tejidos son:

- Afinidad por el tejido, existen fármacos con especial afinidad por un tejido concreto, concentrándose de forma particular en el mismo, así tenemos por ejemplo algunos fármacos antifúngicos con afinidad por el tejido óseo.
- El grado de disociación es afectado por el pH del medio, la fracción no ionizada es la que atraviesa membranas.
- Con respecto al peso molecular (PM) indica que en términos generales cuanto mayor sea el PM más difícilmente atraviesa las membranas biológicas.
- El mecanismo de transporte, importa en tanto en cuanto determina el paso de sustancias través de membranas.

- El flujo sanguíneo arterial determina la proporción del fármaco que alcanza el fluido intersticial de un órgano o tejido determinado. Los fármacos altamente hidrosolubles, penetran en el interior celular lentamente o no lo hacen en su totalidad, mientras que los fármacos altamente liposolubles, penetran tan rápidamente que la velocidad de entrada al interior de las células está limitada solamente por el flujo sanguíneo.

Para la mayor parte de los fármacos, la rapidez de movimiento viene determinada por el gradiente de concentración de las formas libres no ionizadas del fármaco y su coeficiente de partición entre órgano y sangre. El equilibrio se alcanza más lentamente cuando el flujo sanguíneo de un órgano es bajo y mayor el coeficiente de partición del fármaco, este retraso es debido al mayor flujo de fármaco requerido para alcanzar el equilibrio.

Así, el flujo sanguíneo también influye, siendo mayor la probabilidad de que un fármaco atraviese las membranas biológicas cuanto mayor sea el flujo de sangre que llega a estas, por eso es muy importante tener en cuenta a aquellas circunstancias que modifiquen el flujo sanguíneo como insuficiencia cardiaca.

- Respecto a la composición corporal hay que apuntar que en las personas obesas el contenido de grasa corporal aumenta y los fármacos con baja o moderada liposolubilidad presentan poca afinidad por el tejido adiposo, suelen tener volúmenes de distribución moderadamente altos y su dosificación se hará en función del peso corporal ideal, sin embargo, los fármacos liposolubles, se distribuyen parcialmente en el tejido graso, tienen V_d altos y $t_{1/2el}$ prolongados. Estando su dosificación basada en el peso total corporal. Esto es muy importante en fármacos con estrecho margen terapéutico.

- En el anciano ocurre algo similar, el tejido metabólicamente activo es reemplazado por grasa disminuyendo el volumen de agua corporal; por ello los medicamentos hidrosolubles alcanzan niveles séricos más elevados (su volumen de distribución disminuye) y los liposolubles ven aumentada su duración de acción (su volumen de distribución aumenta).
- Por último, las características propias del tejido condicionan el acceso de los fármacos al mismo.

5.2.3. Fijación a Células Sanguíneas

Dentro de este tipo de fijación la que tiene una mayor relevancia es la que se produce en los glóbulos rojos, aunque también se ha encontrado que los lisosomas de algunos leucocitos pueden acumular concentraciones de fármacos básicos hasta 400 veces superiores a las plasmáticas.

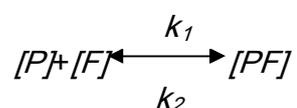
Las interacciones entre las células sanguíneas y los fármacos se producen tanto a nivel de membrana celular como a nivel de los constituyentes intracelulares tales como la hemoglobina, la anhidrasa carbónica o fracciones subcelulares. La membrana que rodea a las células sanguíneas solamente es permeable a sustancias altamente liposolubles. Una vez que estas sustancias han entrado al interior de las células pueden unirse a los componentes intracelulares.

Diversos estudios han demostrado que la capacitación de fármaco por los eritrocitos está determinada por la unión a proteínas plasmáticas; encontrándose una correlación lineal entre los valores de la relación hematíes / concentración plasmática y los de la fracción libre en plasma.

Las consecuencias de la unión de fármacos a los glóbulos rojos son fundamentalmente de tipo farmacocinético y, por tanto, cuanto más pequeño sea el volumen de distribución del fármaco y mayor será la concentración eritocitaria en comparación con los niveles plasmáticos de fármaco.¹³

5.2.4. Cinética de la Unión a Proteínas

La unión reversible de fármacos a proteínas es un proceso dinámico que puede describirse mediante la ley de acción de masas:



donde:

$[P]$: concentración molar de la proteína libre

$[F]$: concentración molar de fármaco libre

$[PF]$: concentración molar del complejo proteína-fármaco

k_1 : constante de asociación del complejo proteína-fármaco

k_2 : constante de disociación del complejo proteína-fármaco

Cuando se alcanza el equilibrio se tiene que

$$K = \frac{[PF]}{[P][F]} \quad (15)$$

siendo K la constante de afinidad que se define como el coeficiente entre k_1 y k_2 .

$$K = \frac{k_1}{k_2} \quad (15.1)$$

La magnitud de la constante de afinidad (K) proporciona información sobre el grado de unión del fármaco a la proteína.

Un fármaco con una elevada capacidad de fijación presentará valores de K entre 10^5 y 10^7 1/mol, mientras que para fármacos con una baja o moderada capacidad de unión, K oscilará entre 10^2 y 10^4 1/mol.

Si se asume que el fármaco se une a la proteína a través de un único tipo de sitios de unión, el número total de sitios de unión vendrá dado por la expresión:

$$r = \frac{nK[f]}{1 + K[F]} \quad (15.2)$$

Pero las proteínas son moléculas grandes, comparadas con el tamaño molecular de los fármacos, pueden presentar más de una clase de sitios de unión, con lo que podría suceder que un fármaco se uniera distintos sitios de unión con diferentes constantes de afinidad. Entonces:

$$r = \sum_{i=1}^m \frac{n_i K_i [F]}{1 + K_i [F]} \quad (15.3)$$

donde K_i representa las constantes de afinidad de cada clase de sitio de unión, n_i el número de sitios de unión de la misma clase por mol de proteína, y m el número de clases de sitios de unión.

El grado de unión a proteínas se expresa generalmente mediante la relación entre la concentración de fármaco unido (C_u) y la concentración total de fármaco (C_T), o lo que es lo mismo por la fracción unida (f_u). Valores de f_u mayores de 0,9 significarán una importante unión a proteínas plasmáticas, mientras que valores inferiores a 0,2 implicarán que la unión es escasa o prácticamente inexistente.

Dado que la C_u es $[PF]$ y la C_T es $[PF] + [F]$ la ecuación se podría escribir como:

$$f_u = \frac{1}{1 + \frac{1}{n[Pt]K} + \frac{[F]}{n[Pt]}} \quad (15.4)$$

De esta ecuación se deduce que tanto la concentración de fármaco libre, $[F]$, como la concentración total de proteína, $[Pt]$, influyen en la fracción de fármaco unido.

Para una concentración de proteína constante, que es la situación más habitual, la fracción de fármaco unido disminuirá al aumentar la concentración de fármaco, ello se debe a que un número limitado de sitios de unión estarán disponibles para fijar el fármaco.

A concentraciones bajas la mayoría del fármaco podría fijarse a la proteína, mientras que a concentraciones altas, los sitios de unión pueden haberse saturado, con lo que produciría un rápido incremento en la concentración libre de fármaco.

Dado que solamente el fármaco libre puede atravesar la mayoría de las membranas biológicas, la concentración de fármaco libre estará más estrechamente relacionada con el efecto farmacodinámico que la concentración plasmática total.

De ahí que, desde el punto de vista terapéutico, tenga más interés la C_L que la C_u y, por lo tanto, la fracción de fármaco libre, f_L , será más útil que la f_u .

$$f_L = \frac{1}{1 + K[P]} \quad (15.5)$$

Por lo tanto, la fracción libre de fármaco dependerá de la constante de afinidad, K , y de los sitios de unión no ocupados. Generalmente un porcentaje pequeño de los sitios de unión disponibles está ocupado, de modo que $[P]$ es prácticamente igual a la concentración total de sitios de unión ($n[P_t]$). Luego la ecuación se transformaría en:

$$f_L = \frac{1}{1 + Kn[P]} \quad (15.6)$$

de esta expresión se podría concluir que la unión a proteínas será prácticamente constante e independiente de la concentración de fármaco.

En el caso de que las concentraciones terapéuticas sean suficientemente altas como para ocupar la mayoría de los sitios de unión, f_L sería dependiente de la concentración de fármaco.¹³

5.2.4.1. Diálisis de Equilibrio

Es la técnica más utilizada en los estudios de unión a proteínas “in vitro”. En una célula de diálisis, con dos compartimientos separados por una membrana de diálisis semipermeable, se colocan el plasma y el tampón. El sistema así dispuesto se incuba a 37°C hasta que se alcanza el equilibrio. Una vez en el equilibrio se procede a determinar el fármaco en cada compartimiento. La concentración de fármaco en el tampón estará en equilibrio con la concentración de fármaco libre en el plasma, luego la concentración de fármaco en el tampón será la concentración libre, C_L , mientras que la concentración de fármaco en el compartimiento plasmático será la concentración total, C_T . La concentración de fármaco unido, C_U , se calculará por diferencia entre C_T y C_L . Y la fracción de fármaco unido, f_U , podrán calcularse con las siguientes expresiones:

$$f_L = \frac{C_L}{C_T} \quad (15.7)$$

$$f_U = \frac{C_U}{C_T} \quad (15.8)$$

Este método sólo es válido cuando se ha alcanzado el equilibrio entre la concentración no unida en el compartimiento plasmático y el tampón.

Un inconveniente importante de este método es que la concentración plasmática “in vivo” varía con el tiempo. Además, dado que la diálisis de equilibrio ha de llevarse a cabo a 37° C, previamente a su realización, ha de comprobarse la estabilidad del fármaco a dicha temperatura. Asimismo se determinará si las paredes de la célula de diálisis o la membrana adsorben el fármaco.¹³

5.2.4.2. Ultrafiltración

Es una técnica sencilla y rápida que se utiliza con frecuencia en la práctica clínica. El plasma con el fármaco se sitúa en una unidad de ultrafiltración, que consta de dos compartimentos separados por una membrana. Esta membrana permitirá el paso del agua plasmática y de sustancias de bajo peso molecular, mientras que las moléculas de gran tamaño, como las proteínas, quedarán retenidas. El agua plasmática filtra bien utilizando centrifugación o una presión negativa. El ultrafiltrado obtenido en el compartimento inferior tendrá una concentración igual a la del fármaco libre.

Del mismo modo que la diálisis de equilibrio, la ultrafiltración permite una medida directa de la concentración total de fármaco y de la concentración libre, por lo tanto se aplicarán las expresiones vistas para aquella.

A medida que el agua plasmática filtra aumentará la concentración de proteínas, por lo tanto, para mantener una concentración proteica adecuada, el volumen de ultrafiltrado recogido ha de ser pequeño, del orden de un 10-15% del volumen plasmático inicial. Esto puede acarrear problemas a la hora de determinar la concentración de fármacos fuertemente unidos a proteínas, ya que ésta podría ser inferior al límite de detección de la técnica analítica.

Otras limitaciones de esta técnica son la temperatura a la que se ha de realizar, que tiene que ser 37°C, y la posibilidad de que se produzca adsorción del fármaco al filtro.¹³

5.2.4.3. Métodos Gráficos en la Determinación de Parámetros de Unión a Proteínas

Para caracterizar la cinética de unión a proteínas, además de las variables que pueden determinarse experimentalmente, tales como la concentración de fármaco libre, la concentración de fármaco unido, la fracción libre y la fracción unida, existen otros parámetros de interés como son la constante de afinidad, K y el número de sitios de unión, n .

1. Trazado de Klotz o de doble recíproco: se representa $1/r$ frente a $1/[F]$ y se obtiene una línea recta cuya ordenada en el origen es $1/n$ y cuya pendiente es $1/nK$.

$$\frac{1}{r} = \frac{1}{n} + \frac{1}{nK} \times \frac{1}{[F]} \quad (16)$$

2. Trazado de Scatchard: éste gráfico se construye representando $r/[F]$ frente a r , con lo que obtendremos una línea recta cuya ordenada en el origen es nK y la pendiente $-K$.

$$r = \frac{nK[F]}{1 + K[F]} \quad (16.1)$$

Si el trazado de Scatchard es una curva, éste podría descomponerse en dos líneas rectas. Lo cual supondría que el fármaco se une a dos clases de sitios de unión distintos, cada uno con sus constantes de afinidad.

3. Trazado de Rosenthal: es similar al trazado de Scatchard y puede utilizarse cuando no se conoce la concentración de proteína. Se construye representando $[PF]/[F]$ frente a $[PF]$ con lo que se obtiene una línea recta de pendiente $-K$, ordenada en el origen e intersección con el eje de abscisas $n[P]$.

$$\frac{[PF]}{[F]} = nK[P] - [PF]K \quad (16.1)$$

Estos métodos gráficos tienen la ventaja de permitir un cálculo sencillo de K y n pero tiene el inconveniente de que requieren la transformación de datos, lo cual puede introducir errores en el cálculo de los parámetros.

Por ello, y dado que la unión de fármacos a proteínas es un proceso saturable descrito por funciones no lineales, el procedimiento más adecuado para el análisis de los datos será la regresión no lineal.

Usando métodos computarizados, la ecuación puede ajustarse directamente a los datos experimentales evitando de este modo los errores que se cometen en la linealización que se realiza con los métodos gráficos.

Las modificaciones en la unión a proteínas plasmáticas y/o a tejidos puede dar lugar a variaciones en la depuración (Cl), en el volumen de distribución en el equilibrio (V_{cc}) y en la semivida de eliminación ($t_{1/2}$).¹³

5.2.5. Implicaciones Farmacocinéticas

Volumen de Distribución

El parámetro farmacocinético volumen de distribución es una constante de proporcionalidad que relaciona la concentración del fármaco en un líquido de referencia., típicamente plasma, con la cantidad de fármaco distribuido en todo el organismo.

El volumen aparente de distribución de un fármaco, V_d , no es literalmente en absoluto un volumen. Es decir no debe ser considerado como un espacio fisiológico particular dentro del cuerpo. Podría definirse hipotéticamente como el volumen de agua del cuerpo que exigiría contener la cantidad de fármaco en el cuerpo si esta uniformemente presente en la misma concentración que está en la sangre.

Sin embargo, todos los compartimientos que contienen el fármaco no pueden tener concentraciones iguales por que cualquier volumen calculado utilizando la concentración del fármaco en un solo compartimiento puede ser solo un volumen aparente. A la larga, parece muy útil evitar todas las analogías a volúmenes y considerar que, cuando multiplicado por la concentración del fármaco en la sangre, resulta la cantidad de fármaco presente en el cuerpo;

$$D_t = V_d P_t \quad (17)$$

donde D_t y P_t representan la cantidad del fármaco en el cuerpo y la concentración del fármaco en la sangre en algún momento, t .³²

La magnitud de la unión del fármaco a proteínas plasmáticas, en relación con la fijación tisular, es un factor determinante del volumen aparente de distribución. Así tenemos que los fármacos que tienen volúmenes de distribución muy elevados porque el grado de fijación tisular es mucho mayor que el de fijación a proteínas plasmáticas.

Mientras que los escasos volúmenes de distribución que presentan algunos fármacos se atribuyen a un elevado grado de unión a proteínas plasmáticas con respecto a las tisulares. A medida que aumenta la fracción libre de un fármaco en plasma también aumenta el volumen aparente de distribución del mismo.¹³

5.2.5.1. Determinación del Volumen de Distribución

Hay varias maneras de calcular el V_d al tratar con un fármaco que está descrito para un modelo de un compartimiento, los cuales rinden el mismo valor. El valor de V_d , calculado de ecuaciones cumple el requisito que es predecir la cantidad de fármaco en el cuerpo.

Esto es por que nosotros hemos definido el modelo abierto de un compartimiento como una condición de equilibrio instantáneo en que $(T/P) = (k_{12}/k_{21})$. Esta proporción es independiente de la ruta de administración.

En el caso de un modelo abierto de dos compartimientos la proporción (T/P) puede ser influenciada por la ruta de administración. Durante la fase beta se sigue una rápida administración I.V., $(T/P) = [k_{12}/(k_{21} - \beta)]$. Esta no es la expresión de equilibrio para la que está en efecto el modelo abierto de un compartimiento.

Sin embargo para “infusión intravenosa”, muestra que $(T/P) = k_{12}/k_{21}$ para ambos fármacos de uno y dos compartimientos durante el tiempo estado-sostén, P_{inf} esto se logra por la constante de proporción infusión I.V.

Así la proporción (T/P) , que es constante para un fármaco de un compartimiento, decrece para un fármaco modelo de dos compartimientos cuando se compara la fase- β al estado-sostén.

a) Balance de masas

Este método requiere datos para la cantidad de fármaco remanente en el cuerpo, D_t y la correspondiente concentración de plasma, P_t a $t > t_d$ donde t_d es el tiempo requerido para la distribución. De la Eq.(17):

$$Vd = \frac{D_t}{P_t} \quad (18)$$

En orden a conocer la cantidad de fármaco remanente en el cuerpo es necesario para realizar experimentos de balance de masas. Si una rápida dosis intravenosa se da, entonces la cantidad puesta en el cuerpo es conocida. La cantidad de fármaco perdido desde el sistema por excreción y la biotransformación a tiempo t tendrán que ser determinados.

Si el fármaco es eliminado solamente por excreción urinaria, el método puede ser práctico. El balance de masa puede no ser factible cuando se forman varios metabolitos o cuando el análisis de excreción no renal es difícil.

b) Extrapolación

En la aplicación de balance de masas es necesario conocer ambos la cantidad de fármaco en el cuerpo y la concentración de sangre al mismo tiempo para calcular Vd . Usando datos de nivel de sangre exclusivamente, esto es solo posible a tiempo cero siguiendo una inyección intravenosa. Entonces, a tiempo cero, D_0 es el tamaño de la dosis y P_0 es definida por B, el intercepto de la línea terminal linear de un diagrama semilogaritmico.

Para un modelo de dos compartimientos esto sería la β línea interceptora. En un caso de un compartimiento el intercepto B, es equivalente a la concentración plasma en tiempo cero donde la distribución del fármaco es instantánea. Este método de obtención del volumen de distribución por extrapolación puede ser expresado por:

$$Vd = \frac{D_0}{B} \quad (19)$$

y el valor calculado por este camino es a menudo llamado Vd , extrapolado. El método de extrapolación tiene la desventaja de ser una determinación de único-punto.

c) Área bajo la curva

Cuando la cinética es de primer orden el área bajo la curva (AUC) de tiempo cero a infinito será una función lineal de dosis. Los valores de AUC siguiendo una rápida inyección I.V. pueden ser usados como sigue:

$$Vd = \frac{D_0}{(AUC)(\beta)} \quad (20)$$

que se llama a menudo Vd , área o Vd, β . Esta ecuación también es útil para otras rutas de administración tan rápidas que las inyecciones intravenosas subsecuentemente el área es independiente de la ruta de administración si la absorción de la dosis es completa. Si la absorción es incompleta pero la fracción absorbida, F , es conocida, entonces el numerador puede ser corregido a redituvar FD_0 .

d) Infusión estado-sostén

Los niveles de sangre en el estado-sostén, P_{inf} , pueden ser usados a calcular Vd , área de

$$Vd = \frac{k_0}{(P_{inf})(\beta)} \quad (21)$$

donde k_0 es la proporción orden cero del fármaco consumo. Subsecuentemente el nivel de sangre (y así T/P) constante remanente, el cálculo puede repetirse en más de un intervalo de tiempo con perdida de sensibilidad del ensayo. Este valor no debe confundirse con Vd_{inf} cual es el volumen de distribución operativo durante el estado de sostén [18]. La cantidad de fármaco en el cuerpo durante el estado de sostén es calculado a partir $D_{inf} = (P_{inf})(Vd_{inf})$ donde $Vd_{inf} = Vp\{1+[k_{12}/k_{21}]\}$. Esta relación puede ser usada a estimar Vd_{inf} para un fármaco modelo de dos compartimientos en donde $Vp = (dosis)/(A+B)$ siguiendo una rápida inyección intravenosa.

La estimación obtenida en Eq. (20) es equivalente a $Vd, \text{área} = Vp\{1+[k_{12}/(k_{21}-\beta)]\}$ haciendo esta valor más grande para Vd_{inf} en el caso de un modelo de dos compartimientos. Como se recordara en un, modelo de un compartimiento las estimaciones son independientes de la ruta de administración.

El valor para Vd_{inf} puede ser determinado por un modelo en que la eliminación ocurre únicamente de el compartimiento central usando:

$$Vd_{inf} = \frac{(dosis)}{(P_{inf})} \left\{ 1 - \frac{(AUC)_t}{(AUC)_\infty} \right\} \quad (22)$$

donde t es el tiempo a cual la infusión es detenida, dosis es la cantidad infundida a tiempo t , P_{inf} es el nivel en plasma estado-sostén y AUC es el área bajo la curva de tiempo cero a t o t_0^∞ .³²

Modelos Farmacocinéticos para la Absorción Saturable de Axetil Cefuroxime y Eliminación Saturable de Cefuroxime.

La cinética de absorción y eliminación de cefuroxime (C) fue investigada en ratas. La concentración plasmática de C, fue medida por cromatografía de liquido. La farmacocinética y biodisponibilidad de C en la rata fueron examinadas después de administrar intravenosamente (I.V.) en tres dosis cefuroxime de sodio y administración oral en dos dosis de cefuroxime axetil (CA). En un ataque preliminar donde se usan apropiadamente los datos de administración intravenosa de C, se muestra que la disposición cinética del fármaco fue no lineal claramente con un incremento de la depuración plasmática al incrementar la dosis I.V.

En la administración oral de CA, normalmente C_{max} es más alta para dosis más pequeñas que para las dosis más grandes. Los parámetros farmacocinéticos de la población se obtuvieron por medio de un acercamiento a un modelo de efecto mixto no lineal conforme a una eliminación no lineal y una absorción no lineal, modelo abierto de dos compartimientos.

Cálculos farmacocinéticas y análisis

El análisis preliminar no compartimental usando los datos de administración oral e I.V., de el fármaco separadamente, por medio de un programa para ordenadores, fue realizado.

El área bajo la curva total (AUC), depuración (CI), volumen de distribución en estado estacionario (V_{ss}), tiempo medio de residencia (MRT) y tiempo de vida media de fase terminal ($t_{1/2\beta}$) se obtuvieron de cada animal a partir de grupos I.V.

Después de la administración oral, CI/F , Vd/F , t_{max} , C_{max} y C_{max}/D , son también calculados.

Se ajustaron modelos farmacocinéticos simultáneamente a los datos de todos los animales, usando un programa para ordenadores. El análisis farmacocinético es basado en un modelo cinético de dos compartimientos con eliminación de primer orden y absorción de primer orden y degradación en lumen intestinal (modelo cinético básico), o con suma de los procesos no lineales cuando se indico. El modelo básico es caracterizado por las siguientes expresiones:

$$\frac{dQ_a}{dt} = -k_a Q_a - k_d Q_a$$

$$\frac{dQ_c}{dt} = -k_a Q_a - k_{12} Q_c + k_{21} Q_p - k_{el}$$

$$\frac{dQ_p}{dt} = k_{12} Q_c - k_{21} Q_p$$

donde Q_a , Q_c , Q_p son la cantidad de fármaco en lumen intestinal, compartimiento central y periférico, respectivamente; (k_{12}) constante de velocidad de partición hacia delante entre sangre y tejido; (k_{21}) constante de partición de velocidad hacia atrás entre sangre y tejido; (k_{el}) constante de eliminación de eliminación; (k_a) constante de velocidad de absorción de CA; y (k_d) constante de velocidad de degradación de CA en lumen intestinal.

La parámetro farmacocinético (V_c) volumen del compartimiento central fue estimado como factor escalando la cantidad en el compartimiento central (Q_c) y entre la concentración en plasma (C_p) de el fármaco.

Varios modelos cinéticos, incluyendo no lineales en absorción y/o procesos de disposición son aprobados. La absorción saturable fue modelada usando ambos una constante de velocidad de absorción para cada dosis oral administrada y un mecanismo de ecuación de Michaelis Menten. El proceso de eliminación fue caracterizado como una filtración glomerular, representada por una cinética de primer orden, y un proceso de reabsorción tubular activo, representado por la ecuación de Michaelis Menten, considerando que la concentración del fármaco en el lumen intestinal estuvo equilibrada con la concentración de fármaco en plasma. En este caso las siguientes ecuaciones diferenciales para cantidades remanentes en lumen intestinal y compartimiento central son usadas:

$$\frac{dQ_a}{dt} = -\frac{V_{ma}(Q_a/V_c)}{K_{ma} + (Q_a/V_c)} - k_d Q_a$$

$$\frac{dQ_c}{dt} = -\frac{V_{ma}(Q_a/V_c)}{K_{ma} + (Q_a/V_c)} - k_{12} Q_c + k_{21} Q_p \left(k_{el} Q_c \frac{V_m(Q_c/V_c)}{K_m + (Q_c/V_c)} \right)$$

donde V_{ma} es la velocidad de absorción máxima expresada en cantidad por unidad de tiempo, K_{ma} la concentración en cual la velocidad de absorción es media máxima, V_m la máxima capacidad de reabsorción tubular, expresada en cantidad por unidad de tiempo, K_m la concentración en cual la velocidad de reabsorción tubular es media máxima; en este caso k_{cf} denota la constante proporción de primer orden de filtración glomerular.

La biodisponibilidad es obtenida por integración numérica de la cantidad de fármaco absorbido usando la siguiente expresión:

$$F = \frac{\int_0^{Q_{\infty}} dQ_a}{D} = \int_0^{\infty} \left[\frac{V_{ma}(Q_a / V_c)}{K_{ma} + Q_a / V_c} \right] dt$$

ambos Q_a y D son expresados como C activo.

Los parámetros farmacocinéticos de C después de la administración I.V. por análisis no compartimental de los datos experimentales son dados en la tabla 5.2.1.

Tabla 5.2.1 Parámetros farmacocinéticos no compartimentales de C después de diferentes administraciones I.V.

Parámetro
β (h^{-1})
$t_{1/2\beta}$ (h)
MRT (h)
Cl (l/h)
V_{ss} (L)
$AUC_{0-\infty}$ (mgh/l)
$AUC_{0-\infty} / D$ (h/l)

En la tabla 5.2.2 son dados los parámetros farmacocinéticos no compartimentales de C después de la administración oral de CA por vía oral.

Tabla 5.2.2 Parámetros farmacocinéticos no compartimentales de C después de administración oral de CA.

Parámetro
β (h ⁻¹)
$t_{1/2\beta}$ (h)
MRT (h)
Cl / F (l/h)
V_{β} / F (l)
t_{max} (h)
C_{max} (mg/L)
C_{max} / D (l/D)
$AUC_{0-\infty}$ (mg/l)
AUC_{∞} / D (h/L)

El modelo optimo pretencioso de procesos de absorción saturable y de reabsorción renal saturable usando un modelo de efecto mixto es mostrado en la tabla 5.2.3 También se calcularon valores de biodisponibilidad.⁸

Tabla 5.2.3 Población farmacocinética para C

Población	
V_c (l)	K_m (mg/l)
k_{12} (h ⁻¹)	V_{ma} (mg/h)
k_{21} (h-1)	K_{ma} (mg/l)
k_{el} (h-1)	k_d (h ⁻¹)
V_m (mg/h)	F (1.69mg)
F (8.45mg)	

5.3. Biotransformación

Cambiando los fármacos químicamente, el cuerpo los biotransforma (metaboliza), de manera que pueda eliminarlos. Esto lo hace a través de enzimas que cambian la estructura de una agente a una forma más hidrosoluble. Esto hace menos probable que el fármaco atraviese las membranas semipermeables y más posible que permanezca en el plasma para someterse a filtración por los riñones. Los productos del metabolismo del fármaco, los metabolitos pueden o no ser activos farmacológicamente.³⁰

La mayoría de las biotransformaciones metabólicas de los fármacos transcurren desde que llegan a la circulación general y son eliminadas principalmente en la orina, aunque existen unas pocas que ocurren en el lumen o pared intestinal. Las consecuencias de estas biotransformaciones dan lugar a metabolitos activos y/o inactivos, ya sea desde el punto de vista terapéutico como tóxicos, y reducen la concentración del fármaco en el plasma.³

Se ha observado que el metabolismo de fármacos y otros xenobióticos (sustancias extrañas) es fundamental en muchos procesos tóxicos tales como carcinogénesis, la teratogénesis y la necrosis tisular. Las enzimas que intervienen en el metabolismo de los fármacos también llevan a cabo el metabolismo de sustancias endógenas.

La inhibición e inducción de dichas enzimas por fármacos y xenobióticos puede tener, consecuentemente un profundo efecto sobre los procesos normales del metabolismo intermediario, tales como crecimiento y desarrollo tisular, hematopoyesis, calcificación y metabolismo de lípidos.

Vías de Biotransformación

Ya que el hígado es el centro más importante de metabolismo de fármacos, cualquier hepatopatía puede tener efectos importantes sobre el metabolismo y duración de la acción de los mismos. Una hepatopatía puede afectar a la vida media de eliminación de algunos fármacos pero no de otros, aunque todos sufren biotransformación hepática.

Muchas reacciones que tienen lugar en el tracto gastrointestinal están asociadas a las bacterias y otra microflora del mismo. Cuando los fármacos se administran por vía oral. O cuando hay una excreción biliar considerable del fármaco o de sus metabolitos hacia el tubo digestivo en un medicamento administrado, por ejemplo, por vía parenteral, la flora bacteriana puede tomar parte en el metabolismo del fármaco.

El ciclo de circulación enterohepática es el responsable de la conservación de un gran número de sustancias en el organismo, por ejemplo ácidos biliares y hormonas esteroideas. Los productos de la excreción biliar se vierten al duodeno y subsecuentemente pueden excretarse con las heces o reabsorberse para volver a incorporarse a la sangre. Este ciclo incide en la duración de la acción de muchos fármacos.

Ordinariamente, los productos en la bilis son derivados conjugados (la mayoría glucurónidos), demasiado polares para ser reabsorbidos. Sin embargo, la flora bacteriana del tracto intestinal contiene enzimas capaces de hidrolizar estos conjugados, con lo que el fármaco libre ya puede reabsorberse.

La mayoría de los compuestos biológicamente activos que son extraños al organismo son liposolubles y, antes de ser excretados, los enzimas metabolizadores de fármacos los alteran químicamente, convirtiéndolos ordinariamente en sustancias menos tóxicas y más hidrosolubles. La formación de conjugados con ácido sulfúrico, aminoácidos, y ácido glucurónico es particularmente efectiva a la hora de aumentar la polaridad de los fármacos.

La ruta principal de excreción de fármacos y sus metabolitos es la orina. Si los fármacos y otros compuestos extraños al organismo no se metabolizaran así, las sustancias con un coeficiente de reparto lípido/agua alto podrían reabsorberse fácilmente de la orina al plasma, a través de las membranas de los túbulos renales. Por lo tanto, tales sustancias podrían seguir circulando y sus efectos farmacológicos se podrían prolongar. A menudo las moléculas muy polares o altamente ionizadas se excretan por la orina sin modificación.¹⁹

5.3.1. Fases de Biotransformación

Las rutas metabólicas de fármacos se han dividido en dos categorías principales.

Reacciones fase I. (biotransformaciones) consisten en reacciones de oxidación y reducción que alteran, o crean nuevos grupos funcionales, así como reacciones de hidrólisis, que rompen enlaces ésteres y amidas liberando también nuevos grupos funcionales o se modifica un grupo funcional preexistente, haciendo la molécula más polar y por lo tanto excretable con mayor facilidad.¹⁶

Generalmente, la mayoría de estas reacciones ocurren en los centros más reactivos de la molécula, tales como los grupos hidroxilo o amino, átomos de carbón alílicos y anillos aromáticos. Estos cambios determinan algunos o varios de estos resultados:

- a) Inactivación.
- b) Conversión de un producto inactivo en otro activo, en cuyo caso el producto original se denomina profármaco.
- c) Conversión de un producto activo en otro también activo, cuya actividad aprovechable con fines terapéuticos puede ser cualitativamente similar o distinta de la del fármaco original.
- d) Conversión de un producto activo en otro activo pero cuya actividad resulta tóxica.

Las reacciones de fase II. Son reacciones de conjugación, en las cuales el fármaco o metabolito procedente de la fase I se acopla a un sustrato endógeno como el ácido glucurónico, el ácido acético o el ácido sulfúrico, aumentando así el tamaño de la molécula, con lo cual casi siempre inactiva al fármaco y se facilita su excreción; pero en ocasiones la conjugación puede activar el fármaco(p. ej., formación de nucleósidos o nucleótidos).

En la fase I, por lo tanto, se introducen grupos $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, que permiten después las reacciones de conjugación, de las que resultan ácidos y bases orgánicos fuertes. En definitiva, los productos resultantes tienden a ser compuestos polares, hidrosolubles, y, por lo tanto, más fácilmente expulsables por la orina y por la bilis.

Las reacciones de oxidación se producen preferentemente en la fracción microsomal del hígado y de otros tejidos y, en menor grado, en la mitocondrial, las reducciones en la fracción microsomal, las de hidrólisis en el plasma y en diversos tejidos, y las de conjugación en el hígado y otros tejidos. La mayoría de los fármacos sufren reacciones de ambas fases. Los fármacos resistentes a las enzimas metabólicas o los que son muy hidrófilos se excretan en su mayoría inalterados.¹⁹

Una molécula determinada puede ser transformada simultáneamente en varios sitios o bien sufrir diversas transformaciones en sucesivos pasos a través del hígado. Como resultado, es frecuente que un fármaco origine un número elevado de metabolitos; unos pueden ser inactivos, otros activos desde el punto de vista terapéutico y otros activos desde el punto de vista tóxico.

La variedad de metabolitos y la concentración de cada uno de ellos dependerán de la dotación enzimática de cada individuo. De lo expuesto se desprende que los procesos de biotransformación, junto con los de excreción, tienden a reducir la concentración del fármaco en el plasma y en la biofase de manera que sus respectivas constantes contribuyen a definir la constante de eliminación (K_e).¹⁶

Sistema Oxidativo Microsomal Hepático

Este sistema es, el más utilizado en el metabolismo de los fármacos, tanto por la variedad de reacciones oxidativas a que da lugar como por el número de fármacos que lo utilizan.

El sistema se encuentra en la fracción microsomal del hígado, las enzimas que intervienen son oxigenasas que se encuentran adosadas a la estructura membranosa del retículo. Utilizan una molécula de O₂, sólo emplearan un átomo para la oxidación del sustrato (por eso se denominan monooxigenasas), mientras que el otro será reducido para formar agua (por esos se designan oxidasas mixtas) merced a la presencia de un donante externo de electrones.

Las actividades del sistema monooxigenasa requieren la integridad de un flujo de electrones que es canalizado por la NADPH-citocromo P-450-reductasa desde el NADPH hasta el complejo formado por el sustrato o fármaco con una hemoproteína denominada citocromo P-450. El fármaco en forma reducida se une en primer lugar al citocromo P-450 oxidado (Fe³⁺); después es reducido el citocromo P-450 (Fe²⁺) por la reductasa, y el complejo fármaco-citocromo reducido interactúa con el O₂ molecular para formar un complejo terciario, el ferroxicitocromo P-450 sustrato. Éste recibe un segundo electrón para formar uno o más complejos no bien identificados. Dentro del complejo, un átomo de oxígeno es transferido al sustrato para oxidarlo, y el otro reacciona con dos protones para formar agua; el sustrato oxidado queda liberado, y el citocromo P-450 se regenera en forma férrica.¹⁶

La función principal de este sistema enzimático es la capacidad de activar enzimáticamente el oxígeno molecular, permitiendo así la incorporación de un átomo de oxígeno en una molécula orgánica sustrato, a la vez que el otro átomo se reduce a agua. La introducción de un grupo hidroxilo sobre una molécula hidrófoba de sustrato proporciona un punto para la posterior conjugación con compuestos hidrófilos (segunda fase) y aumentar así la solubilidad del producto y su transporte y excreción del organismo.¹⁹

5.3.2. Factores que Influyen en la Biotransformación de un Fármaco

- ❖ **Sexo y Factores genéticos:** El estado hormonal influye sobre la actividad de ciertas enzimas microsomales, a las que puede inducir o inhibir.¹⁶ Se han visto diferencias entre especies en la biotransformación y conjugación de fármacos.¹⁹
- ❖ **Factores fisiológicos:** La edad es una de las causas de que los jóvenes y los ancianos tengan un metabolismo distinto.¹⁹

La capacidad biotransformante del feto va aumentando a lo largo de la vida intrauterina y es susceptible de ser influenciada por agentes estimulantes o inhibidores. En el prematuro la inmadurez metabólica es todavía mayor, pero las enzimas son ya inducibles. A la inmadurez metabólica se debe sumar la inmadurez renal, por lo que el riesgo de intoxicación es evidente. En el anciano hay también una menor capacidad biotransformante debida, en parte, a la disminución de la dotación enzimática en el hígado y, en parte, a la reducción del flujo hepático. A ello se debe sumar la clara reducción en la función renal que existe en la mayoría de los ancianos.¹⁶

Las hormonas (incluyendo las inducidas por la fatiga), las diferencias sexuales, el embarazo, cambios en la microflora intestinal, enfermedades (especialmente las que afectan el hígado) y el estado nutricional pueden influenciar también en el metabolismo de los fármacos.¹⁹

- ❖ Estilo de vida: El estilo de vida o hábitos de una persona, como el tabaquismo pueden afectar el metabolismo de los fármacos , el cual puede ser más rápido en los fumadores, por que el humo del cigarrillo contiene hidrocarburos aromáticos policíclicos que inducen a las enzimas microsomaes oxidativas hepáticas.³⁰

- ❖ Factores farmacodinámicos: Dosis, frecuencia y vía de administración afectan el metabolismo de los fármacos, además de la distribución tisular y la unión a proteínas.

- ❖ Factores ambientales: La competencia con otros fármacos y productos químicos tóxicos, tales como monóxido de carbono o sinérgicos de los pesticidas, alteran el metabolismo de los fármacos. Hay que considerar también la inducción de actividad enzimática por otros fármacos y productos químicos.

Tales factores pueden cambiar no sólo la cinética de una reacción enzimática, sino también todo el patrón de metabolismo, y en consecuencia toda la actividad farmacológica o la toxicidad de un fármaco.¹⁹

- ❖ Dieta: Una dieta alta en carbohidratos o grasa puede retardar el metabolismo de ciertos fármacos. Por el contrario, una dieta alta en proteínas puede acelerar el metabolismo de los fármacos.³⁰

Los lípidos, proteínas, vitaminas y metales son sustancias que influyen en el metabolismo de los fármacos (aparte de los inductores enzimáticos).

Las deficiencias de los lípidos y proteínas en la dieta disminuyen la actividad microsómica metabolizadora del fármaco.¹⁹

- ❖ Uso concomitante de otros fármacos. Ciertos fármacos inducen a las enzimas hepáticas que causan la biotransformación de un fármaco.³⁰

También existen variaciones individuales en el metabolismo de los fármacos; algunos pacientes metabolizan un fármaco tan rápidamente que no se alcanzan los niveles terapéuticos efectivos en la sangre y tejidos, mientras que otros metabolizan el fármaco tan lentamente que se llegan a producir efectos tóxicos.¹⁹

Las enzimas biotransformantes pueden ser inhibidas por diversos productos, incluidos los fármacos, de acuerdo con las leyes de la inhibición de enzimas:

- a) Inhibición competitiva. El agente inhibidor reduce la velocidad de metabolización del sustrato por que: I) es un compuesto que se comporta también como otro sustrato de la enzima o bien, II) es un compuesto que ocupa los centros activos de la enzima aunque no llegue a ser metabolizado por ésta. Este tipo de inhibición puede ser superada aumentando la concentración del sustrato.
- b) Inhibición no competitiva. El agente inhibidor forma un complejo con la enzima mediante el cual hace imposible (parcialmente o totalmente) la interacción de la enzima con su sustrato. La formación del complejo puede ser reversible o irreversible, pero, en todo caso, la inhibición no es vencible aun cuando aumente la concentración del sustrato.

La consecuencia clínica es un incremento en la semivida del fármaco cuyo metabolismo es inhibido en la mayoría de los casos supondrá un aumento de la actividad farmacológica. La inhibición cobrará una mayor importancia en los fármacos que presenten una cinética de inactivación de orden cero por saturación de la enzima.¹⁶

5.3.3. Tipos de Metabolitos

La mayor parte de los fármacos se biotransforman en el organismo humano a metabolitos, que pueden ser activos o inactivos. La velocidad con la que se biotransforma cada fármaco, la variedad de sus metabolitos y su concentración dependen del patrón metabólico genéticamente establecido de cada individuo y de la influencia de numerosos factores fisiológicos, patológicos y iatrogénicos que condicionan notables diferencias de unos individuos a otros. De hecho, las diferencias en el metabolismo de los fármacos es el factor que más contribuye a que dosis iguales den lugar a niveles plasmáticos distintos en diferentes individuos.

Los metabolitos constituyen las sustancias originadas como consecuencia de los procesos de biotransformación que sufre un fármaco por los sistemas enzimáticos del organismo.

La clasificación de los metabolitos se efectúa habitualmente en función de su actividad farmacológica y de sus características cinéticas. Los metabolitos importantes farmacodinámicamente son aquellos que pueden contribuir significativamente a los efectos terapéuticos o tóxicos del fármaco.

Desde un punto de vista farmacocinético los metabolitos importantes son aquellos cuyas concentraciones son similares o superiores a las de su fármaco precursor o que representan individualmente más del 30% de la eliminación global del fármaco.

Actividad Farmacológica de los Metabolitos

Aunque generalmente los metabolitos se consideran productos de desecho con una actividad farmacológica mínima o nula, en determinados casos, desempeñan un importante papel en los efectos observados tras la administración del fármaco.

Los metabolitos pueden carecer de actividad farmacológica por sí mismos (metabolitos inactivos) o bien poseer una actividad cualitativa y cuantitativamente similar o distinta a la del fármaco original (metabolitos activos). Algunos metabolitos, activos o inactivos, presentan una acción tóxica. Por otro lado aquellos fármacos cuya utilidad terapéutica se debe a un proceso de biotransformación se denominan profármacos.

Algunos metabolitos ejercen el mismo efecto farmacológico que el fármaco precursor, mientras que otros casos su mecanismo de acción puede ser diferente, tanto cualitativa como cuantitativamente. De hecho, en ocasiones, la formación de algunos metabolitos puede ser responsable de los efectos tóxicos observados tras la administración del fármaco.

Finalmente debe señalarse que la ausencia de la actividad farmacológica de los metabolitos, no implica siempre la falta de influencia sobre la actividad del fármaco, ya que pueden modificar su comportamiento cinético. Por estas razones, la evaluación de los efectos y de la eficacia terapéutica de un medicamento debe hacerse no sólo teniendo en cuenta su actividad y características farmacocinéticas, sino también, en función de sus efectos farmacológicos y de las características de disposición de sus metabolitos.¹³

5.3.4. Cinética de los Metabolitos

La mayor parte de los metabolitos tienen poco interés farmacocinético, pero hay metabolitos cuya farmacocinética tiene relevancia clínica porque son metabolitos activos capaces de producir efectos terapéuticos o tóxicos o por su capacidad de modificar la farmacocinética del fármaco original. La farmacocinética de los metabolitos puede ser más variable que la del fármaco original ya que depende de la variabilidad de su formación (es decir, de los factores que alteran el metabolismo del fármaco original) y de la variabilidad en su propia eliminación.¹⁶

5.3.4.1. Factores Limitantes

La evolución de las concentraciones en el organismo de un metabolito tras la administración del fármaco precursor está condicionada por su velocidad de formación y su velocidad de eliminación. La cinética del metabolito depende de 3 constantes de velocidad: absorción y eliminación del fármaco (k_a y k_{el}) y eliminación del metabolito (k_m). Cada una de estas constantes puede constituir el factor limitante de la cinética del metabolito.

1) Cinética limitada por su formación.

Si la absorción del fármaco es muy rápida y la constante de eliminación del metabolito es superior a la del fármaco, es decir, $k_a > k_{el}$, entonces la cantidad de metabolito en el organismo en función del tiempo vendrá dada por la diferencia entre su velocidad de formación y eliminación:

$$k_{el} \cdot Q - k_m \cdot Q_m \quad (23)$$

resolviendo se obtiene:

$$Q_m = \frac{k_{el} \cdot D}{k_m - k_{el}} [e^{-k_{el}t} - e^{-k_m t}] \quad (23.1)$$

ecuación en la que D es la dosis administrada y puesto que $k_m > k_{el}$ el valor del Q_m se aproxima a:

$$\frac{k_{el} \cdot D}{k_m - k_{el}} e^{-k_{el}t} \quad (23.2)$$

En consecuencia, el factor limitante de la cinética es la formación del metabolito de modo que no puede eliminarse más rápidamente de lo que se forma, y el descenso en sus concentraciones es paralelo al que sufre el fármaco original.

2) Cinética limitada por su eliminación.

Cuando la eliminación del metabolito es más lenta que la de su precursor, y este se absorbe rápidamente, es decir $k_a > k_{el} > k_m$, efectuando las consideraciones anteriores se obtiene que Q_m se aproxima a:

$$\frac{k_{el} \cdot D}{k_m - k_{el}} e^{-k_m t} \quad (23.3)$$

de lo que se deduce que el factor limitante de la cinética del metabolito y del descenso en sus concentraciones es su propia constante de eliminación (k_m) y no la del fármaco original.

3) Cinética limitada por la absorción.

Cuando la absorción del fármaco original se produce a una velocidad inferior a las velocidades de formación y eliminación del metabolito, es decir $k_{el} > k_a$ y $k_m > k_a$, esta última condiciona el comportamiento cinético del fármaco y metabolito.

Generalmente, en farmacocinética se utilizan las concentraciones y no las cantidades en el organismo. Esto es parcialmente importante en el caso de metabolitos, ya que habitualmente no es posible estimar su volumen de distribución, puesto que no se administran de forma independiente al organismo.

En estas condiciones, las velocidades de formación y eliminación del metabolito pueden expresarse en función de la depuración, de modo que la velocidad de cambio de la cantidad de metabolito en el organismo a cualquier tiempo vendría dada por la diferencia entre su velocidad de formación ($Cl_f \cdot C$) y la eliminación ($Cl_m \cdot C_m$), siendo Cl_f y Cl_m las depuraciones de formación y eliminación del metabolito, respectivamente, C y C_m las respectivas concentraciones en plasma del fármaco y del metabolito.

La integración de dicha ecuación permite obtener la siguiente relación:

$$\frac{AUC_m}{AUC} = \frac{CI_f}{CI_m} \quad (24)$$

en la que AUC_m y AUC son las áreas bajo la curva de metabolito y fármaco, respectivamente. Sustituyendo CI_f por el producto $f_m \times CI$, siendo f_m la fracción de dosis intravenosa de fármaco convertida a metabolito y CI , la depuración del fármaco, se obtiene:

$$\frac{AUC_m}{AUC} = f_m \frac{CI}{CI_m} \quad (24.1)$$

de lo que se deduce que el cociente de AUC de fármaco y metabolito permite estimar sus valores relativos de depuración. Si el cociente de áreas es superior a la unidad, se deduce que $CI_m < CI$, ya que f_m no puede exceder de 1, pero si dicho cociente es inferior a 1 no puede hacerse estimaciones a menos que f_m sea conocido.

Puesto que semivida de eliminación es un parámetro híbrido que depende tanto del volumen de distribución como de la depuración, el factor limitante en la cinética del metabolito puede ser apreciado mediante la relación entre los valores de semivida de fármaco ($t_{1/2}$) y metabolito ($t_{1/2m}$):

$$\frac{t_{1/2m}}{t_{1/2}} = \frac{V_m CI}{CI_m V_m} \quad (25)$$

expresión en la que V_m y CI_m representan volumen de distribución y la depuración del metabolito, y CI y Vd los respectivos valores para el fármaco.

Habitualmente $V_m < Vd$ y $Cl_m > Cl$, de modo que el cociente de $t_{1/2}$ es inferior a la unidad y la cinética del metabolito está limitada por su formación. Igualmente se deduce que para la cinética del metabolito esté limitada por su eliminación, Cl_m debe ser inferior a Cl en una proporción que supere las diferencias en los valores de volumen de distribución de fármaco y metabolito.

5.3.4.2. Utilidad del Área Bajo la Curva de Metabolitos

El área bajo la curva de concentraciones-tiempo de un metabolito (AUC_m) es un parámetro útil para evaluar la importancia relativa de dicho metabolito, así como para estimar indirectamente otros parámetros cinéticos.

Cuando el fármaco se elimina únicamente por metabolismo y su administración se realiza por vía intravenosa, el AUC_m corresponde a la relación:

$$AUC_{ml.v} = \frac{f_m \cdot F_{H(m)} \cdot D}{Cl_m} \quad (26)$$

en la que f_m es la fracción de dosis administrada (D) que biotransforma, $F_{H(m)}$ es la relación entre la cantidad de metabolito que accede a la circulación sistémica con respecto a la cantidad formada, y Cl_m la depuración del metabolito. Puesto que $D = Cl \cdot AUC$ siendo AUC y Cl los valores correspondientes al fármaco administrado, se obtiene:

$$\frac{AUC_{ml.v}}{AUC} = \frac{f_m F_{H(m)} \cdot Cl}{Cl_m} \quad (26.1)$$

que, en el caso de ser superior a la unidad permite establecer que $Cl_m < Cl$. La variable $F_{H(m)}$ adopta el valor de 1 en el caso de un metabolito primario que sólo es eliminado por excreción renal, mientras que presenta valores inferiores a 1 para metabolitos que sufren además otro tipo de biotransformación. Cuando la administración del fármaco se realiza por vía oral, la expresión que define a AUC_m es:

$$AUC_{mORAL} = \frac{f_m F_{H(m)} fD}{Cl_m} \quad (27)$$

cuya diferencia fundamental con respecto a la vía intravenosa es la inclusión del término relativo a la fracción de dosis absorbida (f). Esta expresión indica además que AUC_m es independiente de la vía de administración y de la magnitud del efecto de primer paso. La combinación de las dos ecuaciones anteriores permite obtener la relación:

$$F = \frac{AUC_{ORAL}}{AUC_{I.V}} \quad (28)$$

puesto que la biodisponibilidad F puede obtenerse a partir de esta relación; es posible determinar la intensidad del efecto de primer paso a partir de $F = f \cdot F_h$, siendo F_h la fracción de dosis que escapa o no sufre efecto de primer paso hepático.

Cuando el fármaco se elimina del organismo, tanto por metabolismo como por excreción renal, la relación de AUC_m tras la administración oral e intravenosa viene dada por:

$$\frac{AUC_{mORAL}}{AUC_{mI.V}} = 1 + \frac{Cl_r}{\phi_h} \quad (28.1)$$

siendo Cl_r la depuración renal del fármaco y ϕ_h el flujo sanguíneo hepático.

Teniendo en cuenta $Cl_h = Q_h(1 - F_h)$ y que la fracción de dosis excretada inalterada en orina (f_e) corresponde a:

$$f_e = \frac{Cl_r}{Cl_r + Cl_h}, \text{ se obtiene que } \frac{AUC_{ORAL}}{AUC_{I.V}} = F_h + \frac{(1 - F_h)}{1 - f_e} \quad (28.2)$$

Cuando la fracción renal es apreciable (>10%) y el efecto de primer paso es muy acusado (F_h pequeño) el cociente es superior a 1.1, pero, puesto que ambos tiende a ser mutuamente excluyentes, estos datos indican que para la mayoría de los fármacos, el AUC_m es independiente de la vía de administración, aunque el fármaco sufra excreción renal. La expresión obtenida permite además calcular F_h siempre que f_e sea conocido o pueda estimarse a partir de una bibliografía.

Debe señalarse que cuando el fármaco sufre procesos de biotransformación en distintos lugares (p. ej., metabolismo hepático intestinal) el AUC_m no es independiente de la vía de administración y debe conocerse el lugar de eliminación para interpretar dicho parámetro.

5.3.5. Biotransformación de Capacidad Limitada

La velocidad de un proceso enzimático, como la biotransformación, puede describirse por la ecuación de Michaelis-Menten:

$$\text{Velocidad de metabolismo} = \frac{V_{m\acute{a}x} C}{K_m + C} \quad (29)$$

en la que C es la concentración del fármaco en plasma, $V_{máx}$ es la velocidad máxima de formación del metabolito y K_m es la constante de Michaelis, definida como la concentración de fármaco a la cual la velocidad de metabolismo es la mitad de la máxima $V_{máx}$ es función de la cantidad total de enzima implicada en el proceso de biotransformación y $1/K_m$ refleja la afinidad entre el fármaco o sustrato y dicha enzima.

Habitualmente, las dosis de fármaco utilizadas determinan concentraciones plasmáticas muy inferiores a los valores de K_m asociados a su biotransformación y, en consecuencia, ya que $C \ll K_m$ la ecuación anterior se aproxima a:

$$\text{Velocidad de metabolismo} = \frac{V_{máx}}{K_m} \cdot C = K_m \cdot C \quad (29.1)$$

en la que K_m es la constante de velocidad aparente del metabolismo. Por ello, la eliminación de la mayor parte de los fármacos que son total o parcialmente metabolizados puede describirse por una cinética lineal o de primer orden.

Sin embargo, algunos fármacos, presentan valores de K_m comparables e incluso inferiores a las concentraciones usualmente alcanzadas con los criterios convencionales de dosificación de los mismos. En este caso se habla de metabolismo de capacidad limitada, y la eliminación se rige por una cinética no lineal o dependiente de la concentración, de manera que la velocidad de eliminación relativa es menor a concentraciones altas del fármaco que a concentraciones inferiores.

Es importante señalar que este tipo de metabolismo puede suponer una disminución en la magnitud del efecto de primer paso y un efecto en la biodisponibilidad, cuando las dosis de fármaco administradas son capaces de saturar la reacción enzimática implicada en dicho efecto. En este caso, la representación de valores de *AUC* en función de la dosis muestran una relación lineal cuando la administración es intravenosa y no lineal para la vía oral.¹³

5.3.6. Método de Estudio para la Biotransformación

Estudios In Vitro

La utilidad de los ensayos in vitro en el estudio del metabolismo de los fármacos es considerable, ya que aportan información esencial sobre:

- ✓ La contribución de los diferentes órganos y tejidos en los procesos de biotransformación.
- ✓ El esquema de las reacciones parciales implicadas en el proceso global de biotransformación.
- ✓ Los componentes de los sistemas enzimáticos que catalizan los procesos metabólicos.
- ✓ Las propiedades bioquímicas de los componentes.
- ✓ Los parámetros cinéticos y enzimáticos básicos implicados en el proceso.

Básicamente, se describen cuatro métodos “in vitro” para el estudio del metabolismo hepático de los fármacos en el hombre (considerando que el hígado es el principal órgano implicado en la biotransformación) y éstos consisten en el uso de; fracciones subcelulares hepáticas, formas individuales del citocromo P-450 y enzimas implicadas en las reacciones en fase II, hepatocitos aislados y cortes de hígado. Estos métodos son, asimismo, aplicables al estudio de la biotransformación en otros órganos y tejidos diferentes del hígado (pulmón, riñón, cerebro,..), cuando el proceso de biotransformación puede tener lugar a nivel extrahepático.

I. Utilización de fracciones subcelulares.

El uso de fracciones subcelulares, como los microsomas hepáticos (vesículas del retículo endoplásmico), obtenidas a partir de homogenizados de hígado, ha sido, tradicionalmente, el método utilizado para comparar el perfil metabólico del hombre con el observado en fracciones del hígado de los animales de experimentación.

Los estudios “in vitro” realizados con la combinación de diferentes fracciones subcelulares permiten caracterizar, tanto el perfil metabólico, tanto como las enzimas responsables de la depuración hepática de los fármacos y los cofactores necesarios para la biotransformación.

II. Utilización de enzimas purificadas.

Los estudios realizados con enzimas purificadas aportan, fundamentalmente, información sobre el comportamiento de un determinado sistema enzimático y los factores implicados en el proceso.

La enzima responsable en la mayoría de las ocasiones, de los procesos de biotransformación, en particular de la oxidación, es el citocromo P450, del cual han sido identificadas en la especie humana, al menos 15 formas. La caracterización de la forma o de las formas del citocromo P450 implicadas en el metabolismo del fármaco, y de los factores que determinan su expresión o su actividad catalítica, permite predecir no solo las posibles interacciones con otros fármacos, sino también los efectos de factores genéticos y de otro tipo sobre el proceso de biotransformación.

III. Utilización de hepatocitos aislados.

Los hepatocitos aislados ofrecen la posibilidad de estudiar el metabolismo hepatocelular de una forma integrada. Los hepatocitos aislados de una proporción de hígado mediante digestión con colagenaza mantienen, en un cultivo en suspensión, sus capacidades metabólicas, tanto de la fase I como las de la fase II, lo que hace de ellos un excelente modelo del comportamiento metabólico "in vivo".

Estudios In Vivo

Los estudios de metabolismo en animales vivos resultan decisivos a la hora de esclarecer las rutas metabólicas y determinar los factores con influencia sobre los procesos de biotransformación.

La realización de estudios de metabolismo en el hombre suelen originar resultados muy dispersos, debido no sólo a la variabilidad cinética intraindividual,

sino también a las dificultades que se encuentran para controlar todos los posibles factores que pueden modificar la formación y disposición de los metabolitos.

La correcta caracterización de los metabolitos formados, tanto “in vivo” como “in vitro”, requiere la realización de una serie de procesos.

I. Preparación de una formulación del principio activo

La preparación de una formulación fiable del principio activo es el único medio de asegurar que el sistema biológico utilizado para el estudio recibe las dosis adecuadas de fármaco. En cualquier caso, en los estudios “in vivo” son numerosos los factores que pueden afectar la biodisponibilidad del fármaco y, en consecuencia, la proporción de metabolitos formados. Por ello, y para minimizar este problema, siempre que sea posible se prefiere la administración del mismo por las vías intravenosa o intraarterial.

Sin embargo, la preparación de una formulación para estudios “in vitro” es mucho más simple, ya que el acceso del fármaco al lugar de biotransformación está sujeto a la influencia de un menor número de factores. Así, en estos casos, suele ser suficiente con disolver el fármaco en agua o en una solución tamponada, generalmente, la misma que se utiliza para la preparación de las enzimas.

II. Recolección de muestras

En los experimentos “in vitro” es una práctica frecuente detener el proceso enzimático a tiempos predeterminados para proceder a la toma de muestras; ello

requiere la precipitación de las proteínas mediante tratamientos drásticos (por ejemplo, adición de ácido tricloroacético), que puede no sólo alterar los productos metabólicos, sino también originar su coprecipitación, impidiendo la posterior extracción y análisis de los mismos.

Por el contrario, la recogida de muestras en los estudios "in vivo" suele reducirse a la extracción de sangre y recogida de la orina, casi con la única precaución de controlar estrechamente los tiempos de muestreo. De forma general, si el análisis de las muestras no va a realizarse inmediatamente, es aconsejable su congelación, al menos su refrigeración a 4°C para evitar la degradación de algunos compuestos fácilmente oxidables o fotosensibles.

III. Aislamiento del fármaco y sus metabolitos.

El procedimiento de aislamiento más habitual es la extracción, a partir de las muestras biológicas, del fármaco y sus metabolitos mediante solventes orgánicos, aunque también pueden emplearse resinas de intercambio iónico o sustancias adsorbentes.

IV. Separación de los metabolitos aislados.

Tras la extracción, y como paso previo a la separación, la solución que contiene los productos metabólicos es, sometida normalmente, a un proceso de concentración. Durante esta fase es posible que se produzcan alteraciones, volatilizaciones o pérdidas de las moléculas, por adhesión a las paredes del recipiente que las contiene.

La separación propiamente dicha, de los diferentes metabolitos formados suele llevarse a cabo por técnicas cromatográficas: cromatografía en capa fina, cromatografía de gases o cromatografía líquida de alta eficacia, aunque también pueden utilizarse otras técnicas, como la por ejemplo la electroforesis

A pesar de la gran efectividad de estas técnicas en la separación de las diferentes moléculas, no están exentas de problemas. Así, el material de relleno de las columnas, la velocidad de inyección, la temperatura a la que se lleva a cabo el proceso, el eluyente utilizado o, en algunos casos, la derivatización, puede originar rupturas o alteraciones de metabolitos.

V. Identificación de los metabolitos.

El procedimiento empleado para identificar los metabolitos dependerá de si existen o no compuestos de referencia para la comparación directa de las propiedades físicas (puntos de fusión, espectros RMN, de ultravioleta o infrarrojos o conducta ante las técnicas cromatográficas) con las de los posibles metabolitos. Estas y otras técnicas que pueden utilizarse en la identificación y posterior cuantificación de los metabolitos (polarografía, espectrofotometría de masas, etc.) también pueden plantear problemas de descomposición de los metabolitos, derivados de las condiciones de análisis (pH de la solución, naturaleza de los solventes, exposición a la luz o altas temperaturas, etc.).

VI. Cuantificación.

La cuantificación fiable de los metabolitos es uno de los aspectos que plantea más dificultades en la investigación de los procesos metabólicos. Aunque son muy

numerosas las posibles técnicas de cuantificación (cromatografía, polarografía, espectroscopia de ultravioleta, etc.), sólo algunas tienen una aplicación general. Se plantean algunos problemas adicionales, cuando se recurre a la utilización de estándares internos, puede ocurrir que éstos se unan a las proteínas del plasma, los corpúsculos sanguíneos o las mezclas de incubación, o bien que se produzcan pérdidas por una extracción incompleta o volatilización de los mismos, falseando, de esta forma, la cuantificación de los productos metabólicos.¹³

Efectos del Primer Paso

Los fármacos que tienen razones de extracción hepática altas presentan marcado efecto de primer paso. Esto significa que una gran proporción del fármaco que es absorbido va a ser eliminado antes de que llegue a la circulación sistemática. El flujo de sangre del tracto gastrointestinal va al hígado directamente antes de retornar al corazón y a la circulación sistemática. Por ello, una fracción importante de un fármaco que vaya a ser absorbido a partir del tracto gastrointestinal puede ser metabolizada por el hígado o excretada en la bilis sin tan siquiera alcanzara el resto del organismo.

Los efectos del primer paso son importantes ya que pueden explicar por que un fármaco puede tener gran potencia cuando se administra sistemáticamente y no ser eficaz cuando se administra por vía oral, aunque tenga las características adecuadas para ser absorbido. Al administrarlo por vía oral el fármaco es eliminado en su primer paso a través del hígado vía vena porta, mientras que si se administra sistemáticamente sólo puede ser eliminada aquella fracción del gasto cardiaco que pasa a través del hígado.⁹

5.3.7. Modos de Evaluación del Efecto del primer Paso

Existen diversos criterios que permiten identificar y cuantificar la magnitud y tipo de efecto de primer paso. La identificación del tipo de efecto de primer paso es relativamente simple en animales de experimentación, pero resulta mucho más difícil en la clínica humana.

Experimentación Animal

El método de los lugares de inyección múltiple consiste en la administración separada del fármaco en el vaso aferente y eferente del órgano u órganos presuntamente implicados en el metabolismo presistémico. La estimación del efecto consiste en la comparación de áreas bajo la curva (*AUC*) obtenidas en ambos casos, de manera que:

$$F = 1 - E \frac{AUC_{aferente}}{AUC_{eferente}} \quad (30)$$

siendo *F* la fracción de la dosis administrada que escapa al efecto del primer paso (*E*). La tabla siguiente recoge las vías aferente y eferente utilizadas para la estimación de los distintos tipos de efecto de primer paso (tabla 4)

EFEECTO DE 1er PASO	VÍA AFERENTE	VÍA EFERENTE
Pulmonar	Intravenosa	Intraarterial
Hepático	Hepatoportal	Intravenosa
Intestinal	Oral*	Hepatoportal
Global	Oral	Intraarterial

* Suponiendo absorción completa.

Tabla 4. Estimación del efecto de primer paso mediante el método de los lugares de inyección múltiples.

Otras posibilidades existentes son el muestreo alternativo y la comparación de concentraciones en el flujo aferente y eferente de un órgano, o bien recurrir a modelos fisiológicos.

Experimentación Clínica

En el hombre, generalmente, la administración intravenosa constituye la vía de referencia, considerándose que la totalidad de la dosis se encuentra disponible y no sujeta a efecto de primer paso. Habitualmente se han utilizado tres métodos para evaluar el efecto de primer paso:

1. Método del cociente de áreas.

Este método es el más simple y consiste en comparar el cociente de AUC tras la administración de una dosis oral e intravenosa idéntica en el mismo individuo, de manera que el efecto de primer paso viene dado por:

$$E = 1 - \frac{AUC_{oral}}{AUC_{IV}} \quad (30.1)$$

El método supone que la absorción es completa o en caso contrario debe ser considerada en la ecuación, y no permite distinguir ni cuantificar la naturaleza hepática o intestinal del efecto de primer paso.

2. Método de las depuraciones.

Utiliza el coeficiente de extracción del fármaco por el órgano responsable. En el caso del hígado ello supo que:

$$E_h = \frac{Cl_h}{\varnothing_h} \quad (30.2)$$

siendo Cl_h y \varnothing_h la depuración y el flujo hepáticos, respectivamente. El método asume absorción completa por vía oral y metabolismo exclusivamente hepático, utilizando un valor teórico para el flujo sanguíneo hepático.

3. Método compartimental.

Considera un compartimiento hepatoporal distinto, a partir del cual se produce el efecto de primer paso que es de naturaleza estrictamente hepática. La estimación del mismo se realiza a partir de la ecuación:

$$E_h = 1 - \frac{f \cdot \varnothing_h}{\varnothing_h + [f \cdot Dosis / AUC_{oral}]} \quad (30.3)$$

en la que f corresponde a la fracción absorbida y \varnothing_h al valor teórico del flujo sanguíneo hepático.¹³

5.3.8. Depuración Hepática

La depuración hepática (Cl_h), depende del flujo sanguíneo hepático, de la fracción libre del fármaco en sangre y de la capacidad metabólica del hepatocito o depuración intrínseca.

Tras la administración oral de un fármaco en la formación de un metabolito dado, intervienen a la vez dos procesos: (figura 17) el debido al efecto del primer paso hepático representado por $(1-F_H) K_a$, siendo $(1-F_H)$ la fracción de fármaco

que sufre efecto de primer paso; y el debido a un proceso sistemático representado por Cl_h o depuración hepática del fármaco.

CINÉTICA DE UN FÁRMACO Y SU METABOLITO

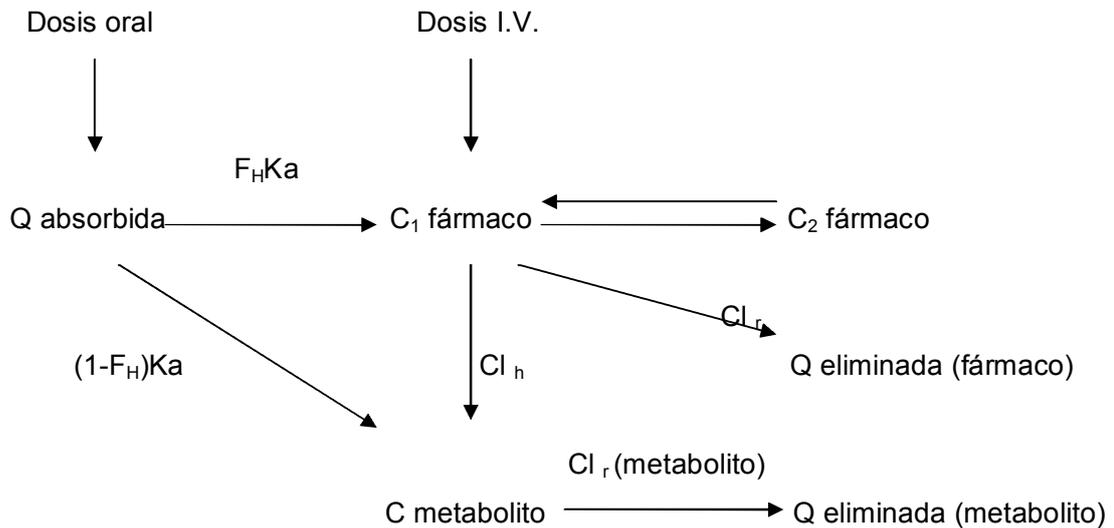


Figura 17. Modelo esquemático que describe la cinética de un fármaco y su metabolito tras la administración intravenosa u oral del primero.

Para fármacos con valores elevados de $Cl_h (> 25L/h)$, el perfil de la curva de metabolito es de tipo trifásico tras la administración oral del fármaco mientras que sólo se aprecian dos fases por vía intravenosa. Además, las concentraciones máximas del metabolito por vía oral son más altas y se alcanzan antes con respecto a la vía intravenosa. Sin embargo, para fármacos con valores pequeños de Cl_h las cinéticas del compuesto administrado y su metabolito son idénticas e independientes de la vía de administración.

Estas diferencias son debidas al hecho de que elevados valores de Cl_h implican un importante efecto de primer paso por vía oral. En consecuencia una

fracción mayoritaria de la dosis administrada de la dosis administrada accede a la circulación general en forma de metabolito originado por efecto de primer paso, mientras que sólo una mínima parte se origina vía sistemática. A medida que disminuye la depuración hepática del fármaco la concentración máxima del metabolito y el perfil trifásico por vía oral se atenúan notablemente.

Debe señalarse, que aunque el perfil de la curva de metabolito se modifique notablemente con la Cl_h , el valor de AUC_m es constante y por tanto independiente del primer paso y de la vía de administración.

Otros factores que pueden condicionar el perfil de la curva concentraciones tiempo de metabolito son sus propias características de eliminación, así como los procesos de absorción y distribución del fármaco.⁹

Estudio Farmacocinético de ^{45}Ca Administrado Intravenosamente Seguido de una Inyección Intramuscular de Vitamina D_3 o 25-hidroxivitamina D_3 en Corderos Destetados Tempranamente

El objetivo de este estudio es evaluar los parámetros farmacocinéticos de ^{45}Ca administrado I.V. en una dosis de $50\mu\text{Ci}$ en corderos jóvenes. El experimento fue realizado sobre 18 corderos hembras asignándose tres tratamientos. Seis animales recibieron únicamente calcio intravenoso; seis recibieron intramuscularmente vitamina D_3 , 8 días antes a la administración de calcio; y seis recibieron intramuscularmente 25-hidroxivitamina D_3 , 5 días antes de la administración de calcio.

Los diferentes parámetros farmacocinéticos (área bajo la curva, depuración, tiempo medio de residencia y volumen de distribución) son estimados usando acercamientos no-compartimental y compartimental. Los resultados del análisis estadístico no mostraron diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos de los tres grupos. Se puede concluir que la vitamina D, no modifica la eliminación o distribución de calcio en los corderos que recibieron una adecuada dieta de vitamina D.

Algunos estudios en ovejas han informado sobre la influencia de la administración intramuscular de vitamina D sobre la biotransformación del calcio como es afectado por la edad de las ovejas. Un fenómeno similar también es observado en nuestro estudio previo. El origen de las diferencias entre animales viejos y jóvenes puede ser múltiple, incluyendo absorción, distribución y eliminación de calcio. El trabajo de investigación aquí reportado con ovejas jóvenes proporcionar una mejor entendimiento sobre la biotransformación del calcio en animales jóvenes para uso de estudios cinéticos.

Acercamiento no compartimental

Después de la medición de la radioactividad de ^{45}Ca en plasma de sangre total, los datos son primero analizados usando el acercamiento no compartimental basado sobre el cálculo de los momentos estadísticos. Los parámetros farmacocinéticos son estimados por este método como sigue.

Área bajo la curva de concentración sangre-tiempo (AUC) es calculada por la regla del trapecioide aritmética con extrapolación a infinito (ej., de tiempo 0 a el tiempo de la última concentración observada, C_{last} y sin extrapolación a infinito.

La porción extrapolada de la curva (AUC de C_{last} a infinito) es evaluada usando la ecuación:

$$AUC_{C_{last}-inf} = \frac{C_{last}}{\lambda_z}$$

donde λ_z es la cuesta de la última fase obtenida por regresión lineal. Usando este acercamiento, la porción extrapolada de la AUC es menos que 15%.

La depuración plasmática (Cl) es calculada a partir de la ecuación:

$$Cl_{0-inf} = \frac{Dosis}{AUC_{0-inf}} \quad (*)$$

con AUC_{0-inf} como se definió anteriormente.

El tiempo medio de residencia (MRT) (ej., el tiempo medio agotado para ^{45}Ca en el cuerpo) es calculado por la regla del trapecoide aritmética con extrapolación a infinito a partir de:

$$MRT = \frac{\sum_{i=1}^n t_i C_i(t) \Delta t}{n}$$

con C_i y t_i como el i th concentración plasmática activa en tiempo t .

El volumen de distribución en el estado-estable es calculado conforme a la ecuación:

$$V_{ss} = Cl \times MRT$$

Acercamiento compartimental

El acercamiento compartimental, o modelo compartimental consiste de la representación del cuerpo por uno o mas compartimientos, normalmente de un compartimiento central, cero y uno o mas compartimientos periféricos. El compartimiento central generalmente representado por la sangre y órganos altamente irrigados (hígado, riñón, etc). El compartimiento(s) periférico(s) los órganos menos irrigados.

A cada valor se asigna un peso, (W_i), igual al inverso de el valor ajustado, en vista del hecho que nosotros estamos tratando datos de radiactividad, conforme a:

$$W = \frac{1}{Y_i}$$

donde Y_i se ajusta el valor a la observación del i th.

Los parámetros iniciales han sido obtenidos por regresión lineal usando el método residual. Los parámetros farmacocinéticos (correspondiendo a concentración y tiempo) han sido analizados usando una microcomputadora y adaptando un programa de regresión no-lineal. Siguiendo la aplicación de los criterios de una ecuación triexponencial seleccionada como la mejor describiendo la cinética en plasma de ^{45}Ca . El modelo así seleccionado es un modelo tricompartmental con eliminación del compartimiento central:

$$C(t) = Y_1 \exp(-\lambda_1 t) + Y_2 \exp(-\lambda_2 t) + Y_3 \exp(-\lambda_3 t)$$

donde Y_1, Y_2 y Y_3 (dpm ml^{-1}) son las constantes pre-exponenciales expresadas como concentraciones, y λ_1, λ_2 y λ_3 (h^{-1}) son los exponentes. Los datos se han interpretado así usando modelo abierto de tres compartimientos con eliminación a

partir del compartimiento central. Los parámetros estimados (Y_1, Y_2 y Y_3 y λ_1, λ_2 y λ_3) se han usado para resolución las constantes de transferencia de primer-orden del compartimiento central al periférico (k_{21}, k_{31}, k_{12} y k_{13} ,) usando la ecuación estándar (*).

El volumen del compartimiento central (V_c) ha sido obtenido usando la ecuación:

$$V_c = \frac{\text{Dosis}}{Y_1 + Y_2 + Y_3}$$

donde Dosis es la dosis administrada (110×10^6 desintegración por minuto (dpm)) y Y_1, Y_2 y Y_3 son como se definió anteriormente.

El volumen de distribución en estado-estable (V_{ss}), que corresponde al volumen a ser usado a determinar cantidad de ^{45}Ca en el cuerpo en estado-estable, ha sido obtenido usando la ecuación:

$$V_{ss} = \frac{V_c}{1 + (k_{21} / k_{12}) + (k_{31} / k_{13})}$$

donde k_{21} y k_{31} son las constantes de transferencia de primer orden del compartimiento central al periférico 2 y 3 respectivamente, k_{12} y k_{13} son las constantes de transferencia de primer orden del compartimiento periférico 2 y 3 al compartimiento central.

$V_{\text{área}}$ es el volumen para ser usado a calcular la cantidad de ^{45}Ca remanente para ser eliminada cuando el equilibrio de la pseudo distribución se ha logrado. Después de la administración intravenosa, $V_{\text{área}}$ es obtenida usando la ecuación:

$$V_{\text{área}} = \frac{\text{Dosis}}{AUC \times \lambda_3}$$

Donde AUC es obtenida usando la ecuación:

$$AUC = \frac{Y_1}{\lambda_1} + \frac{Y_2}{\lambda_2} + \frac{Y_3}{\lambda_3}$$

depuración plasmática (CI) se ha calculado usando la ecuación:

$$CI = \frac{\text{Dosis}}{AUC}$$

La depuración plasmática tiene que ser también calculada usando la regla trapezoidal con extrapolación al infinito.

La vida media después de administración intravenosa se obtiene por cada fase usando las ecuaciones:

$$t_{1/2}(\lambda_1) = \frac{\ln(2)}{\lambda_1}$$

$$t_{1/2}(\lambda_2) = \frac{\ln(2)}{\lambda_2}$$

$$t_{1/2}(\lambda_3) = \frac{\ln(2)}{\lambda_3}$$

Siguiendo la administración intravenosa, el tiempo medio de residencia (*MRT*) de ⁴⁵Ca (ejemplo el tiempo medio total requerido para que una molécula identificada atraviese el cuerpo) se calcula utilizando la ecuación:

$$MRT = \frac{(Y_1 / \lambda_1^2) + (Y_2 / \lambda_2^2) + (Y_3 / \lambda_3^2)}{(Y_1 / \lambda_1) + (Y_2 / \lambda_2) + (Y_3 / \lambda_3)}$$

Tabla 5.3.1 Parámetros farmacocinéticos derivados del modelo no compartimental^a

Parámetros(unidades)
AUC(0-inf) (dpm h ml ⁻¹)
AUC(0-C _{last}) (dpm h ml ⁻¹)
V _{ss} (0-inf)(l)
V _{ss} (0-C _{last})(l)
CL(0-inf)(l h ⁻¹)
CL(0-C _{last})(l h ⁻¹)
MRT(0-inf) (h)
MRT(0-C _{last}) (h)

^a Los parámetros describen el destino de ⁴⁵Ca en el plasma de la sangre después de una inyección intravenosa de ⁴⁵Ca a dosis de 50 μCi sin (grupo1) o siguiendo previa administración de vitamina D₃ (grupo 2) o de 25-hidroxivitamina D₃ (grupo3) en ovejas-corderos.

Tabla 5.3.2 Parámetros farmacocinéticos
obtenidos por análisis compartimental^a

Parámetros (unidades)	
Y1(dpm ml ⁻¹)	CL(1h ⁻¹)
Y2(dpm ml ⁻¹)	$t_{1/2}(\lambda_1)$
Y3(dpm ml ⁻¹)	$t_{1/2}(\lambda_2)$
λ_1 (h ⁻¹)	$t_{1/2}(\lambda_3)$
λ_2 (h ⁻¹)	MRT(0-C _{last}) (h)
λ_3 (h ⁻¹)	MRT(0-inf) (h)
V _c (l)	AUC(0-C _{last}) (dpm h ml ⁻¹)
V _{ss} (l)	AUC(0-inf) (dpm h ml ⁻¹)
V _{area} (l)	

^a Los parámetros describen el destino de ⁴⁵Ca en el plasma de la sangre después de una inyección intravenosa de ⁴⁵Ca a dosis de 50 μCi sin (grupo1) o siguiendo previa administración de vitamina D₃ (grupo 2) o de 25-hidroxivitamina D₃ (grupo3) en ovejas-corderos.

En los tres grupos, las concentraciones plasmáticas de ⁴⁵Ca cayeron rápidamente en minutos seguidas de una inyección intravenosa, las concentraciones de calcio declinaron lentamente, los diferentes parámetros para los tres grupos de ovejas derivados del modelo no compartimental y compartimental se observan en las tablas 5.3.1 y 5.3.2 anteriores.

203 En resumen este estudio evalúa los parámetros farmacocinéticos (área bajo la curva, depuración, tiempo medio de residencia y volumen de distribución) de calcio, ⁴⁵Ca, administrado intravenosamente a dosis de 50 μCi en ovejas-corderos. Cualquier efecto calcémico en animales viejos puede ser debido sólo a un incremento en la biodisponibilidad oral del calcio. Tal aumento podría

observarse en condiciones para cual la biodisponibilidad del calcio todavía no es la máxima.²²

5.4. Excreción

La excreción o eliminación puede definirse como el proceso o conjunto de procesos por medio de los cuales un fármaco o sus metabolitos son expulsados al exterior del organismo.¹³ El riñón constituye el principal órgano de eliminación de fármacos.³ Los procesos de excreción renal tienen diferentes implicaciones terapéuticas. A nivel farmacológico la excreción renal de un fármaco puede utilizarse en el tratamiento de patologías renales.

Finalmente la excreción renal puede utilizarse para la estimación de importantes parámetros farmacocinéticos así como para relacionar comportamiento cinético con respuesta.¹³ Las características de excreción de un fármaco son importantes en el momento de elegir el fármaco adecuado en función de la duración del efecto y del número de tomas deseadas, así como para valorar los factores que pueden alterarlas.¹⁶ La absorción y la difusión en el organismo permiten al fármaco llegar a sus lugares de fijación, pero simultáneamente intervienen procesos de excreción, último destino del fármaco en el organismo. Al igual que las fases de absorción y de distribución, la fase de excreción contribuye a determinar su actividad y toxicidad.¹

Las leyes generales del paso a través de las membranas se aplican igualmente para la eliminación. Únicamente que estos intercambios se realizan en sentido contrario de los de la absorción y de la distribución: se realizan desde los tejidos hacia la sangre y desde ésta al medio exterior. Las moléculas de fármaco se eliminan inalteradas o después de haber sufrido una biotransformación. Las

moléculas más hidrosolubles son generalmente eliminadas como tales; por el contrario las sustancias liposolubles son, a menudo, transformadas en compuestos menos liposolubles: estos metabolitos son más fácilmente eliminados por el riñón, principal vía de excreción de los fármacos.¹

La concentración activa del fármaco en el organismo disminuye como consecuencia de dos mecanismos: la biotransformación y la excreción. Los fármacos se excretan, por orden decreciente de importancia, por vía urinaria, vía biliar, sudor, saliva, leche y epitelios descamados.¹⁶

5.4.1. Excreción Renal

La excreción por vía renal juega un principal papel en la excreción de los fármacos que son solubles en agua y/o fármacos que sufren biotransformación relativamente lenta. Los mecanismos que aseguran la excreción de los fármacos son los mismos que intervienen en la formación de la orina; este papel corresponde al nefrón, unidad anatomofisiológica del riñón.¹

Por otra parte, la acumulación renal de algunos fármacos tienen una importante implicación toxicológica.¹³ El riñón posee una irrigación muy elevada; el 20% del gasto cardiaco, es decir pasa alrededor de un litro por minuto por las arterias renales.

Dos redes capilares rodean cada nefrón: la primera, el glomérulo, es una red enteramente arterial y la sangre arterial del capilar eferente es drenada hacia la red tubular arteriovenosa. La sangre venosa eferente, por las venas renales, vuelve a la circulación general (vena cava inferior).¹

La cantidad final de un fármaco que se excreta por la orina es la resultante de los mecanismos de filtración glomerular, secreción tubular y reabsorción tubular.¹⁶

Filtración Glomerular

Es un fenómeno pasivo, que depende estrechamente de parámetros cardiovasculares, en particular el gasto cardiaco y la presión arterial.¹ Se produce en los capilares del glomérulo renal, que poseen abundantes poros intercambiables por donde pasan todas las moléculas, excepto las de gran tamaño y las unidas a proteínas plasmáticas.

Como consecuencia, la filtración aumenta cuando disminuye la unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas. La filtración glomerular, expresada por la depuración de inulina, es de 10 ml/min en el niño de un mes y medio y de 130 ml/min en el adulto.¹⁶ El ultrafiltrado tiene estrictamente la misma composición que el plasma, excepto las proteínas plasmáticas.

Por difusión pasan, prácticamente todos los principios activos y se encuentran a una concentración igual a la concentración plasmática.

Esto significa, que para aquellos fármacos que presentan una unión plasmática, solo su fracción libre se encuentra presente en el ultrafiltrado y en equilibrio con la fracción libre plasmática.

Cuando la depuración de una molécula es superior a 120-130 ml/min, significa que en el transcurso del recorrido tubular, algunos mecanismos activos de secreción han contribuido a su eliminación. Por el contrario, si la depuración es

inferior al volumen del ultrafiltrado, significa que han intervenido fenómenos de reabsorción para hacer más lenta su eliminación.¹

Secreción Tubular

Puede ser activa o pasiva. El transporte activo utiliza proteínas transportadoras de sustancias endógenas. Hay un sistema de transporte para aniones (ácidos) orgánicos (e. j., penicilina, probencid, salicilatos, o ácido úrico) que pueden competir entre sí y otro para cationes (bases) (e. j., quinina, amonios cuaternarios, etc.) orgánicos que compiten igualmente entre sí. Estos dos sistemas responden a los criterios de transporte activo a través de la membrana. No siendo específica de una sola, se puede establecer una competición entre varias moléculas por el mismo transportador.¹

La secreción pasiva se realiza en la parte más proximal del tubulo renal a favor de un gradiente de concentración.¹⁶ La suma de la filtración renal y la secreción tubular expresadas mediante la depuración del ácido paraaminohipúrico, es de 25 ml/min en el niño de un mes y medio y de 650 ml/min en el adulto.¹⁶

Reabsorción Tubular

Se produce principalmente por difusión pasiva cuando la reabsorción en el tubulo proximal aumenta la concentración de fármaco en su luz, invirtiendo el gradiente de concentración. La reabsorción pasiva depende de la liposolubilidad del fármaco y, por lo tanto, del pH de la orina que condiciona el grado de ionización. La alcalinización de la orina aumenta la eliminación de ácidos débiles

como barbitúricos o salicilatos, mientras que la orina ácida favorece la eliminación de bases débiles como las anfetaminas o quinidina. La relación entre concentración urinaria (C_u) y plasmática (C_p) puede deducirse de la fórmula de Henderson-Hasselbach a partir del pH plasmático (pH_p) y del pK del fármaco.

Para ácidos:

$$C_u / C_p = \frac{1 - 10^{(pH_u - pK_a)}}{1 - 10^{(pH_p - pK_a)}} \quad (31)$$

Para bases:

$$C_u / C_p = \frac{1 + 10^{(pK_a - pH_u)}}{1 + 10^{(pK_a - pH_p)}} \quad (31.1)$$

La reabsorción tubular puede llevarse a cabo también por transporte activo ya que los mecanismos de transporte son bidireccionales.¹⁶ Las propiedades fisicoquímicas de la molécula y el pH del medio son factores determinantes para la reabsorción. Sin embargo no se debería de olvidar, aquí tampoco, la incidencia de las uniones plasmáticas, puestos que el gradiente de difusión sólo depende de la forma no unida a proteínas.¹

5.4.2. Factores que Modifican la Excreción Renal

- Existen situaciones fisiológicas como la edad que influyen en la excreción renal de fármacos de tal manera que el neonato, con unos riñones inmaduros, la filtración glomerular y la secreción tubular se encuentran disminuidas, por ello es importantísimo monitorizar fármacos en estos

pacientes para la ajustar dosis, especialmente los de estrecho margen terapéutico y durante el primer año de vida.

Una vez pasada la juventud, la masa renal, células parenquimatosas, flujo plasmático renal, depuración de creatinina y secreción tubular disminuyen y con ello la depuración de los fármacos; siendo necesario en el anciano monitorizar fármacos que se eliminan preferentemente en orina.

- El embarazo es otra situación que altera el flujo sanguíneo y filtración glomerular, aumentando durante el primer trimestre para normalizarse hacia el último.³ Las mujeres tienen un promedio mas bajo de depuración de creatinina que los varones. En consecuencia excretan los fármacos más lentamente y tienen mayor riesgo de acumuló y toxicidad de fármaco.³⁰
- En cuanto situaciones patológicas la eliminación de fármacos se ve alterada en la insuficiencia renal (disminuye la filtración glomerular y secreción tubular agravándose la situación en caso de fármacos nefrotóxicos), cirrosis hepática (se retiene el sodio y agua), insuficiencia cardiaca (disminuye el gasto cardiaco y flujo renal), diabetes (algunos fármacos ven incrementada su eliminación).

Además, existen complicaciones propias de la enfermedad con afectación del sistema renal como nefropatías diabética, hipertiroidismo, obesidad (la eliminación de algunos fármacos se ve aumentada) y pacientes quemados (aumenta la filtración glomerular como consecuencia de un aumento del gasto cardiaco, formación de prostaglandinas que comprometen al flujo sanguíneo renal y filtración glomerular, y secreción de glucagón, viéndose aumentado la depuración

de algunos antibióticos, aunque parcialmente también pueden eliminarse a través de la piel dañada.

5.4.3. Excreción Biliar

Es la segunda ruta de eliminación más importante de los fármacos, siendo a menudo las moléculas polares con $PM > 300$ excretadas en bilis, ya que son reabsorbidas en el intestino (no pueden difundir a través de las membranas y son transportadas activamente a la bilis) y esta muy relacionado con los procesos de biotransformación.

Sin embargo, muchos fármacos (sustancias poco polares y de pequeño tamaño) que se excretan por vía biliar son reabsorbidos de nuevo en el intestino y subsiguientemente excretados en orina o transportados nuevamente a la bilis. Esto es lo que se conoce como circulación enterohepática y su eficacia determinara que pequeñas variaciones farmacocinéticas pueden afectar significativamente a su biodisponibilidad.³ Este fenómeno implica un incremento en la vida media biológica del fármaco en el organismo su eliminación definitiva se realiza por el riñón.¹ Los fármacos no ionizados pueden pasar al reciclaje enterohepático, regresando a la sangre después de resorción desde el intestino. Este proceso prolonga la presencia del fármaco en sangre.³⁰

El paso de la sangre hepática hacia los canales biliares, transportando los principios activos y/o sus metabolitos formados en el hígado, obedece las leyes generales del paso a través de las membranas. La difusión pasiva interviene para muchas moléculas en la medida en que sus propiedades fisicoquímicas y el gradiente de concentración son favorables.

Los mecanismos de transporte activo aquí también coexisten (como lo vimos para el riñón) dos sistemas, uno para los aniones orgánicos y otro para los cationes, un papel importante en la eliminación biliar de los fármacos, particularmente para ciertos metabolitos más polares que los compuestos de origen (derivados glucurónicos, por ejemplo).

Los fármacos o sus metabolitos vertidos por la bilis en el duodeno, pueden ser eliminados por las heces, o más frecuentemente, sufrir una reabsorción a nivel intestino, si sus propiedades fisicoquímicas les permiten franquear la barrera intestinal y volver así a la circulación (ciclo enterohepático). Este fenómeno implica un incremento en la vida media biológica del fármaco en el organismo; su eliminación definitiva se realiza por el riñón (figura 18).¹



Figura 18. Ciclo enterohepático.

Algunas patologías que detengan o supriman el flujo de la bilis (colestasis), así como situaciones (ontogénesis, carcinogénesis, tratamiento hormonal...) que modifiquen la expresión y actividad de los transportadores hepáticos alteran la excreción biliar de los fármacos.³ Se eliminan principalmente por la bilis:

- a) Sustancias con elevado peso molecular (al menos de 325 ± 50). La conjugación hepática, al añadir radicales eleva el peso molecular, facilitando la excreción biliar.

- b) Sustancias con grupos polares, tanto aniones como cationes, que pueden ser del fármaco (principalmente, amonio cuaternario) o de los radicales suministrados por el metabolismo (glucuronatos o sulfatos).

- c) Compuestos no ionizables con una simetría de grupos lipófilos e hidrófilos que favorecen a la secreción biliar.

- d) Algunos compuestos organometálicos.¹⁶

5.4.4. Otras Vías de Excreción

Excreción Intestinal. Los fármacos pueden pasar directamente de la sangre a la luz intestinal, por difusión pasiva, en partes dístales en que en el gradiente de concentración y la diferencia de pH lo favorezcan.

La **excreción en la leche** puede hacer que los fármacos lleguen al lactante y originen reacciones idiosincrásicas y tóxicas. Los fármacos pasan a la leche sobre todo por difusión pasiva, por lo cual el cociente leche / plasma será tanto mayor cuanto mayor sea su liposolubilidad y menor sea su grado de ionización y unión a proteínas plasmáticas.

La relación entre las concentración en la leche y en el plasma puede deducirse de la formula de Henderson-Hasselbach a partir del pH de la leche y del plasma y del pK_a del fármaco. Dado que el pH de la leche es ligeramente más ácido que el de la sangre materna, el cociente leche / plasma será mayor para los fármacos básicos, similar para los neutros y menor para los ácidos. La concentración en leche depende también de la unión del fármaco a las proteínas y lípidos de la leche, algunos fármacos pasan a la leche mediante transporte activo.

La **excreción salival** es poco importante desde el punto de vista cuantitativo y, además, la mayor parte del fármaco excretado por la saliva pasa al tubo digestivo, desde donde puede reabsorberse de nuevo. Los fármacos pasan a la saliva principalmente por difusión pasiva, por lo que la concentración salival es similar a la concentración libre del fármaco en el plasma. Este hecho permite valorar de una forma incruenta la velocidad de eliminación de fármacos como la antipirina o la cafeína, que sirvan para valorar la función hepática.

No obstante, debe tenerse en cuenta que hay fármacos, que pasan a la saliva por transporte activo, en los que la concentración salival es mayor que la plasmática y otros cuyo paso a la saliva depende críticamente del pH de la saliva. Además, la concentración salival de lo fármacos puede variar con el flujo salival, el volumen de saliva obtenido, el momento de obtención de las muestras y el método utilizado para obtener la muestra de saliva.¹⁶

Eliminación fecal este tipo de eliminación afecta, a los principios activos (o sus metabolitos) eliminados por la bilis y no sometidos al ciclo enterohepático. Así mismo se pueden encontrar, en las materias fecales, sustancias excretadas por otras secreciones digestivas, como la secreción salival. También la eliminación fecal concierne un cierto numero de moléculas administradas por vía digestiva y no absorbidas a nivel de la mucosa intestinal. Este tipo de moléculas pueden de

esta manera ser utilizadas para ejercer una acción local a nivel del conducto digestivo (sulfamidas intestinales, bismuto, etc.)

Eliminación pulmonar la vía pulmonar es utilizada por un limitado número de sustancias, gaseosas o volátiles, a la temperatura del cuerpo, para las cuales constituye el emuntorio principal. Es suficiente que el gradiente de presión parcial alveolocapilar se haga positivo, para que, por difusión pasiva, tenga lugar la eliminación. La intensidad de los intercambios a través de la membrana está estrechamente sometida a los fenómenos ventilatorios que aseguran la renovación del aire y la irrigación pulmonar.¹

5.4.5. Estimación de los Parámetros Farmacocinéticos en Excreción

La cinética de excreción cuantifica la velocidad de eliminación de un fármaco. La cuantificación de los procesos de excreción renal de un fármaco por medida simultánea de los niveles plasmáticos y urinarios del mismo, facilita la estimación de los parámetros farmacocinéticos relacionados con su eliminación, como la depuración renal (CI_r), la constante de eliminación (k_{el}), la constante de excreción urinaria (k_u) o la fracción de la dosis administrada que es excretada (f) a través del riñón.

Las dos constantes más importantes son la depuración renal (mal traducida como aclaramiento, del término inglés *clerance*) y la constante de eliminación.⁵

5.4.5.1. Cinética de la Excreción

La cinética de excreción puede ser de orden 1 y de orden 0.

a) Cinética de eliminación de orden 1 (o de primer orden).

La mayoría de fármacos presenta una caída de concentraciones plasmáticas de tipo exponencial a las dosis habituales de tal manera que se elimina un porcentaje fijo de la concentración por unidad de tiempo, esto es característico de la cinética de orden 1 o cinética lineal.⁵

Dado que cuando las moléculas del fármaco se encuentran en el organismo están en solución (y, por lo tanto, disponibles para la eliminación) la mayor parte de los mecanismos de eliminación (como la difusión pasiva, la filtración y el metabolismo y la secreción activa cuando no está saturada) son de orden 1.

En esta cinética, el descenso de las concentraciones plasmáticas es exponencial en una representación numérica y rectilíneo y en una representación semilogarítmica, siendo la constante de eliminación la pendiente de dicha recta (ecuación 3) y la constante de eliminación puede calcularse a partir de dos concentraciones plasmáticas cualesquiera como se verá más adelante.

b) Cinética de eliminación de orden 0.

El número de moléculas que se eliminan por unidad de tiempo permanece constante. Esta cinética se observa cuando el mecanismo de eliminación, sea por

metabolismo o por excreción renal, es saturable y las concentraciones plasmáticas alcanzan valores que saturan estos mecanismos.¹⁶ Es como si la capacidad de eliminación estuviera saturada y alcanzara un máximo insuperable, esto es característico de la cinética de orden 0 o cinética no lineal.⁵

En la cinética de orden cero, el descenso de los niveles plasmáticos es lineal en una representación numérica y se mantendrá hasta que la concentración plasmática del fármaco descienda por debajo de la saturación, en cuyo momento pasará a ser de orden 1.

En este tipo de cinética de orden mixta, denominada de Michaelis–Menten, el descenso de las concentraciones plasmáticas con el tiempo depende de la dosis máxima del proceso $D_{m\acute{a}x}$ y de la constante del metabolismo o concentración para la que el proceso se encuentra saturado en el 50% (K_m):

$$-\frac{dC_p}{dt} = \frac{D_{m\acute{a}x} \cdot C_p}{K_m + C_p} \quad (32)$$

Para un fármaco eliminado por una cinética de primer orden, la constante de velocidad de eliminación k_{el} , puede expresarse como la fracción del volumen de distribución que se presenta a un órgano de eliminación y es depurado del fármaco por unidad de tiempo, en relación con el volumen total de distribución, V_d . Así, k_{el} representa la velocidad fraccional de eliminación del fármaco del sistema y la constante de velocidad de eliminación puede expresarse en términos de depuración y de volumen de distribución:

$$\frac{Cl}{V_d} = k_{el} \quad (33)$$

y en el modelo bicompartimental:

$$Cl = k_{el} \cdot V_e \quad (33.1)$$

y también:

$$Cl = \beta \cdot V_{ss} \quad (33.2)$$

Sin embargo, no debe confundirse esta relación matemática con una relación de casualidad ya que la depuración no depende de la constante de eliminación y del volumen de distribución, sino que es la constante de eliminación, la que depende de la depuración y del volumen de distribución.

La constante de velocidad de eliminación (y por tanto la vida media) es un parámetro dependiente que, por si mismo, no es siempre el indicador más confiable de la eliminación del fármaco del organismo.¹⁶

5.4.5.2. Constantes de Disposición

En el modelo monocompartimental, el descenso de los niveles plasmáticos tras una administración intravenosa depende de la constante de eliminación. En el modelo bicompartimental, el descenso de las concentraciones plasmáticas tras una administración intravenosa depende tanto de los procesos de distribución como de eliminación que se consideran conjuntamente como procesos de disposición.

Este descenso es biexponencial con dos constantes de disposición α y β , que dependen de los procesos de distribución del compartimiento central al

periférico (k_{12}), de retorno del compartimiento periférico al central (k_{21}) y de eliminación (k_{el}).

La caída rápida de α depende principalmente del paso de los fármacos del compartimiento central al periférico (fase distributiva), pero también del retorno y de la constante de eliminación. La caída lenta de β se inicia cuando se ha establecido el equilibrio entre el compartimiento central y periférico (fase posdistributiva) y depende principalmente de los procesos de eliminación (aunque también intervienen el paso de los fármacos a los tejidos y su retorno), cumpliéndose que:

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

La constante de disposición β y su inversa, la semivida de eliminación $t_{1/2}$, desempeñan el papel de k_{el} en el modelo monocompartimental, rigiendo el tiempo que tarda en alcanzarse el nivel estable o desaparecer los efectos.

En el modelo tricompartmental, la caída e las concentraciones plasmáticas es de tipo triexponencial, es decir, además de la fase de disposición α y β , hay una tercera fase de disposición ultralenta (denominada π o γ), que dependen principalmente del retorno del compartimiento periférico profundo al central. Esta intensa fijación tisular es la responsable de que, cuando se inicia el tratamiento, se alcance el efecto máximo más tarde que el nivel estable y que, cuando se suprime, dure más el efecto que las concentraciones plasmáticas.¹⁶

5.4.5.3. Depuración

La depuración de un fármaco por un órgano indica su capacidad de ese órgano para eliminarlo. Se expresa como el volumen de plasma depurado en la unidad de tiempo. La mayoría de veces se estima que la depuración corporal total es la suma de la depuración de todos los órganos.

En ocasiones puede separarse de esta estimación global la depuración realizada en el hígado o hepática y la que se produce en el riñón o renal. La depuración corporal total (CI o CI_{Total}) puede calcularse a partir de la dosis (D) y del área bajo la curva de concentraciones plasmáticas (AUC):

$$CI = D / AUC_0^{\infty} \text{ (para la vía I.V.)} \quad (34)$$

$$CI = [D \times F(\text{biodisponibilidad})] / AUC \text{ (para los otras vías de administración)} \quad (34.1)$$

La depuración renal (CI_r) de un fármaco se determina recogiendo la orina de 24 h. Se multiplica la concentración urinaria del fármaco (C_u) por el volumen de orina (V_u) y se divide por la concentración plasmática (C_p).⁵

La depuración corporal total es la suma de todas las depuraciones individuales que contribuyen a la eliminación del fármaco:

$$CI_T = CI_{Renal} + CI_{Hepatica} + CI_{Otros} \quad (34.2)$$

5.4.5.4. Constante de Eliminación y Semivida de Eliminación

La constante de eliminación (k_{el}) indica la probabilidad de que una molécula de un fármaco se elimine de el organismo, sumando todos los mecanismos (biotransformación y excreción). Una k_e de 0.1 h^{-1} indica que aproximadamente el 10% de las moléculas de un fármaco se eliminan en 1h.

La constante de eliminación se calcula experimentalmente mediante la determinación de la pendiente de la recta de las concentraciones plasmáticas. También puede calcularse a partir de dos concentraciones plasmáticas cualquiera mediante la siguiente formula:

$$k_{el} = \frac{\ln C_{p2} - \ln C_{p1}}{t_2 - t_1} \quad (35)$$

En el modelo monocompartimental, sólo se observa una recta de caída y se utiliza el termino constante de eliminación. En el modelo bicompartimental existen dos rectas; la pendiente de la primera corresponde la distribución (α) y la siguiente con la constante de eliminación que se denomina β .

La semivida de eliminación ($t_{1/2}$, mal traducida como tiempo de vida media) es el tiempo que tarda la concentración plasmática de un fármaco en disminuir a la mitad. Es la inversa de la constante de eliminación.

$$t_{1/2e} = 0.693 / k_{el}; \quad k_{el} = 0.693 / t_{1/2} \quad (36)$$

A medida que pasan semividas de eliminación, se reducen las concentraciones plasmáticas y aumenta la cantidad eliminada. Cuanto mayor es la constante de eliminación, menor es la semivida de eliminación. En el modelo bicompartimental, la constante de disposición β y la semivida de eliminación β desempeñan el papel de k_{el} en el modelo monocompartimental, determinando el tiempo que tarda en alcanzar el nivel estable o en desaparecer los efectos.⁵

La constante de eliminación es un parámetro secundario que depende de dos procesos primarios: la capacidad de eliminación del organismo, expresada por la depuración, y la depuración del fármaco, expresada por su volumen aparente de distribución (ecuación 33) y sustituyendo:¹⁶

$$t_{1/2el} = 0.693 \times Vd / Cl \quad (36.1)$$

Cuando la depuración es elevada, la semivida de eliminación es reducida. El volumen de distribución también desempeña un papel importante. Si el volumen de distribución de un fármaco aumenta se reduce su depuración y aumenta la semivida de eliminación.⁵

Farmacocinética de Doxorubicina: Enlazando Macromolécula a la Biotransformación y Excreción en el Contexto de un Modelo Fisiológico

Los estudios aquí descritos fueron designados a determinar si la de Doxorubicina (DOX) y su farmacocinética (PKs) puede ser descrita por un modelo PK basado fisiológicamente que incorpora una macromolécula específica enlazando, biotransformación y excreción a un órgano específico.

Los parámetros del modelo fueron determinados experimentalmente, o se reunieron a partir de la literatura, en una especie específica de costumbre, fueron incorporados en una descripción basada fisiológicamente de DOX en sangre y distribución en tejido para ratones, perros y humanos.

Los resultados de los datos del modelo de simulación fueron comparados con datos determinados experimentalmente usando los parámetros PK calculados usando análisis no compartimental o compartimental para estimar la pronosticabilidad del modelo.

Parámetros del Modelo Excretorio y Metabólico

La biotransformación de DOX a doxorubicinol y el 7-OH-aglicona ocurre en tejido hepático y extrahepático. Los valores de K_M (constante de Michaelis) y V_{MAX} (máximo velocidad de actividad (moles/hr/L tejido)) para ratones, perros y humanos, fueron usados como reporte previo para biotransformación de DOX por aldo-cetoreductasa en hígado y riñón. La actividad de glicosidasa en hígado, riñón y corazón es expresada como una constante de velocidad de primer orden, basada sobre medición de valores en ratón, perro y humano.

Estas constantes de velocidad de primer orden fueron calculadas por resultados publicados convertidos en nanomoles por miligramo de proteína, a horas⁻¹ por el tiempo planeado incorporado en cual el experimento fue realizado y usando integración de la expresión de primer orden ($A_t = A_0 \cdot e^{-kt}$) y resolviendo para k . Los parámetros para excreción fecal y urinaria de DOX fueron optimizados dentro del modelo para describir datos de distribución en tejido, tomando en consideración la cinética publicada de excreción urinaria y fecal. Los parámetros de biotransformación y excreción usados son mostrados en la tabla 5.4.1.

Tabla 5.4.1 Parámetros excretorios y metabólicos usados en simulación de modelo PBPK para ratón, perro y humano.

Biotransformación	K_m	V_{max}	Parámetros Excretorios	K_m	V_{ma}
Aldo-ceto reductasa ^a			Eliminación fecal ^c		
Hígado			Transporte biliar		
Riñón			Transporte en intestino		
glicosidasa ^b			Excreción urinaria ^d		
Hígado			Secreción activa		
Riñón			Fracción renal en sangre		
Corazón			Fluido depurado		

^aLas actividades de aldo-ceto reductasa son expresadas como $K_m(\mu\text{M})$ y $V_{max}(\mu\text{molh}^{-1} \text{ kg tejido}^{-1})$ y fueron calculados a partir de datos in vitro.

^bLa actividad de glicosidasa es expresada como una constante de velocidad de primer orden ($\text{h}^{-1} \text{ kg tejido}^{-1}$) fue calculada a partir de datos in vitro.

^cEl transporte biliar y el transporte intestinal de DOX en el lumen intestinal es expresado como $K_m(\mu\text{M})$ y $V_{max}(\mu\text{molh}^{-1} \text{ kg tejido}^{-1})$.

^dLa eliminación urinaria de DOX expresada como ambos filtración glomerular y secreción activa desde el flujo de sangre arterial a el riñón. La filtración glomerular es estimada a ser igual al 10% del flujo renal y la secreción activa es expresada como $K_m(\mu\text{M})$ y $V_{max}(\mu\text{molh}^{-1} \text{ kg tejido}^{-1})$.

Los parámetros PK en sangre total y en suero fueron calculados usando una descripción de dos compartimentos, los parámetros son mostrados en la tabla 5.4.2.

Tabla 5.4.2 Parámetros farmacocinéticos de DOX en ratones, calculados a partir de sangre total (6mg/kg) y suero (10 mg/kg) de dosis única I.V.

Parámetro PK
AUC (nmol h/L)
$t_{1/2\alpha}$ (h)
$t_{1/2\beta}$ (h)
V_{ss} (L)
Cl (L/h)

Para tejido de hígado, riñón, intestino, corazón y medula de hueso, fueron calculados los parámetros PK, *AUC* (área bajo la curva) y $t_{1/2}$ que representa la vida media estimada en horas para la eliminación de DOX, se calcularon usando análisis no compartimental con entrada extravascular del fármaco. Los parámetros PK fueron estimados a partir de datos simulados y actuales para cada paciente usando un modelo de tres compartimientos con infusión intravenosa, y eliminación de primer orden, los parámetros son mostrados en la tabla 5.4.3.

Tabla 5.4.3 Parámetros farmacocinéticos de DOX en pacientes humanos y el modelo de simulación PBPK.

Parámetro PK
$t_{1/2\gamma}$ (h)
$t_{1/2\alpha}$ (h)
$t_{1/2\beta}$ (h)
<i>AUC</i> (nmol h/L)
<i>Cl</i> (L/h)
V_{ss} (L)

En resumen se tiene desarrollado un modelo para la distribución de DOX en animales que incorpora una específica macromolécula enlazando la biotransformación, excreción urinaria y biliar en el contexto de un modelo fisiológico basado en el fluido. El modelo es capaz de ser escalado a partir de ratones a perros y a humanos y predecir PKs en cada especie.¹⁰

6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La investigación de los medicamentos ha tenido un gran crecimiento a lo largo de la historia, partiendo desde la nueva tecnología emergente como la resonancia magnética y espectrometría de masas que permitió la caracterización de productos naturales, continuando con la combinación de la química empírica con los procedimientos farmacológicos de selección, y más recientemente la aplicación de los recursos que aporta la biotecnología para obtener nuevas moléculas.

Como un resultado de la unión de la nueva tecnología a los métodos analíticos mejorados y la gran sofisticación de la farmacocinética, también aumento la utilidad del conocimiento de la farmacocinética y de los datos que se generan.

Partiendo de la idea de que la farmacocinética se usa como una caracterización en profundidad de las propiedades de un fármaco es decir, la explicación de la entrada de las moléculas de los fármacos en los tejidos corporales, la distribución biotransformación y la subsiguiente excreción en términos biológicos, físicos y químicos y el estudio cuantitativo de estos procesos para determinar la concentración de las moléculas del fármaco en el lugar de acción y como varían con el tiempo.

Los procesos de absorción, distribución, biotransformación y excreción son de importancia crítica en la medicina clínica, farmacología y toxicología. Si se ignoran el paciente los sufre; los fármacos tóxicos pueden acumularse hasta que la cantidad en el organismo sea peligrosa e incluso fatal, los fármacos útiles pueden no ser beneficiosos por que las dosis sean demasiado pequeñas para establecer una concentración terapéutica.

Alcanzar y mantener la concentración plasmática necesaria para conseguir el efecto deseado sin llegar a producir efectos tóxicos es de vital importancia ya que de no ser así tendrán repercusión clínica en la obtención de un resultado óptimo del tratamiento.

Aun teniendo en cuenta la importancia de un estudio de farmacocinética, encontramos que son muy pocas las especificaciones requeridas y establecidas oficialmente por las agencias reguladoras.

La FDA, como agencia reguladora proporciona guías con pautas de utilidad para el desarrollo del fármaco. Revisando las guías reglamentarias que aplican a una investigación farmacológica, encontramos que estas guías., indican algunos parámetros farmacocinéticos que se deben determinar en un estudio de farmacocinética básica.

- ✓ La guía referida como: M3 Estudio de seguridad no clínica., hace referencia de los estudios de farmacocinética en animales como necesarios para contribuir a la valoración de la seguridad no clínica del fármaco, sin hacer recomendación alguna de qué parámetros farmacocinéticos se deben determinar.

- ✓ Así la referida como: S3B Guía para estudios de distribución en tejido de dosis repetida., refiriéndose a estudios de distribución pero enfocados hacia en que circunstancias se deben considerar en un estudio de dosis repetida y señalando la vida media y el nivel en el estado de estable en la circulación de un compuesto o metabolito, como indicativo de cuando considerar estos estudios de dosis repetida.

- ✓ En el documento referido como: S3A Toxicocinetica., indica que los parámetros mas comúnmente usados en la evaluación de la exposición sistemática en estudios de toxicidad son: AUC, C_{max} , C_p .

Por otra parte la guía de apoyo para la documentación técnica común (CTD), en lo referente a la apreciación general no clínica para la organización de la documentación correspondiente a estudios de farmacocinética, indica que los informes del estudio deben contener y presentarse de la siguiente manera.

1) Absorción

Absorción (magnitud y velocidad de absorción estudios in vivo e in situ).

Parámetros cinéticos de bioequivalencia y/o biodisponibilidad (estudios farmacocinéticos en sangre, plasma y suero).

2) Distribución

Estudios de distribución en tejido.

Enlace a proteínas y distribución en las células sanguíneas.

Estudios de transferencia placentaria.

3) Biotransformación (comparación ínterespecies)

Las estructuras químicas y las cantidades de metabolitos en muestras biológicas.

Las posibles fases de biotransformación.

Biotransformación presistemática (efectos del primer paso hepático / GI).

Estudios de biotransformación in vitro que incluyan P450.

Inducción e inhibición enzimática.

4) Excreción

Las rutas y magnitud de excreción.

Excreción en leche.

A través de la revisión de este último documento podemos verificar la importancia de un estudio de farmacocinética básica y sus parámetros relacionados, pese a que estos no están bien requisitados y establecidos en los documentos oficiales.

En México los requisitos para el desarrollo de un nuevo medicamento en etapa de investigación quedan establecidos en la Ley General de Salud, ésta no especifica qué parámetros farmacocinéticos se tienen que determinar en un estudio de farmacocinética que requiere un protocolo de investigación de medicamentos. Así también, no se encontró ninguna Norma Oficial u otro documento que señale diferentes lineamientos a los ya establecidos en la Ley General de Salud, correspondientes y/o relacionados con un estudio de farmacocinética básica en la investigación de nuevos medicamentos.

7. CONCLUSIONES

En base a la revisión bibliográfica realizada sobre los procesos de absorción, distribución, biotransformación y excreción y sus bases teóricas concluye que;

- Para desarrollar una investigación básica farmacéutica en la investigación de un nuevo fármaco es necesario un conocimiento amplio y profundo de los procesos farmacocinéticos y los factores que los alteran.
- Durante el proceso de desarrollo de un nuevo fármaco es necesario respaldar la investigación farmacocinética con parámetros farmacocinéticos bien establecidos.
- La Secretaria de Salud como institución oficial responsable de regular los aspectos relacionados con los medicamentos, debe definir y establecer los estudios que garanticen la seguridad y eficacia de los nuevos medicamentos que se comercialicen.
- Esta misma institución debe regularizar y delimitar dentro de un estudio de farmacocinética básica que parámetros se deben determinar para asegurar la autenticidad del estudio y la aplicación para lo cual fue realizado.
- El Químico Farmacéutico Biólogo tiene una activa participación en la realización, comprensión e interpretación de un estudio de farmacocinética y los parámetros que en este se determinen.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Aiache J. M., Devissaguet J. Ph., y Guyot A. M., 1983, *Biofarmacia*, 2ª Edición, Edit. El Manual Moderno, México D. F., pp. 4-7, 43, 46-49, 92-93.
- 2) Álvarez Jorge, 2005, *Novartis Explora Nuevas Vías para Ahorrar Costos de I+D*. [www. CincoDias.com-htm](http://www.CincoDias.com-htm).
- 3) Arrazola S. Marcela, coordinadora, 2001, *Farmacología Aplicada*, 1ª Edición, Edit. Logoss, S. L., pp. 153, 158-159, 161,163-165, 172-173, 175.
- 4) Baldrick Paul., 2003, *Toxicokinetics in Preclinical Evaluation*, *Drug Discovery Today*, Vol. 8, No. 3.
- 5) Baños D. Josep y Farré A. Magí., 2002, *Principios de Farmacología Clínica*, Edit. Masson, Barcelona España, pp. 48-49, 179,181, 183-184, 186.
- 6) Bhattaram V. A., Jyoti K. P., y Ram C. G., 2001, *Evaluation of Absorbability of Centpropazine in Rats: In situ and In vivo Approaches*, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, Vol. 53, No. 6, pp. 901-906.
- 7) Bonabello A., Bruzzese T., Rimaroli C., Sala P., 2002, *Pharmacokinetics and Tissue Distribution of a New Partricin A Derivative (N-dimethylaminoacetyl-partricin A 2-dimethylaminoethylamide diaspartate) in Mice*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 91, No. 5, pp. 1252-1258.
- 8) Casabó V. G., Nacher A., Merino S. M., Ruiz C. P., 2004, *Pharmacokinetic Models for the Saturable Absorption of Cefuroxime Axetil and Saturable Elimination of Cefuroxime*, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 21, pp. 217-223.

- 9) Clark Bruce y Dennis A. S., 1989, Introducción a la Farmacocinética, Edit. Acribía, Zaragoza España, pp. 4-5, 7-8, 17-18, 22, 33-35, 38.
- 10)Colombo T., Gustafson L. D., Long E. M., y Rastatter C. J., 2002, Doxorubicin Pharmacokinetics: Macromolecule Binding, Metabolism and Excretion in the Context of a Physiologic Model, Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 91, No. 6, pp. 1488-1501.
- 11)Dichter A. Marc, French A. Jacqueline, y Leppik I. E., 1993, New Antiepileptic Drug Development: Preclinical and Clinical Aspects, Edit. Elsevier Science Publishers, Amsterdam, pp. 31-34.
- 12)Doménech B. José., Martínez L. José y Plá D. José Ma., 2001, Biofarmacia y Farmacocinética, Vol. I, 1ª Edición, Edit. Síntesis, Madrid España, pp. 24, 27, 28, 31, 34-36, 39, 43-47, 50, 68-69, 118, 121-127, 133-136, 169-171, 177-180, 302.
- 13)Doménech B. José., Martínez L. José y Plá D. José Ma., 2001, Biofarmacia y Farmacocinética, Vol. II, 1ª Edición, Edit. Síntesis, Madrid España, pp. 78-80, 129, 153, 190-193, 442-443, 467-468, 472-484, 487-488, 490, 499, 513-515, 519-520, 523, 525-528, 544-551, 553, 575.
- 14)Ensayos Clínicos en México, Practica de Elevada Calidad, 2002, Informaceutico, Vol. 9, No.4.
- 15)Fernández S. Dennis y Huie T. James, 2004, Balancing US Patent and FDA Approval Processes: Strategically Optimizing Market Exclusivity.
[www. drugdiscoverytoday.com](http://www.drugdiscoverytoday.com)
- 16)Flores Jesús, 1997, Farmacología Humana, 3ª Edición, Edit. Masson-Salvat, Barcelona España, pp. 54-55, 64-65, 70, 73-75, 79-80, 96-97.

- 17) Foster R. W., 1991, Farmacología Básica, 1ª Edición, Edit. Acribia, Zaragoza España, pp. 244, 250, 267.
- 18) Fuentes N. Ines, 2001, Los Fármacos y su Grado de Unión a Proteínas Plasmáticas, Informaceutico, Vol. 8, No. 3.
- 19) Goodman S. Louis y Gilman A., 1986, Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, 5ª Edición, Edit. Mc. Graw Hill, Interamericana, México, D. F., pp. 94-98.
- 20) Guidance on the Duration of Chronic Toxicity Testing in Animals (Rodent and Nonrodent Toxicity Testing), 1999, Federal Register, Vol. 64, No. 122.
- 21) Guidance for Industry M4S. The CTD- Safety, 2001, U.S. Department of Health and Human Services, FDA, CDER y CBER.
www.fda.gov/cder/guidance/m4t.cdc.htm.
- 22) Hidiroglou M., Raffy S., Toutain P. L., y Zhao X., 1999, Pharmacokinetic Study of ⁴⁵Ca Administered Intravenously Following Intramuscular Injection of Vitamin D3 or 25-hydroxyvitamin D3 in Early Weaned Lambs, Comparative Biochemistry and Physiology Part A, Vol. 122, pp. 277-282.
- 23) Instructivo de llenado Formato de Solicitudes, 2004, Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios. www.cofepris.gob.mx
- 24) Junginger H. E., Marbach P., Thanou M., y Verhoef J. C., 2000, Intestinal Absorption of Octreotide: N-Trimethyl Chitosan Chloride (TMC) Ameliorates the Permeability and Absorption Properties of Somatostatin Analogue In Vitro e In Vivo, Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 89, No.7, pp. 951-957.

- 25) Katzung G. Bertram, 2002, Farmacología Básica y Clínica, 8ª Edición, Edit. El Manual Moderno, México, D.F., pp. 73-78, 81-82.
- 26) Kawakami S., Kuma A., Mukai T., Nakashima M., Nakamura J., Nishida K., y Nose S., 2002, Absorption Characteristics of Model Compounds with Different Molecular Weights from the Serosal Cecal Surface in Rats. Journal Pharmacy and Pharmacology, Vol. 54, No. 5-7, pp. 1005-1009.
- 27) La Innovación al Servicio de la Salud, 2004, Janssen Cilag.
www.janssen-cilag.es/bgdisplay.htm
- 28) Ley General de Salud, 2000, Tomo I, 16ª Edición, Edit. Porrúa, México, D. F., pp. 19, 425-438.
- 29) Litter Manuel, 1984, Compendio de Farmacología, 3ª Edición, Edit. El Ateneo, Argentina, pp. 2-3, 35-37.
- 30) Mcvan Barbara, 1995, Manual de Consulta para los Profesionales de la Salud, 1ª Edición, Edit. El Manual Moderno, México, D. F., pp. 11,13-17, 19-20.
- 31) M3 Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals, 1997, Manual de Evaluation and Research of Drug.
www.fda.gov/cder.
- 32) Notari E. Robert, 1980, Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics an Introduction, 3ª Edición, Edit. Marcel Dekker Inc, New York, pp. 55-59.
- 33) Pharmacokinetics: Guidance for Repeated Dose Tissue Distribution Studies, 1995, Federal Register, Vol. 60, No. 40.

- 34)Q8 Pharmaceutical Development, Food and Drug Administration/ CDER.
www.fda.gov/cder/whatsnew.htm.
- 35)Regulatory and Pharmacology and Toxicology Guidences, FDA and CDER.
www.fda.gov/cder/farmaytoxi1.htm.
- 36)Regulatory and Pharmacology and Toxicology, 2004, FDA and CDER
www.fda.gov/cder/farmaytoxi1.htm
- 37)Remington A. Gennaro, Farmacia, 1999, 19ª Edición, Edit. Médica Panamericana, Buenos Aires Argentina, Tomo I, pp. 35-36, 92-93, 1070-1073,1080-1084, 1179, 1181.
- 38)Remington A. Gennaro, Farmacia, 1999, 20ª Edición, Edit. Médica Panamericana, Buenos Aires Argentina, Tomo I, pp. 41-42, 1290, 1295.
- 39)Requisitos para el Ensayo Clínico de una Nueva Droga.
www.scielo.cl/scielo.php.com/Latin-htm.
- 40)Ritschel W.A., 1986, Handbook of Basic Pharmacokinetics, 3ª Edición, Edit. Drug Intelligence Publications Inc, U.S.A., pp. 49, 54, 175, 299.
- 41)Roman D. Fernando, 1990, Innovación y Desarrollo Farmacéutico, 1ª Edición, Edit. Asociación Farmacéutico Mexicana, México, D. F., pp. 41-48, 53.
- 42)Romero Escalona Maritza C., 2003, Estudios de Investigación Clínica, Universidad Nacional Autónoma de México, Tesis Profesional, p. 30.

- 43) Rowland Malcolm y Tozer Thomasn, 1989, Clinical Pharmacokinetics Concepts and Applications, 2ª Edición, Edit. Lea and Febiger, U.S.A., pp. 9-10, 18,142.
- 44) Schoenwald D. Ronald, 2002, Pharmacokinetics in Drug Discovery and Development. Edit. CRC Press LLC., Boca Raton Florida, pp. 3-4, 12, 57-60, 74-75, 286-289, 291-292.
- 45) Single Dose Acute Toxicity Testing for Pharmaceuticals, 1996, FDA and CDER section "Regulatory Guidance". www.fda.gov/cder.
- 46) Solicitud de Autorización de Protocolo de Investigación de Medicamentos, 2003, Homoclave. COFEPRIS-04-010-A www.cofemer.gob.mx.
- 47) S6 Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology and Derived Pharmaceuticals, 1997, ICH, Manual de Evaluation and Research of Drug. www.fda.gov/cder/guidance.
- 48) S7 Safety Pharmacology Studies For Human Pharmaceuticals, 2000, ICH, Manual de Evaluation and Research of Drug. www.fda.gov/cder/guidance/105-115.htm.
- 49) Toxicokinetics: The Assessment of Systemic Exposure in Toxicity Studies, 1994, ICH. www.fda.gov.
- 50) Welling G. Peter, Lasagna Louis y Banakar V. Umesh, The Drug Development Process. Marcel Dekker Inc., 1996. New York New York, pp. 50, 262, 264.
- 51) Wesley G. C., Craig D.B., y Johnson R. Alicer, 1990, Farmacología Clínica, 12ª Edición. Edit. Panamericana, México, D.F., pp. 22, 24.

52) William E. Evans, Schentag J. Jerome y William J. Jusko, 1986, Applied Pharmacokinetics Principles of Therapeutic Drug Monitoring, 2ª Edición, Edit. Applied Therapeutic Inc., U.S.A., pp. 26-27.



Sistema Federal Sanitario

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

**COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN
CONTRA RIESGOS SANITARIOS**

FORMATO DE SOLICITUDES

USO EXCLUSIVO DE LA COFEPRIS
No. DE INGRESO

No. RUPA

ANTES DE LLENAR ESTE FORMATO CONSULTE EL INSTRUCTIVO Y LA GUÍA RÁPIDA. LLENAR CON LETRA DE MOLDE LEGIBLE O A MÁQUINA

1.- SOLICITUD DE:			
<u>LICENCIA</u> <input type="checkbox"/>	<u>REGISTRO</u> <input type="checkbox"/>	ALTA O NUEVO <input type="radio"/>	MODIFICACIÓN <input type="radio"/>
<u>PERMISO</u> <input type="checkbox"/>	<u>CERTIFICADO</u> <input type="checkbox"/>	PRIMERA VEZ <input type="radio"/>	SUBSECUENTE <input type="radio"/>
		MODIFICACIÓN <input type="radio"/>	PRÓRROGA <input type="radio"/>
		PERMISO DE IMPORTACIÓN/EXPORTACIÓN <input type="checkbox"/>	
		TEMPORAL <input type="checkbox"/>	DEFINITIVA <input type="checkbox"/>
			VISITA SANITARIA <input type="checkbox"/>
			AUTORIZACIÓN <input type="checkbox"/>
NOMBRE DEL TRÁMITE:			
2.- MODIFICACIÓN DE: (sólo en caso de haber seleccionado este campo en la sección 1)			
NÚMERO DE DOCUMENTO A MODIFICAR:			
DICE / CONDICIÓN AUTORIZADA		DEBE DECIR / CONDICIÓN SOLICITADA	
SI EL ESPACIO ES INSUFICIENTE ANEXAR HOJA CON MODIFICACIONES			
3.- DATOS DEL ESTABLECIMIENTO			
CLAVE (CMAP)		DESCRIPCIÓN DE CMAP	
NOMBRE DEL PROPIETARIO (PERSONA FÍSICA) O RAZÓN SOCIAL (PERSONA MORAL)			R.F.C.
DOMICILIO FISCAL			
CALLE Y NÚMERO		COLONIA	
		DELEGACIÓN O MUNICIPIO	
LOCALIDAD ^(a)		CÓDIGO POSTAL	
		ENTIDAD FEDERATIVA	
RAZÓN SOCIAL O DENOMINACIÓN DEL ESTABLECIMIENTO			R.F.C.
DOMICILIO DEL ESTABLECIMIENTO			
CALLE Y NÚMERO		COLONIA	
		DELEGACIÓN O MUNICIPIO	
LOCALIDAD		CÓDIGO POSTAL	
		ENTIDAD FEDERATIVA	
ENTRE CALLE		Y CALLE	
No. DE LICENCIA SANITARIA (a) O INDICAR SI PRESENTÓ AVISO DE FUNCIONAMIENTO.			R.F.C. DEL RESPONSABLE SANITARIO O DE OPERACIÓN Y FUNCIONAMIENTO
HORARIO:		TEL(S)	
		FAX	
		FECHA DE INICIO DE OPERACIONES(b)	
		DÍA MES AÑO	
NOMBRE DEL(OS) REPRESENTANTE(S) LEGAL(ES):		CORREO ELECTRÓNICO DEL(OS) REPRESENTANTE(S) LEGAL(ES):	
		PERSONAS AUTORIZADAS	
1.-		1.-	
2.-		2.-	
3.-		3.-	

(a) EXCEPTO PARA EL REGISTRO DE PRODUCTOS...

4.- DATOS DEL PRODUCTO		PRODUCTO													PRODUCTO												
Para llenar campos 1 y 2 de esta sección consulte la sección 4A.																											
1) NOMBRE DE LA CLASIFICACIÓN DEL PRODUCTO O SERVICIO																											
2) ESPECIFICAR																											
3) DENOMINACIÓN ESPECÍFICA DEL PRODUCTO																											
4) NOMBRE (MARCA COMERCIAL) O DENOMINACIÓN DISTINTIVA																											
5) DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL (DCI) O DENOMINACIÓN GENÉRICA O NOMBRE CIENTÍFICO																											
6) FORMA FARMACÉUTICA O FORMA FÍSICA																											
7) TIPO DE PRODUCTO																											
8) FRACCIÓN ARANCELARIA																											
9) CANTIDAD DE LOTES																											
10) UNIDAD DE MEDIDA																											
11) CANTIDAD O VOLUMEN TOTAL																											
12) NÚMERO DE PIEZAS A FABRICAR																											
13) kg o g POR LOTE																											
14) No. DE PERMISO SANITARIO DE IMPORTACIÓN O CLAVE ALFANUMÉRICA																											
15) No. REGISTRO SANITARIO																											
16) No. DE ACTA																											
17) PRESENTACIÓN																											
18) USO ESPECÍFICO O PROCESO		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
19) CLAVE DEL(OS) LOTE(S)		14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24				
20) INDICACIONES SIMTÓMICAS																											
21) CONCENTRACIÓN																											
22) INDICACIONES TERAPÉUTICAS O DE USO																											
23) FECHA DE FABRICACIÓN																											
24) FECHA DE CADUCIDAD																											
25) TEMPERATURA DE ALMACENAMIENTO																											
26) TEMPERATURA DE TRANSPORTE																											
27) MEDIO DE TRANSPORTE O ADUANA DE ENTRADA																											
28) IDENTIFICACIÓN DE CONTENEDORES																											
29) ENVASE PRIMARIO																											
30) ENVASE SECUNDARIO																											
31) TIPO DE EMBALAJE Y No. DE UNIDADES DE EMBALAJE																											
32) No. DE PARTIDA																											
33) CLAVE DEL CUADRO BÁSICO O CATÁLOGO DEL SECTOR SALUD (CBSS)																											
34) PRESENTACIÓN DESTINADA A:		EXPORTACIÓN	<input type="checkbox"/>	G I	<input type="checkbox"/>	EXPORTACIÓN	<input type="checkbox"/>	G I	<input type="checkbox"/>	SECTOR SALUD	<input type="checkbox"/>	VENTA	<input type="checkbox"/>	SECTOR SALUD	<input type="checkbox"/>	VENTA	<input type="checkbox"/>										
35) FABRICACIÓN DEL PRODUCTO		NACIONAL	<input type="checkbox"/>	EXTRANJERO	<input type="checkbox"/>	NACIONAL	<input type="checkbox"/>	EXTRANJERO	<input type="checkbox"/>																		

- 4. A) CLASIFICACIÓN DEL PRODUCTO O SERVICIO**
- | | | | | |
|-------------------------|----------------------------|--|--|--|
| 1. MEDICAMENTOS/FÁRMACO | 7. PRECURSORES QUÍMICOS | 13. ASEO Y LIMPIEZA | 19. PLAGUICIDAS | 24. OTRAS FUENTES DE RADIACIÓN IONIZANTE QUE DETERMINE LA SS (TRATAMIENTO) |
| 2. DISPOSITIVO MÉDICO | 8. ALIMENTOS | 14. PERFUMERÍA Y BELLEZA | 20. NUTRIENTES VEGETALES (FERTILIZANTES) | 25. EQUIPO O SUSTANCIAS PARA LA POTABILIZACIÓN DE AGUA |
| 3. REMEDIOS HERBOLARIOS | 9. MOLUSCOS BIVÁLVELOS | 15. PROCEDIMIENTOS DE EMBELLECEIMIENTO | 21. FUENTES DE RADIACIÓN (DIAGNÓSTICO) | |
| 4. BIOLÓGICOS | 10. BEBIDAS NO ALCOHÓLICAS | 16. SUPLEMENTOS ALIMENTICIOS | 22. SUSTANCIAS TÓXICAS O PELIGROSAS | |
| 5. ESTUPEFACIENTES | 11. BEBIDAS ALCOHÓLICAS | 17. CERÁMICA | 23. OTROS INSUMOS | |
| 6. PSICOTRÓPICOS | 12. TABACO | 18. JUGUETES | | |

5.- DATOS DEL RESPONSABLE DE OPERACIÓN Y FUNCIONAMIENTO O ASESOR ESPECIALIZADO												
NOMBRE O RAZÓN SOCIAL							R.F.C.					
CALLE Y NÚMERO			COLONIA				DELEGACIÓN O MUNICIPIO					
LOCALIDAD			CÓDIGO POSTAL			ENTIDAD FEDERATIVA						
HORARIO: (a)		D	L	M	M	J	V	S	DE	A	CON TÍTULO PROFESIONAL DE	
		D	L	M	M	J	V	S	DE	A		
EXPEDIDO POR:			No. DE CÉDULA PROFESIONAL					No. DE CERTIFICADO Y VIGENCIA				
SERVICIOS QUE PRETENDE PRESTAR: (b)												

(a) SÓLO PARA RESPONSABLE DE LA OPERACIÓN Y FUNCIONAMIENTO (a) SÓLO PARA ASESOR ESPECIALIZADO EN SEGURIDAD RADIOLOGICA

6.- INFORMACIÓN PARA CERTIFICADOS
PAÍS DE DESTINO
ESPECIFICAR CARACTERÍSTICAS

7.- PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN
TÍTULO DEL PROTOCOLO
VÍA DE ADMINISTRACIÓN (Medicamentos o Dispositivos Médicos)
NOMBRE DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL
NOMBRE(S) DE LA(S) INSTITUCIÓN(ES) DONDE SE REALIZARÁ LA INVESTIGACIÓN

8.- DATOS DE LA OPERACIÓN:									
A) PARA REGISTRO (MAQUILA NACIONAL)									
NOMBRE DEL MAQUILADOR NACIONAL (PERSONA FÍSICA) O RAZÓN SOCIAL (PERSONA MORAL)							R.F.C.		
CALLE Y NÚMERO			COLONIA				DELEGACIÓN O MUNICIPIO		
LOCALIDAD			CÓDIGO POSTAL			ENTIDAD FEDERATIVA			
ETAPA DEL PROCESO DE FABRICACIÓN							No. DE LICENCIA SANITARIA O AVISO DE FUNCIONAMIENTO		
NOMBRE DEL RESPONSABLE SANITARIO							R.F.C. DEL RESPONSABLE SANITARIO		
TELÉFONO Y FAX			CORREO ELECTRÓNICO				DELEGACIÓN O MUNICIPIO		

8. B) FABRICACIÓN, DISTRIBUCIÓN O ALMACENAMIENTO DE PRODUCTOS IMPORTADOS									
CALLE Y NÚMERO			COLONIA				LOCALIDAD		
PAÍS			CÓDIGO POSTAL			ESTADO			
NOMBRE DEL PROVEEDOR O DISTRIBUIDOR (PARA DISPOSITIVOS MÉDICOS DE IMPORTACIÓN)							R.F.C.		
CALLE Y NÚMERO			COLONIA				DELEGACIÓN O MUNICIPIO		
LOCALIDAD			CÓDIGO POSTAL			ENTIDAD FEDERATIVA			
NOMBRE DEL ESTABLECIMIENTO QUE ACONDICIONARÁ O ALMACENARÁ LOS DISPOSITIVOS MÉDICOS DE IMPORTACIÓN (PERSONA FÍSICA) O RAZÓN SOCIAL (PERSONA MORAL)							R.F.C.		
CALLE Y NÚMERO			COLONIA				DELEGACIÓN O MUNICIPIO		
LOCALIDAD			CÓDIGO POSTAL			ENTIDAD FEDERATIVA			

8. C) IMPORTACIÓN / EXPORTACIÓN / REGISTRO			
NOMBRE DEL FABRICANTE		R.F.C. (a)	
CALLE Y NÚMERO	COLONIA	DELEGACIÓN O MUNICIPIO (a)	
LOCALIDAD (a)	CÓDIGO POSTAL (a)	ENTIDAD FEDERATIVA (a)	
NOMBRE DEL PROVEEDOR O DISTRIBUIDOR (a)		R.F.C. (a)	
CALLE Y NÚMERO	COLONIA	DELEGACIÓN O MUNICIPIO (a)	
LOCALIDAD (a)	CÓDIGO POSTAL (a)	ENTIDAD FEDERATIVA (a)	
NOMBRE DEL DESTINATARIO (destino final)		R.F.C. (a)	
CALLE Y NÚMERO	COLONIA	DELEGACIÓN O MUNICIPIO (a)	
LOCALIDAD (a)	CÓDIGO POSTAL (a)	ENTIDAD FEDERATIVA (a)	
NOMBRE DEL FACTURADOR (b)		R.F.C.	
CALLE Y NÚMERO	COLONIA	DELEGACIÓN O MUNICIPIO	
LOCALIDAD	CÓDIGO POSTAL	ENTIDAD FEDERATIVA	
PAÍS DE ORIGEN	PAÍS DE PROCEDENCIA		
PAÍS DE DESTINO	ADUANA DE ENTRADA/SALIDA		

(a) SÓLO CUANDO EL NOMBRE O LA RAZÓN SOCIAL SEA NACIONAL. (b) SÓLO PARA PSICOTRÓPICOS, ESTUPEFACIENTES, Y PRECURSORES QUÍMICOS.

9. DATOS DE PUBLICIDAD	
MEDIO PUBLICITARIO	
AGENCIA (Nombre o Razón social)	
DOMICILIO DE LA AGENCIA (CALLE, No Y LETRA, COLONIA, LOCALIDAD, C.P., TELÉFONO, CORREO ELECTRÓNICO)	
NÚMERO DE PRODUCTOS O TIPO DE SERVICIO	DURACIÓN O TAMAÑO

NOTA: SE DEBERÁ PRESENTAR UNA SOLICITUD POR CADA PROYECTO Y MEDIO PUBLICITARIO

10. AUTORIZACIÓN DE TERCEROS	
A) LABORATORIO DE PRUEBA ANÁLISIS DE ALIMENTOS, BEBIDAS Y SUPLEMENTOS ALIMENTICIOS Y PRODUCTOS DE PERFUMERÍA Y BELLEZA <input type="checkbox"/> ANÁLISIS DE MUESTRAS AMBIENTALES <input type="checkbox"/> ANÁLISIS DE MEDICAMENTOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS <input type="checkbox"/> OTRO ESPECIFIQUE _____	B) PRUEBAS DE INTERCAMBIABILIDAD PARA MEDICAMENTOS GENÉRICOS INTERCAMBIABLES UNIDAD CLÍNICA <input type="checkbox"/> UNIDAD ANALÍTICA PARA ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y / O BIOEQUIVALENCIA <input type="checkbox"/> UNIDAD ANALÍTICA PARA ESTUDIOS DE PERFILES DE DISOLUCIÓN <input type="checkbox"/>

C) UNIDADES DE VERIFICACIÓN	
VERIFICACIÓN DE ESTABLECIMIENTOS <input type="checkbox"/>	OTRO (ESPECIFIQUE) _____
MUESTREO <input type="checkbox"/>	_____

DECLARO BAJO PROTESTA DECIR VERDAD QUE CUMPLO CON LOS REQUISITOS Y NORMATIVIDAD APLICABLE, SIN QUE ME EXIMAN DE QUE LA AUTORIDAD SANITARIA VERIFIQUE SU CUMPLIMIENTO, ESTO SIN PERJUICIO DE LAS SANCIONES EN QUE PUEDO INCURRIR POR FALSEDADE DE DECLARACIONES DADAS A UNA AUTORIDAD.

LOS DATOS O ANEXOS PUEDEN CONTENER INFORMACIÓN CONFIDENCIAL, ¿ ESTÁ DE ACUERDO EN HACERLOS PÚBLICOS ? SÍ NO

NOMBRE Y FIRMA DEL PROPIETARIO, O REPRESENTANTE LEGAL O RESPONSABLE SANITARIO O DE OPERACIÓN

PARA CUAQUIER ACLARACIÓN Y/O COMENTARIO CON RESPECTO A ESTE TRÁMITE, SIRVASE LLAMAR AL SISTEMA DE ATENCIÓN TELEFÓNICA A LA CIUDADANÍA (SACTEL) A LOS TELÉFONOS 5-480-2000 EN EL D.F. Y ÁREA METROPOLITANA, DEL INTERIOR DE LA REPUBLICA SIN COSTO PARA EL USUARIO AL 01800-0014800 O DESDE ESTADOS UNIDOS Y CANADÁ AL 1888-5943372, O A LOS TELÉFONOS 5080-5440, 5080-5441, 5080-5447, 5080-5474 DE LA COFEPRIS, EL EL D.F. Y ÁREA METROPOLITANA, DEL INTERIOR DE LA REPUBLICA SIN COSTO PARA EL USUARIO AL 01-800-420-4224.

LISTADO DE ANEXOS PARA EL FORMATO DE SOLICITUDES

Las solicitudes deberán presentarse en su respectivo formato debidamente requisitado y anexando la documentación correspondiente y presentando el original para cotejo y dos copias del comprobante de pago; (el original se queda en el Centro Integral de Servicios como requisito indispensable para el ingreso del trámite):

1. PARA LOS CASOS DE SOLICITUD DE PERMISO.

1.1 PERMISO SANITARIO PARA VENTA O DISTRIBUCIÓN DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS Y HEMODERIVADOS.

1.1.1. Productos antibióticos:

1.1.1.1 No se presentan documentos anexos.

1.1.2. Productos biológicos:

1.1.2.1 Licencia Sanitaria.

1.1.2.2 Aviso de Responsable Sanitario.

1.1.2.3 Certificado de no presencia de VIH ni Hepatitis.

1.1.2.4 Protocolo de fabricación o los resultados analíticos emitidos por la Secretaría o por un Tercero, Autorizado de acuerdo con la norma correspondiente.

1.2 PERMISO DE RESPONSABLE DE LA OPERACIÓN Y FUNCIONAMIENTO DE ESTABLECIMIENTOS DE DIAGNÓSTICO MÉDICO CON RAYOS X.

1.2.1 En caso de expedición:

1.2.1.1 Dos fotografías tamaño infantil.

1.2.2 En caso de modificación:

1.2.2.1 Permiso Sanitario vigente (original).

1.2.2.1.1 Por cambio de horario.

1.2.2.1.1.1 Original del permiso vigente del responsable de la operación y funcionamiento de establecimientos de diagnóstico médico con rayos X.

1.2.2.1.1.2 Certificado o recertificación urgente de especialidad emitida por el Consejo Mexicano de Radiología e Imagen, A.C.

1.3. PERMISO SANITARIO PARA ASESOR ESPECIALIZADO EN SEGURIDAD RADIOLÓGICA PARA ESTABLECIMIENTOS DE DIAGNÓSTICO MÉDICO CON RAYOS X (EXPEDICIÓN).

1.3.1 Para expedición:

1.3.1.1 Documentos del responsable médico:

1.3.1.2 Diploma de especialidad en seguridad radiológica expedida por una institución reconocida.

1.3.1.3 Manual de Procedimiento.

1.3.1.4 Documentos del personal soporte.

1.3.1.5 Certificado de estudios.

1.3.1.6 Diploma de curso en seguridad radiológica.

1.3.1.7 Certificados de calibración de los equipos a utilizar en el servicio.

1.3.1.8 Cédula de información técnica, conteniendo los siguientes datos:

1.3.1.8.1 Identificación del sector a que pertenece.

1.3.1.8.2 Fecha de llenado.

1.3.1.9 Datos del personal soporte.

1.3.1.9.1 Nombre.

1.3.1.9.2 Nivel académico:

1.3.1.9.2.1 Máximo.

1.3.1.9.2.2 Área.

1.3.1.9.2.3 Institución.

1.3.1.10 Capacitación en seguridad radiológica:

1.3.1.10.1 Institución.

1.3.1.10.2 Número de autorización del curso.

1.3.1.10.3 Fecha de última capacitación.

1.3.1.11 Experiencia en seguridad radiológica.

1.3.1.12 Información del equipo para evaluar radiografía convencional, fluoroscopia, tomografía, mamografía o panorámica dental.

1.3.1.13 Pruebas a realizar a parámetros a medir en el servicio que se puede prestar.

1.3.1.14 Descripción del equipo para proporcionar el servicio:

1.3.1.14.1 Marca.

1.3.1.14.2 Modelo.

1.3.1.14.3 Número de Serie.

1.3.1.14.4 Última calibración:

- 1.3.1.15 Nombre del laboratorio.
- 1.3.1.16 Número de autorización del laboratorio.
- 1.3.1.17 Fecha de la última calibración.
- 1.3.2 **Para modificación:**
 - 1.3.2.1 Permiso de asesor especializado en seguridad radiológica (original).
 - 1.3.2.2 Actualización de la cédula de información técnica.
 - 1.3.2.3 Certificados de Calibración de los equipos a utilizar en los servicios.
 - 1.3.2.4 **En caso de cambio de responsable del servicio:**
 - 1.3.2.4.1 Diploma de especialidad en seguridad radiológica expedido por una institución reconocida.
- 1.4 **PERMISO DE ADQUISICIÓN EN PLAZA DE MATERIAS PRIMAS Ó MEDICAMENTOS QUE SEAN O CONTENGAN ESTUPEFACIENTES O PSICOTRÓPICOS.**
 - 1.4.1 No se requieren documentos anexos.
- 1.5 **PERMISO DE LIBERACIÓN Y/O MUESTREO DE MATERIAS PRIMAS, FÁRMACOS Y MEDICAMENTOS QUE SEAN O CONTENGAN ESTUPEFACIENTES O PSICOTRÓPICOS.**
 - 1.5.1 Original y copia del certificado de análisis realizado por un laboratorio de la SS, por el propio laboratorio o por un tercero autorizado.
- 1.6 **PERMISO PUBLICITARIO DE INSUMOS PARA LA SALUD, PRODUCTOS O SERVICIOS.**
 - 1.6.1 **Para todos los casos:**
 - 1.6.1.1 Solicitud debidamente llenada.
 - 1.6.1.2 Proyecto publicitario en dos tantos.
 - 1.6.1.3 Pago de derechos.
 - 1.6.1.4 Documentación que dé sustento a las afirmaciones hechas en la publicidad.
 - 1.6.2 **Para el caso de medicamentos y remedios herbolarios:**
 - 1.6.2.1 Número de licencia sanitaria o aviso de funcionamiento, en su caso.
 - 1.6.3 **Para el caso de insumos para la salud (prótesis, órtesis, productos higiénicos, etc.):**
 - 1.6.3.1 Autorización sanitaria (registro) y su marbete autorizado.
 - 1.6.4 **Para el caso de plaguicidas, nutrientes vegetales y sustancias tóxicas:**
 - 1.6.4.1 No se presentan documentos anexos.
 - 1.6.5 **Bebidas alcohólicas, tabaco y suplementos alimenticios:**
 - 1.6.5.1 Número de licencia sanitaria o aviso de funcionamiento, en su caso.
 - 1.6.6 **Para el caso de servicios de salud:**
 - 1.6.6.1 Número de licencia sanitaria o aviso de funcionamiento, en su caso.
- 1.7 **PERMISO SANITARIO DE IMPORTACIÓN DE INSUMOS PARA LA SALUD.**
 - 1.7.1 **Para importación de medicamentos que no sean o contengan estupefacientes o psicotrópicos, que no cuenten con registro sanitario destinados a:**
 - 1.7.1.1 **investigación:**
 - 1.7.1.1.1 Número de licencia sanitaria.
 - 1.7.1.1.2 Número de oficio de aprobación del protocolo de investigación autorizado por la Secretaría de Salud. Sólo en el caso de investigaciones en seres humanos.
 - 1.7.1.2 **Maquila:**
 - 1.7.1.2.1 Copia de autorización de maquila expedida por la Secretaría de Economía y listas anexas ó listas de ampliación de maquila que amparen los productos a importar.
 - 1.7.1.3 **Tratamientos especiales en enfermedades de baja incidencia con repercusión social:**
 - 1.7.1.3.1 Cédula profesional del médico.
 - 1.7.1.4 **Uso personal:**
 - 1.7.1.4.1 Receta médica, vigente, que incluya número de cédula profesional y que ampare el producto y la cantidad. (No se requiere en caso de insumos de libre venta).
 - 1.7.1.5 **Donación:**
 - 1.7.1.5.1 Carta de donación y carta de aceptación de la donación que incluya compromiso de no comercialización.
 - 1.7.1.6 **En el caso de establecimientos de servicios de salud pública, sociales o privadas, además:**
 - 1.7.1.6.1 Número de la Licencia Sanitaria o Aviso de funcionamiento, en su caso.
 - 1.7.1.7 **En caso de pruebas de laboratorio:**
 - 1.7.1.7.1 Número de Licencia Sanitaria vigente, en su caso .

- 1.7.2 Para importar productos farmoquímicos como materia prima :**
- 1.7.2.1 Las fracciones previstas en el Artículo 1 apartado B del Acuerdo del 21 de enero de 1998 y que se refieren a las siguientes sustancias: Ácido d-2-(6-metoxi -s-naftil) propiónico (naproxen), y su sal de sodio; Ester dimetilico del ácido 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-3,5-piridin dicarboxílico (Nifedipina); Acido-4-cloro -N-(2-furilmetil)-5-sulfamoilantranilato (Furosemida) ; Vitamina B12 o cobalaminas; Bencil-penicilina sódica; Bencil penicilina; procaínica; N,N' Dibenciletilendiamino bis (Bencilpenicilina); Ampicilina; y sus sales; Amikacina y sus sales; 3-(2,6-Dicolorofenil)-5-metil-4-isoxazolil penicilina sódica, se solicitará:
- 1.7.2.2 Número de la Licencia Sanitaria vigente.
- 1.7.2.3 Número de Aviso de funcionamiento, sólo para venta o distribución.
- 1.7.2.4 Aviso de responsable.
- 1.7.2.5 Original (para cotejo) y copia del certificado o escrito aclaratorio expedido por la autoridad sanitaria del país de origen, que compruebe que el farmoquímico a importar cumple con las buenas prácticas de fabricación, vigente.
- 1.7.2.6 Certificado de análisis que avale el lote del producto a importar en original (para cotejo) y copia vigente, expedido por el fabricante del farmoquímico a importar que compruebe que cumple con las especificaciones de calidad establecidas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, vigente.
- 1.7.3 Para importación de materias primas, o para medicamentos que cuenten con registro sanitario:**
- 1.7.3.1 Número de la Licencia Sanitaria vigente.
- 1.7.3.2 Número de Aviso de funcionamiento, sólo para venta o distribución.
- 1.7.3.3 Aviso de responsable.
- 1.7.3.4 Número de registro sanitario y sus modificaciones y/o proyectos de Marbete, en su caso. (Sólo para los medicamentos para los que requieran registro sanitario).
- 1.7.3.5 En el caso de farmoquímicos para la elaboración de medicamentos con registro sanitario, además, los requisitos establecidos en el punto 1.7.2.5 y 1.7.2.6
- 1.7.4 Para la importación de insumos que contengan hemoderivados:**
- 1.7.4.1 Número de la Licencia Sanitaria vigente.
- 1.7.4.2 Certificado de análisis del país de origen con leyenda que compruebe donadores negativos al VIH-1, VIH-2, Hepatitis B y C, avalado por la autoridad sanitaria del país de origen, vigente.
- 1.7.5 Para importación de remedios herbolarios:**
- 1.7.5.1 Número de Aviso de funcionamiento.
- 1.7.5.2 Número de Aviso de responsable.
- 1.7.5.3 Número de clave alfanumérica y sus modificaciones, en su caso y/o proyectos de marbete autorizados.
- 1.7.6 Para importar válvulas cardíacas, prótesis internas, marcapasos, prótesis, reactivos de diagnóstico con isótopos radiactivos, con registro sanitario o insumos usados:**
- 1.7.6.1 Número de Licencia sanitaria o Aviso de funcionamiento.
- 1.7.6.2 Número de registro sanitario y sus modificaciones y/o proyectos de marbete, en su caso.
- 1.7.6.3 Para equipos usados, factura certificada ante notario público que indique que el equipo es usado.
- 1.7.6.4 En caso de aparatos de rayos X usados, copia del certificado del cumplimiento de la NOM-158-SSA-1-1996, expedida por el fabricante en idioma español o por un asesor especializado en seguridad radiológica.
- 1.7.6.5 Tratándose de fuentes de radiación, Licencia Sanitaria expedida por la Comisión Nacional de Seguridad Nuclear y Salvaguardias.
- 1.7.7 Para importar dispositivos médicos sin registro o en fase de experimentación para:**
- 1.7.7.1 Maquila:**
- 1.7.7.1.1 Copia de autorización de maquila expedida por la Secretaría de Economía y listas anexas o listas de ampliación de maquila que amparen los productos a importar.
- 1.7.7.2 Uso personal:**
- 1.7.7.2.1 Receta médica vigente, que incluya número de cédula profesional y que ampare el producto y la cantidad. (No se requiere en caso de insumos de libre venta).
- 1.7.7.3 Médicos:**
- 1.7.7.3.1 Cédula profesional del médico.
- 1.7.7.3.2 Tratándose de fuentes de radiación, Licencia Sanitaria expedida por la Comisión Nacional de Seguridad Nuclear y Salvaguardias.
- 1.7.7.3.3 En caso de equipos usados:**
- 1.7.7.3.3.1 **Factura certificada que indique que el equipo es usado**
- 1.7.7.3.3.2 En el caso de aparato de rayos X, copia del certificado del cumplimiento de la NOM-158-SSA-1-1996, expedida por el fabricante en idioma español o por un asesor especializado en seguridad radiológica.

- 1.7.7.3.4 **Para establecimientos de servicios de salud públicas, sociales o privadas, además:**
- 1.7.7.3.4.1 Copia de la Licencia Sanitaria vigente o aviso de funcionamiento, en su caso.

- 1.7.7.4 **Investigación:**
- 1.7.7.4.1 Número de aviso de funcionamiento.
- 1.7.7.4.2 Número de oficio de aprobación del protocolo de investigación autorizado por la Secretaría de Salud. Sólo en el caso de investigaciones en seres humanos.

- 1.7.7.5 **Donación:**
- 1.7.7.5.1 Carta de donación y carta de aceptación que incluya compromiso de no comercialización.
- 1.7.7.5.2 **En el caso de establecimientos de servicios de salud públicas, sociales o privadas, además:**
- 1.7.7.5.2.1 Número de la Licencia Sanitaria, o aviso de funcionamiento, en su caso.
- 1.7.7.5.3 Tratándose de fuentes de radiación, Licencia Sanitaria expedida por la Comisión Nacional de Seguridad Nuclear y Salvaguardias.
- 1.7.7.5.4 **En caso de equipos usados:**
- 1.7.7.5.4.1 Factura certificada que indique que el equipo es usado.
- 1.7.7.5.4.2 **En caso de aparatos de rayos X,** copia del certificado del cumplimiento de la NOM-158-SSA-1-1996, expedida por el fabricante en idioma español o por un asesor especializado en seguridad radiológica.

- 1.7.8 **Retorno de insumos para la salud:**
- 1.7.8.1 Copia del pedimento de exportación.
- 1.7.8.2 Factura de exportación que ampare el producto que se exportó, donde se especifique la cantidad, el nombre y domicilio completo del destinatario.
- 1.7.8.3 Carta de rechazo emitida por la autoridad sanitaria del país al que se exportó, donde se indique el motivo del rechazo; en caso de no ser el rechazo por la autoridad un escrito en hoja membretada de la empresa donde se indique el motivo del retorno.
- 1.7.8.4 Carta del importador donde indique cantidad, destino y uso del producto, lote y fecha de caducidad en su caso, en papel membretado de la empresa.

- 1.8 **PERMISO DE IMPORTACIÓN O EXPORTACIÓN DE ESTUPEFACIENTES O PSICOTRÓPICOS (MATERIAS PRIMAS, FÁRMACOS O MEDICAMENTOS).**
- 1.8.1 **Para el caso exportaciones de Psicotrópicos, Estupefacientes y Precursores Químicos:**
- 1.8.1.1 Permiso de importación emitido por la autoridad sanitaria del país de destino, o documento actualizado indicando que no requiere permiso (en el caso de exportaciones).

- 1.9 **PERMISO SANITARIO PREVIO DE IMPORTACIÓN DE PRODUCTOS Y SERVICIOS.**
- 1.9.1 **Expedición:**
- 1.9.1.1 **Primera opción:**
- 1.9.1.1.1 Original de constancia sanitaria o certificado sanitario.
- 1.9.1.1.2 Etiqueta de origen (original).
- 1.9.1.1.3 Etiqueta con la que se comercializará en México.
- 1.9.1.2 **Segunda opción:**
- 1.9.1.2.1 Original y copia del certificado de libre venta.
- 1.9.1.2.2 Análisis fisicoquímico, microbiológico o específico, según sea el caso.
- 1.9.1.2.2.1 El análisis específico a que se refiere el punto anterior deberá ser, según corresponda:
 - 1.9.1.2.2.1.1 Para productos comestibles de la pesca en mares contaminados (Mar del Norte): análisis de determinación de metales pesados.
 - 1.9.1.2.2.1.2 Para productos comestibles frescos y congelados de la pesca, procedentes de Centro, Sudamérica y Países asiáticos y en donde se presenta la infección con *Vibrio Cholerae*: análisis o determinación de *Vibrio Cholerae*.
 - 1.9.1.2.2.1.3 Para aceites y grasas comestibles: análisis o determinación de índice de Peróxido.
 - 1.9.1.2.2.1.4 Para productos alimenticios provenientes de países o zonas afectadas por accidentes nucleares, particularmente, Europa y Asia: certificado que señale un máximo de 50 bequerels de contaminación radiactiva.
- 1.9.1.2.3 Etiqueta de origen (original).
- 1.9.1.2.4 Etiqueta con la que se comercializará en México.

- 1.9.2 **Retorno de productos y servicios:**
- 1.9.2.1 Copia del pedimento de exportación.
- 1.9.2.2 Factura de exportación que ampare el producto que se exportó, donde se especifique la cantidad, el nombre y domicilio completo del destinatario.

- 1.9.2.3 Carta de rechazo emitida por la autoridad sanitaria del país al que se exportó, donde se indique el motivo del rechazo; en caso de no ser el rechazo por la autoridad un escrito en hoja membretada de la empresa donde se indique el motivo del retorno.
 - 1.9.2.4 Carta del importador donde indique cantidad, destino y uso del producto, lote y fecha de caducidad en su caso, en papel membretado de la empresa.
 - 1.9.2.5 Etiquetas con las que comercializará en México, de ser el caso.
- 1.9.3 Para permiso sanitario previo de importación en la modalidad de muestras o consumo personal:**
- 1.9.3.1 Factura o recibo que indique muestras sin valor comercial, o guía aérea, marítima o terrestre que ampare los productos a importar.
 - 1.9.3.2 Carta que indique el uso que le dará al producto.
- 2. PARA LOS CASOS DE SOLICITUD DE LICENCIA SANITARIA.**
- 2.1 LICENCIA SANITARIA PARA ESTABLECIMIENTOS DE INSUMOS PARA LA SALUD:**
- 2.1.1 Por alta de la Licencia Sanitaria:**
 - 2.1.1.1 Registro Federal de Contribuyentes.
 - 2.1.2 Por cambio de domicilio del establecimiento:**
 - 2.1.2.1 Original de la Licencia Sanitaria.
 - 2.1.3 Por modificación por fabricación de nuevas líneas de producción:**
 - 2.1.3.1 Original de la Licencia Sanitaria.
- 2.2 LICENCIA SANITARIA PARA SERVICIOS URBANOS DE FUMIGACIÓN, DESINFECCIÓN Y CONTROL DE PLAGAS.**
- 2.2.1 Por alta de la Licencia Sanitaria:**
 - 2.2.1.1 Exámen de colinesterasa en sangre del personal aplicador (original).
 - 2.2.1.2 Croquis del local, en donde se especifiquen las áreas con que cuenta para desarrollar las actividades propias del giro solicitado (original).
 - 2.2.1.3 Manual de seguridad sobre procedimientos de aplicación, que incluya las medidas de seguridad a tomar en cuenta para personal aplicador y usuario del servicio antes, durante y después de cada aplicación. Éste debe ser por tipo de producto empleado (original).
 - 2.2.1.4 Relación de plaguicidas que se pretenden utilizar detallando:
 - 2.2.1.4.1 Nombre comercial.
 - 2.2.1.4.2 Número de registro vigente ante la Comisión Intersecretarial para el Control del Proceso y Uso de Plaguicidas, Fertilizantes y Sustancias Tóxicas que se utilizan.
 - 2.2.1.4.3 Inventario del equipo (cantidad y características) de aplicación que se utilizará en los servicios que realiza la empresa.
 - 2.2.1.4.4 Relación de plagas que se pretenden controlar.
- 2.3 LICENCIA SANITARIA PARA ESTABLECIMIENTOS QUE FABRICAN SUSTANCIAS TÓXICAS O PELIGROSAS PARA LA SALUD.**
- 2.3.1 Por alta de la Licencia Sanitaria:**
 - 2.3.1.1 Plano general del establecimiento donde se indiquen las diferentes áreas, así como el croquis de localización de éstas.
 - 2.3.1.2 Programa de capacitación y difusión a los trabajadores.
 - 2.3.1.3 Hoja de datos de seguridad de las sustancias tóxicas o peligrosas que se manejan en el establecimiento.
 - 2.3.1.4 Programa de vigilancia a la salud de los trabajadores que manejan sustancias tóxicas o peligrosas.
 - 2.3.1.5 Lista de las medidas de seguridad que se aplican en el establecimiento.
 - 2.3.1.6 Lista del equipo para el control de contaminantes.
 - 2.3.1.7 Lista del equipo contra incendios.
 - 2.3.1.8 Lista de las construcciones especiales (sistemas de aspersión, detectores de humos, alarmas de detección de fugas, sistemas de captación de humos y vapores).
 - 2.3.1.9 Cédula de información técnica de establecimientos.
 - 2.3.1.10 Descripción del proceso industrial, con su diagrama de flujo.
 - 2.3.1.11 Características de maquinaria y equipo por línea de producción.
 - 2.3.1.12 Inventario de materias primas.
 - 2.3.1.12.1 Número de CAS.
 - 2.3.1.12.2 Nombre común.
 - 2.3.1.12.3 Capacidad y tipo de envase.
 - 2.3.1.12.4 Producción mensual

- 2.3.1.13 Productos:
 - 2.3.1.13.1 Nombre común.
 - 2.3.1.13.2 Tipo de envase y capacidad.
 - 2.3.1.13.3 Producción mensual.
- 2.3.1.14 Lista de los productos que requieren de registro único ante la Comisión Intersecretarial para el Control del Proceso y Uso de Plaguicidas, Fertilizantes y Sustancias Tóxicas:
 - 2.3.1.14.1 Nombre comercial.
 - 2.3.1.14.2 Nombre común.
 - 2.3.1.14.3 Número de registro.
 - 2.3.1.14.4 Fecha de expedición.
 - 2.3.1.14.5 Vencimiento.
- 2.3.1.15 Inventario de sustancias peligrosas que generan residuos industriales:
 - 2.3.1.15.1 Número de CAS.
 - 2.3.1.15.2 Origen y destino de la sustancia.
 - 2.3.1.15.3 Nombre común.
 - 2.3.1.15.4 Materia prima.
 - 2.3.1.15.5 Producto.
 - 2.3.1.15.6 Código CRETIB.
 - 2.3.1.15.7 Sólidos, líquidos, lodos y otros.
 - 2.3.1.15.8 Tratamiento.
 - 2.3.1.15.9 Disposición final.
- 2.3.1.16 Residuos Industriales:
 - 2.3.1.16.1 Describir las características de los residuos industriales.
 - 2.3.1.16.2 Cantidades, promedio diario.
 - 2.3.1.16.3 Describir los tratamientos para descarga o disposición final.
 - 2.3.1.16.4 Periodicidad de las descargas y disposiciones.
 - 2.3.1.16.5 Inventario del equipo de protección personal por área y proceso.
 - 2.3.1.16.6 Inventario del equipo de protección para el desarrollo de actividades especiales en las que se manejen productos de alta toxicidad y peligrosidad.

2.4 LICENCIA SANITARIA PARA ESTABLECIMIENTOS QUE FABRICAN, FORMULAN, MEZCLAN O ENVASAN PLAGUICIDAS Y NUTRIENTES VEGETALES.

- 2.4.1 **Por alta de la Licencia Sanitaria:**
 - 2.4.1.1 Plano general del establecimiento donde se indiquen las diferentes áreas, así como el croquis de localización de éstas.
 - 2.4.1.2 Programa de capacitación y difusión a los trabajadores.
 - 2.4.1.3 Hoja de datos de seguridad de las sustancias tóxicas o peligrosas que se manejan en el establecimiento.
 - 2.4.1.4 Programa de vigilancia a la salud de los trabajadores que manejan sustancias tóxicas o peligrosas.
 - 2.4.1.5 Lista de las medidas de seguridad que se aplican en el establecimiento.
 - 2.4.1.6 Lista del equipo para el control de contaminantes.
 - 2.4.1.7 Lista del equipo contra incendios.
 - 2.4.1.8 Lista de las construcciones especiales (sistemas de aspersión, detectores de humos, alarmas de detección de fugas, sistemas de captación de humos y vapores).
- 2.4.1.9 **Cédula de información técnica de establecimientos:**
 - 2.4.1.9.1 Descripción del proceso industrial, con su diagrama de flujo.
 - 2.4.1.9.2 Características de maquinaria y equipo por línea de producción.
 - 2.4.1.9.3 Inventario de materias primas:
 - 2.4.1.9.3.1 Número de CAS.
 - 2.4.1.9.3.2 Nombre común.
 - 2.4.1.9.3.3 Capacidad y tipo de envase.
 - 2.4.1.9.3.4 Producción mensual.
 - 2.4.1.9.4 Productos:
 - 2.4.1.9.4.1 Nombre común.
 - 2.4.1.9.4.2 Tipo de envase y capacidad.
 - 2.4.1.9.4.3 Producción mensual.
 - 2.4.1.9.4.4 Lista de los productos que requieren de registro único ante la Comisión Intersecretarial para el Control del Proceso y Uso de Plaguicidas, Fertilizantes y Sustancias Tóxicas:
 - 2.4.1.9.4.4.1 Nombre comercial.
 - 2.4.1.9.4.4.2 Nombre común.
 - 2.4.1.9.4.4.3 Número de registro.
 - 2.4.1.9.4.4.4 Fecha de expedición y vencimiento de registro.
 - 2.4.1.9.5 Inventario de sustancias peligrosas que generan residuos industriales:

- 2.4.1.9.5.1 Número de CAS.
 - 2.4.1.9.5.2 Origen y destino de la sustancia.
 - 2.4.1.9.5.3 Nombre común.
 - 2.4.1.9.5.4 Materia prima.
 - 2.4.1.9.5.5 Producto.
 - 2.4.1.9.5.6 Código CRETIB.
 - 2.4.1.9.5.7 Sólidos, líquidos, lodos y otros.
 - 2.4.1.9.5.8 Disposición final.
 - 2.4.1.9.6 Residuos Industriales:
 - 2.4.1.9.6.1 Describir las características de los residuos industriales.
 - 2.4.1.9.6.2 Cantidades, promedio diario.
 - 2.4.1.9.6.3 Describir los tratamientos para descarga o disposición final.
 - 2.4.1.9.6.4 Periodicidad de las descargas y disposiciones.
 - 2.4.1.9.7 Inventario del equipo de protección personal por área y proceso.
 - 2.4.1.9.8 Inventario del equipo de protección para el desarrollo de actividades especiales en las que se manejen productos de alta toxicidad y peligrosidad.
- 2.4.2 Por modificación a las Instalaciones cuando impliquen nuevos sistemas de seguridad:**
- 2.4.2.1 Planos y memorias descriptivas.
 - 2.4.2.2 Cédula de información técnica.
 - 2.4.2.3 Lista de las medidas de seguridad.
 - 2.4.2.4 Lista de equipo para el control de contaminantes.
 - 2.4.2.5 Lista de equipo contra incendio.
 - 2.4.2.6 Lista de construcciones especiales.
- 2.5 LICENCIA SANITARIA PARA ESTABLECIMIENTOS DE DIAGNÓSTICO MÉDICO CON RAYOS X (NOM-146-SSA1-1996).**
- 2.5.1 Por alta de la Licencia Sanitaria:**
- 2.5.1.1 Copia simple del Acta Constitutiva del establecimiento o del alta ante la SHCP (presentando original para cotejo).
 - 2.5.1.2 Copia simple del poder notarial del representante legal (presentando original para cotejo), en su caso.
 - 2.5.1.3 Memoria analítica de los blindajes y levantamiento de los niveles de radiación después de la instalación del equipo, con croquis de distribución de áreas del establecimiento y ubicación de los equipos dentro del mismo, avalada por un asesor especializado en seguridad radiológica.
 - 2.5.1.4 Cédula de la información técnica del establecimiento:
 - 2.5.1.4.1 Datos sanitarios:
 - 2.5.1.4.1.1 Código de identificación.
 - 2.5.1.4.2 Datos del personal ocupacionalmente expuesto:
 - 2.5.1.4.2.1 Nombre.
 - 2.5.1.4.2.2 Registro Federal de Contribuyentes.
 - 2.5.1.4.2.3 Puesto.
 - 2.5.1.4.2.4 Horario.
 - 2.5.1.4.2.5 Formación:
 - 2.5.1.4.2.5.1 Nivel académico.
 - 2.5.1.4.2.5.2 Área.
 - 2.5.1.4.2.6 Capacitación:
 - 2.5.1.4.2.6.1 Fecha del último curso.
 - 2.5.1.4.2.6.2 Institución.
 - 2.5.1.4.3 Equipos:
 - 2.5.1.4.3.1 Localización.
 - 2.5.1.4.3.2 Fecha de instalación.
 - 2.5.1.4.3.3 Marca.
 - 2.5.1.4.3.4 Corriente.
 - 2.5.1.4.3.5 Modelo del generador.
 - 2.5.1.4.3.6 Modelo del tubo de rayos X.
 - 2.5.1.4.3.7 Aplicación.
 - 2.5.1.4.3.8 Uso.
 - 2.5.1.4.3.9 Kilovoltaje máximo.
 - 2.5.1.4.3.10 Milliampereaje máximo.
 - 2.5.1.4.4 Sistema de revelado:
 - 2.5.1.4.4.1 Marca.
 - 2.5.1.4.4.2 Modelo.
 - 2.5.1.4.4.3 Número de serie.

- 2.5.1.4.5 Dispositivos para la protección radiológica de pacientes y de personal ocupacionalmente expuesto.
- 2.5.1.4.6 Manuales:
 - 2.5.1.4.6.1 Procedimientos técnicos.
 - 2.5.1.4.6.2 Protección y Seguridad Radiológica.

- 2.5.2 **Por modificación de aplicaciones (equipo) en establecimientos de diagnóstico médico con rayos X:**
 - 2.5.2.1 Memoria analítica actualizada y levantamiento de niveles de radiación después de la instalación del equipo avalada por un asesor especializado en seguridad radiológica con croquis de distribución de áreas del establecimiento y ubicación de los equipos dentro del mismo.

3. PARA LOS CASOS DE SOLICITUD DE REGISTRO.

3.1 SOLICITUD DE REGISTRO SANITARIO DE DISPOSITIVOS MÉDICOS.

3.1.1 Para productos de fabricación nacional y fabricados por otro establecimiento (Maquila):

- 3.1.1.1 Información técnica y científica para demostrar que el insumo reúne las características de seguridad y eficacia.
- 3.1.1.2 Proyecto de etiqueta en idioma español, en los términos de la Norma Oficial Mexicana correspondiente.
- 3.1.1.3 Instructivo, si procede, para su uso o manual de operación en idioma español.
- 3.1.1.4 Descripción general del proceso de fabricación que se lleva a cabo para obtener el producto.
- 3.1.1.5 Descripción de la estructura, materiales, parte y funciones, en su caso.
- 3.1.1.6 Constancia de buenas prácticas de fabricación.
- 3.1.1.7 Pruebas de laboratorio para verificar las especificaciones del insumo.
- 3.1.1.8 Referencias bibliográficas, en su caso.
- 3.1.1.9 Convenio de maquila.
- 3.1.1.10 Los demás que establezca la SS de las Normas Oficiales Mexicanas correspondientes.

3.1.2 Para productos de Importación:

- 3.1.2.1 Información técnica y científica para demostrar que el insumo reúne las características de seguridad y eficacia.
- 3.1.2.2 Proyecto de etiqueta en idioma español, en los términos de la Norma Oficial Mexicana correspondiente.
- 3.1.2.3 Instructivo, si procede, para su uso o manual de operación en idioma español.
- 3.1.2.4 Descripción general del proceso de fabricación que se lleva a cabo para obtener el producto.
- 3.1.2.5 Descripción de la estructura, materiales, parte y funciones, del dispositivo médico en su caso.
- 3.1.2.6 Pruebas de laboratorio para verificar las especificaciones del insumo.
- 3.1.2.7 Referencias bibliográficas.
- 3.1.2.8 Los demás que establezca la SS de las Normas Oficiales Mexicanas correspondientes.
- 3.1.2.9 **Además de los documentos anteriores deberán incluirse los siguientes:**
 - 3.1.2.9.1 Certificado de libre venta o equivalente, expedido por la autoridad sanitaria del país de origen.
 - 3.1.2.9.2 Carta de representación del fabricante, autenticada por el procedimiento legal que exista en el país de origen, en español o en otro idioma, con su respectiva traducción al español por perito traductor, si el producto no es fabricado por la casa matriz o fábrica o laboratorio que solicita el registro sanitario en México.
 - 3.1.2.9.3 Certificado de buenas prácticas de fabricación expedido por la autoridad sanitaria del país de origen.
 - 3.1.2.9.4 Copia del certificado de análisis emitido por la empresa que elabora el producto, en hoja membretada y debidamente firmado por el responsable de control de calidad.
 - 3.1.2.9.5 Copia del aviso de funcionamiento de establecimientos de insumos para la salud.
 - 3.1.2.9.6 Copia del responsable sanitario.

3.2. SOLICITUD DE MODIFICACIONES A LAS CONDICIONES DEL REGISTRO:

3.2.1 Para distribuidores del fabricante en el extranjero:

- 3.2.1.1 Información técnica, científica y jurídica (carta de representación del fabricante o actualización de la razón social del mismo, en su caso) que justifique la modificación.
- 3.2.1.2 Proyecto de etiqueta o contraetiqueta, instructivo de uso, en su caso, o manual de operación en idioma español.
- 3.2.1.3 Carta de representación autenticada del fabricante por el procedimiento legal que exista en el país de origen, en idioma español o en otro idioma, con su respectiva traducción, realizada por perito traductor.

- 3.2.2 Para insumos con presentación exclusiva para instituciones publicas de salud o de seguridad social:**
- 3.2.2.1 Información técnica, científica y jurídica que justifique la modificación.
 - 3.2.2.2 Proyecto de etiqueta o contraetiqueta, instructivo de uso, en su caso, o manual de operación en idioma español.
 - 3.2.2.3 Copia de la descripción y clave correspondiente en el Cuadro Básico del Sector Salud o en el Catálogo de Dispositivos Médicos.
- 3.2.3 Para fuentes de radiación:**
- 3.2.3.1 Información técnica, científica y jurídica que justifique la modificación.
 - 3.2.3.2 Proyecto de etiqueta o contraetiqueta, instructivo de uso, en su caso, o manual de operación en idioma español.
- 3.2.4 Por cesión de derechos:**
- 3.2.4.1 Información técnica, científica y jurídica que justifique la modificación.
 - 3.2.4.2 Proyecto(s) de etiqueta o contraetiqueta, instructivo de uso, en su caso, o manual de operación en idioma español.
 - 3.2.4.3 Además de los documentos anteriores deberán incluirse lo siguiente:
 - 3.2.4.3.1 Copia certificada del contrato donde conste la cesión firmado por ambas partes.
- 3.2.5 Por maquila:**
- 3.2.5.1 Información técnica, científica y jurídica que justifique su modificación.
 - 3.2.5.2 Proyecto(s) de etiqueta o contraetiqueta, instructivo de uso, en su caso, o manual de operación en idioma español.
- 3.2.6 Para modificaciones de tipo técnico:**
- 3.2.6.1 Información técnica, científica y jurídica que justifique su modificación.
 - 3.2.6.2 Proyecto(s) de etiqueta o contraetiqueta, instructivo de uso, en su caso, o manual de operación en idioma español.
- 3.2.7 Para todos los casos de modificación, además de los documentos anteriores deberán incluirse lo siguiente:**
- 3.2.7.1 Copia del aviso de funcionamiento de establecimientos de insumos para la salud.
 - 3.2.7.2 Copia del registro sanitario y las modificaciones en su caso, así como sus anexos correspondientes.

3.3 SOLICITUD DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS.

- 3.3.1 Para medicamentos alopáticos, vacunas y hemoderivados:**
- 3.3.1.1 La información técnica y científica que demuestre:
 - 3.3.1.1.1 La estabilidad del producto terminado conforme a las Normas Oficiales Mexicanas correspondientes a las normas del país de origen.
 - 3.3.1.1.2 La eficacia terapéutica y seguridad de acuerdo con la información científica publicada en revistas de prestigio y referencias bibliográficas, en caso de no haber, Estudios in-Vitro o clínicos que señale la Secretaría.
 - 3.3.1.1.3 La información para prescribir en sus versiones amplia y reducida.
 - 3.3.1.1.4 El proyecto de etiqueta para envases primario y/o secundario conforme a la Norma Oficial Mexicana correspondiente.
 - 3.3.1.2 La información técnica y científica que demuestre la identidad y pureza de sus componentes:
 - 3.3.1.2.1 Para las materias primas:
 - 3.3.1.2.1.1 Monografía de la materia prima y sus referencias bibliográficas
 - 3.3.1.2.1.2 Métodos de Control, su validación y referencias bibliográficas. Certificados de análisis realizados en el laboratorio, espectros o cromatogramas obtenidos.
 - 3.3.1.2.2 Del producto terminado:
 - 3.3.1.2.2.1 Monografía y sus referencias bibliográficas.
 - 3.3.1.2.2.2 Métodos de Control, su validación y referencias bibliográficas.
 - 3.3.1.2.2.3 Certificados de análisis realizados en el laboratorio, espectros o cromatogramas obtenidos.
 - 3.3.1.2.2.4 Copia de las órdenes de producción de los lotes utilizados para las pruebas de estabilidad.
 - 3.3.1.2.3 De los materiales de envase:
 - 3.3.1.2.3.1 Descripción y capacidad de los materiales de envase primario y secundario.
 - 3.3.1.2.3.2 Prueba de hermeticidad del producto terminado en el envase primario, resultados y referencia bibliográfica.
 - 3.3.1.3 Para medicamentos alopáticos, vacunas y hemoderivados de fabricación extranjera, además de lo anterior:
 - 3.3.1.3.1 Original del certificado de libre venta expedido por la autoridad sanitaria del país de origen.
 - 3.3.1.3.2 Original del certificado de buenas prácticas de fabricación expedida por la autoridad correspondiente del país de origen.

- 3.3.1.3.3 Original de la carta de representación autenticada por el procedimiento legal que exista en el país de origen, en español o en otro idioma, con su respectiva traducción al español realizada por perito traductor, cuando el laboratorio que lo fabrique en el extranjero no sea filial o casa matriz del laboratorio solicitante del registro sanitario.
- 3.3.2 **Para fórmulas para alimentación enteral especializada:**
 - 3.3.2.1 Descripción del producto.
 - 3.3.2.2 Fórmula cuali-cuantitativa (debe ir firmada por el responsable sanitario).
 - 3.3.2.3 Proyecto de etiqueta con leyendas precautorias y condiciones de manejo, conservación y almacenamiento.
 - 3.3.2.4 Instructivo de uso (en su caso).
 - 3.3.2.5 Pruebas de estabilidad.
 - 3.3.2.6 Original del certificado de análisis de materias primas y producto terminado, sus métodos de control y referencias bibliográficas.
 - 3.3.2.7 Especificaciones de producto terminado.
 - 3.3.2.8 Original del certificado de libre venta emitido por la autoridad sanitaria u organismo competente del país de origen, si el producto es de importación.
 - 3.3.2.9 Original de la carta de representación del producto, en su caso, autenticada por el procedimiento legal que exista en el país de origen, en español o en otro idioma, con su respectiva traducción al español realizada por perito traductor.
- 3.3.3 **Para biomedicamentos:**
 - 3.3.3.1 Monografía del biofármaco, composición y fórmula.
 - 3.3.3.2 Origen e historia del banco celular maestro, el gene, la construcción del sistema de expresión vector. Hospedero para la proteína de interés y la caracterización relevante del genotipo y fenotipo.
 - 3.3.3.3 Resumen del proceso de fabricación: cepa o línea celular, fermentación, separación y purificación.
 - 3.3.3.4 Métodos analíticos: físico, químicos y biológicos.
 - 3.3.3.5 La validación del proveedor de acuerdo con buenas prácticas de fabricación, que el producto cumple con las especificaciones predeterminadas.
 - 3.3.3.6 Monografía del medicamento: forma farmacéutica, especificaciones cualitativas y cuantitativas.
 - 3.3.3.7 Proceso de fabricación: formulación, llenado y acondicionamiento.
 - 3.3.3.8 Proyectos, en su caso, de etiqueta y del instructivo correspondiente, así como las especificaciones de los envases primario y secundario.
- 3.3.4 **Para productos herbolarios de fabricación nacional:**
 - 3.3.4.1 La información técnica y científica que demuestre la identidad y pureza de sus componentes de acuerdo con lo que establezcan las farmacopeas especiales, o en su defecto, las fuentes de información científica internacional:
 - 3.3.4.1.1 Descripción del envase primario y secundario.
 - 3.3.4.1.2 Método de identificación del principio o principios activos.
 - 3.3.4.2 La información técnica y científica que demuestre la estabilidad del producto terminado.
 - 3.3.4.2.1 Identificación taxonómica de las plantas utilizadas.
 - 3.3.4.3 Indicaciones terapéuticas.
 - 3.3.4.4 Proyectos de etiqueta.
 - 3.3.4.5 Instructivo para su uso (en su caso).
 - 3.3.4.6 Descripción del proceso de fabricación del medicamento por registrar.
 - 3.3.4.7 Información para prescribir en sus versiones amplia y reducida.
- 3.3.5 **Para productos herbolarios de fabricación extranjera, (además de lo anterior):**
 - 3.3.5.1 Copia del certificado de libre venta expedido por la autoridad competente del país de origen.
 - 3.3.5.2 Copia de la carta de representación del fabricante, autenticada por el procedimiento legal que exista en el país de origen, en español o en otro idioma, con su respectiva traducción al español por perito traductor, cuando el laboratorio que lo fabrique en el extranjero no sea filial o casa matriz del laboratorio solicitante del registro sanitario.
- 3.3.6 **Para productos homeopáticos de fabricación nacional:**
 - 3.3.6.1 **La información técnica y científica que demuestre:**
 - 3.3.6.1.1 La identidad y pureza de sus componentes de acuerdo con lo que establece la Farmacopea Homeopática de los Estados Unidos Mexicanos y sus suplementos o, en su defecto, las Farmacopeas Homeopáticas de otros países o fuentes de información científica internacional.
 - 3.3.6.1.2 La estabilidad del producto terminado conforme a la Norma Oficial Mexicana correspondiente.

- 3.3.6.2 **Indicaciones Terapéuticas.**
- 3.3.6.3 **Proyectos de etiqueta.**
- 3.3.6.4 **Patogénesis de principios activos.**
- 3.3.6.5 **Instructivo para su uso, en su caso.**
- 3.3.6.6 **Descripción del proceso de fabricación del medicamento.**
- 3.3.6.7 **Texto de la versión amplia y reducida de la información para prescribir en el caso de los medicamentos a lo que se refieren las fracciones I a IV del artículo 226 de la Ley General de Salud.**

- 3.3.7 **Para productos homeopáticos de fabricación extranjera (además de lo anterior):**
 - 3.3.7.1 Copia del certificado de libre venta expedido por la autoridad competente del país de origen.
 - 3.3.7.2 Copia de la Carta de Representación del fabricante, autenticada por el procedimiento legal que exista en el país de origen, en español o en otro idioma, con su respectiva traducción al español por perito traductor, cuando el laboratorio que lo fabrique en el extranjero no sea filial o casa matriz del laboratorio solicitante del registro sanitario.

- 3.3.8 **Para medicamentos vitamínicos de fabricación nacional:**
 - 3.3.8.1 Monografía del producto terminado con métodos de control cualitativo y cuantitativo de todos los componentes.
 - 3.3.8.2 Condiciones de manejo, conservación y almacenamiento.
 - 3.3.8.3 Descripción del envase primario y secundario y pruebas de toxicidad.
 - 3.3.8.4 Proyectos de etiqueta con leyendas precautorias.
 - 3.3.8.5 Instructivo de uso, en su caso.
 - 3.3.8.6 Pruebas de estabilidad, de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana.
 - 3.3.8.7 Copia del certificado de análisis de materia prima y producto terminado, que contenga las especificaciones físico químicas y microbiológicas.
 - 3.3.8.8 Información para prescribir en sus versiones amplia y reducida.

- 3.3.9 **Para medicamentos vitamínicos de fabricación extranjera (además de lo anterior):**
 - 3.3.9.1 Copia del certificado de libre venta o equivalente si el producto es de importación, emitido por la autoridad sanitaria u organismo competente del país de origen.
 - 3.3.9.2 Copia de la carta de representación del proveedor.

- 3.4 **SOLICITUD DE MODIFICACIONES A LAS CONDICIONES DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS:**
 - 3.4.1 **Para todas las modificaciones:**
 - 3.4.1.1 Proyectos de etiqueta conforme a la norma correspondiente.
 - 3.4.1.2 En su caso, proyectos de texto de las versiones amplia y reducida de la información para prescribir.
 - 3.4.2 **Además de los documentos anteriores, deberán incluirse los siguientes:**
 - 3.4.2.1 **Para modificaciones de nombre y/o domicilio del titular del registro o del maquilador nacional sin cambio en el proceso de producción:**
 - 3.4.2.1.1 Copia de los últimos marbetes autorizados.
 - 3.4.2.2 **Por modificación del nombre comercial del medicamento:**
 - 3.4.2.2.1 Copia de los últimos marbetes autorizados.
 - 3.4.2.3 **Para modificación de envase secundario:**
 - 3.4.2.3.1 Copia de los últimos marbetes autorizados.
 - 3.4.2.4 **Para modificaciones a los textos de la información para prescribir, en sus versiones amplia y reducida:**
 - 3.4.2.4.1 Copia de la última versión de la información para prescribir en sus versiones amplia y reducida autorizada.
 - 3.4.2.4.2 Información bibliográfica que fundamente la modificación propuesta.
 - 3.4.2.5 **Para modificación a las condiciones de venta y suministro al público:**
 - 3.4.2.5.1 Copia de los últimos marbetes autorizados.
 - 3.4.2.5.2 Justificación bibliográfica que avale el cambio solicitado.
 - 3.4.2.5.3 En su caso, certificado de libre venta del país de origen emitido por la autoridad sanitaria competente.
 - 3.4.2.6 **Por modificación a la presentación y contenido de los envases, incluyendo los del Cuadro Básico de Medicamentos:**
 - 3.4.2.6.1 Copia de los últimos marbetes autorizados.
 - 3.4.2.6.2 Justificación farmacológica del o los esquemas terapéuticos con el apoyo bibliográfico correspondiente.
 - 3.4.2.7 **Por revocación del registro a petición de parte:**
 - 3.4.2.7.1 No se requieren documentos anexos.

- 3.4.2.8 Para cambio de aditivos o excipientes sin cambio en la forma farmacéutica o principios activos:**
- 3.4.2.8.1 Pruebas de estabilidad de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente.
 - 3.4.2.8.2 Monografía de los aditivos y excipientes y sus referencias bibliográficas para cambios de dichos ingredientes.
- 3.4.2.8.3 Método de control y especificaciones de los fármacos y aditivos y producto terminado y su validación, firmado por el responsable sanitario del establecimiento.
- 3.4.2.8.4 Certificado de análisis.
- 3.4.2.8.5 Justificación técnica que avale el cambio solicitado.
- 3.4.2.9 Para cambios de envase primario:**
- 3.4.2.9.1 Pruebas de estabilidad de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente.
 - 3.4.2.9.2 Método de control y especificaciones de los fármacos y aditivos y producto terminado y su validación, firmado por el responsable sanitario del establecimiento.
 - 3.4.2.9.3 Justificación técnica por escrito que avale la necesidad o conveniencia de cambiar el envase primario.
- 3.4.2.10 Para modificación al plazo de caducidad:**
- 3.4.2.10.1 Pruebas de estabilidad de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente.
 - 3.4.2.10.2 Método de control y especificaciones de los fármacos y aditivos y producto terminado y su validación.
 - 3.4.2.10.3 Original del Certificado de análisis.
 - 3.4.2.10.4 Justificación técnica que avale el cambio solicitado.
- 3.4.2.11 Por cambio de fabricación nacional a extranjera:**
- 3.4.2.11.1 Copia de los últimos marbetes autorizados.
 - 3.4.2.11.2 Pruebas de estabilidad de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente.
 - 3.4.2.11.3 Método de control y especificaciones de los fármacos y aditivos y producto terminado y su validación, firmados por el responsable sanitario del establecimiento.
 - 3.4.2.11.4 Original del certificado de libre venta expedido por la autoridad competente del país de origen.
 - 3.4.2.11.5 Original del certificado de análisis emitido por el fabricante del medicamento en papel membretado y avalado por los responsables sanitarios de la empresa extranjera y nacional.
 - 3.4.2.11.6 Carta de representación del fabricante autenticada por el procedimiento legal que exista en el país de origen, en español o en otro idioma, con su respectiva traducción al español por perito traductor, cuando el laboratorio no sea filial o casa matriz del laboratorio que solicita la modificación del registro sanitario.
- 3.4.2.12 Para cambio de fabricación extranjera a nacional de medicamentos alopáticos:**
- 3.4.2.12.1 Información técnica y científica que demuestre:
 - 3.4.2.12.1.1 La identidad y pureza de sus componentes de acuerdo con lo que establece la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus suplementos.
 - 3.4.2.12.1.2 La estabilidad del producto terminado conforme a la Norma Oficial Mexicana correspondiente.
 - 3.4.2.12.1.3 La eficacia terapéutica y seguridad de acuerdo con la información científica que corresponda.
- 3.4.2.13 Para cambio de fabricación extranjera a nacional de medicamentos homeopáticos:**
- 3.4.2.13.1 La información técnica y científica que demuestre:
 - 3.4.2.13.2 La identidad y pureza de sus componentes de acuerdo con lo que establezca la Farmacopea Homeopática de los Estados Unidos Mexicanos y sus suplementos o, en su defecto, las Farmacopeas Homeopáticas de otros países o fuentes de información científica internacional.
 - 3.4.2.13.3 La estabilidad del producto terminado conforme a la Norma Oficial Mexicana correspondiente.
 - 3.4.2.13.4 Indicaciones terapéuticas.
 - 3.4.2.13.5 Patogénesis de principios activos.
 - 3.4.2.13.6 Instructivo para su uso.
 - 3.4.2.13.7 Descripción del proceso de fabricación del medicamento.
- 3.4.2.14 Para cambio de fabricación extranjera a nacional de medicamentos herbolarios:**
- 3.4.2.14.1 La información técnica y científica que demuestre:
 - 3.4.2.14.1.1 La identidad y pureza de sus componentes de acuerdo con lo que establezca las Farmacopeas Especiales o, en su defecto, las fuentes de información científica internacional.
 - 3.4.2.14.1.2 La estabilidad del producto terminado.
 - 3.4.2.14.1.3 La identificación taxonómica.
 - 3.4.2.14.2 Indicaciones terapéuticas.
 - 3.4.2.14.3 Instructivo para su uso.
 - 3.4.2.14.4 Descripción del proceso de fabricación del medicamento.
- 3.4.2.15 Para cambios en los procesos de fabricación:**
- 3.4.2.15.1 Copia de los últimos marbetes autorizados.
 - 3.4.2.15.2 Copia del aviso que avale el cambio de nombre y/o domicilio del titular del registro por cesión de derechos.

- 3.4.2.15.3 Pruebas de estabilidad de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente.
 - 3.4.2.15.4 Monografía de los fármacos y aditivos y sus referencias bibliográficas.
 - 3.4.2.15.5 Método de control y especificaciones de los fármacos y aditivos y producto terminado y su validación, firmado por el responsable sanitario del establecimiento.
 - 3.4.2.15.6 Copia del certificado de análisis.
 - 3.4.2.15.7 Copia del aviso de maquila de medicamentos.
- 3.4.2.16 Para cambio de la identificación terapéutica:**
- 3.4.2.16.1 Información científica o resultados finales de la investigación que demuestren la seguridad y eficacia terapéutica.
- 3.4.2.17 Para modificación a medicamentos genéricos intercambiables:**
- 3.4.2.17.1 Presentar las pruebas técnicas correspondientes, publicadas el 10 de marzo de 1998 en el D.O.F. por el Consejo de Salubridad General y la SSA.
- 3.4.2.18 Por cesión de derechos:**
- 3.4.2.18.1 Copia de la escritura pública donde conste la cesión.
 - 3.4.2.18.2 Copia del registro sanitario de cada uno de los productos.
 - 3.4.2.18.3 Copia de los proyectos de marbete autorizados de cada uno de los productos.
 - 3.4.2.18.4 Copia de las licencias sanitarias del cesionario y cedente.
- 4. PARA LOS CASOS DE CERTIFICADOS DE EXPORTACIÓN.**
- 4.1 CERTIFICADO DE BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN.**
- 4.1.1 Aviso de Funcionamiento o Licencia Sanitaria.
- 4.2 CERTIFICADO DE EXPORTACIÓN DE INSUMOS PARA LA SALUD.**
- 4.2.2 Número de registro sanitario, en su caso
 - 4.2.3 Carta de aceptación del importador final en papel membretado.
- 4.3 CERTIFICADO DE LIBRE VENTA DE INSUMOS PARA LA SALUD:**
- 4.3.1 Copia del registro sanitario y de la modificación correspondiente en su caso, así como de sus anexos.
 - 4.3.2 Fórmula, en su caso.
 - 4.3.3 Última orden de producción.
- 4.4 CERTIFICADO PARA EXPORTACIÓN DE LIBRE VENTA DE ALIMENTOS, BEBIDAS ALCOHÓLICAS, NO ALCOHÓLICAS, ETC.**
- 4.4.1 Etiquetas del producto a exportar cuando se presente la solicitud por primera vez, cuando ha transcurrido un año desde la última presentación, o cuando existan modificaciones a ésta. Si por las características del producto no es posible presentarla, se podrá presentar envase secundario que contenga las etiquetas, siempre y cuando éste no sea voluminoso, en cuyo caso se tendrá la opción de entregar fotografías, de 20 por 25 centímetros, del envase por todas sus caras.
- 4.5 CERTIFICADO PARA EXPORTACIÓN ANÁLISIS DE ALIMENTOS, BEBIDAS ALCOHÓLICAS, NO ALCOHÓLICAS, ETC.**
- 4.5.1 Resultados originales de laboratorio efectuados a los productos que se van a exportar.
- 4.6 CERTIFICADO PARA EXPORTACIÓN DE LIBRE VENTA, DE ANÁLISIS DE PRODUCTO Y DE CONFORMIDAD DE BUENAS PRÁCTICAS SANITARIAS.**
- 4.6.1 En la modalidad de libre venta:**
 - 4.6.1.1 Etiqueta original con la que se comercializa el producto.
 - 4.6.2 En la modalidad de análisis del producto:**
 - 4.6.2.1 Resultados de análisis efectuados por un laboratorio aprobado por la Secretaría de Salud (copia y original).
 - 4.6.3 En la modalidad de conformidad con las buenas practicas sanitarias:**
 - 4.6.3.1 No se requieren documentos anexos.
 - 4.6.4 En la modalidad de modificación de certificación de exportación:**
 - 4.6.4.1 Original del Certificado de exportación vigente.

- 4.7 **CERTIFICADO DE CUMPLIMIENTO CON LAS NORMAS OFICIALES MEXICANAS.**
Normas: NOM-010-SSA1-1993 y NOM-015/1-SCFI-SSA-1994.
- 4.7.1 Resultado(s) del (los) análisis de la(s) muestra(s) de (los) producto(s) que se pretende(n) certificar, previo a la importación, realizados por laboratorios aprobados por la SS (original).
- 4.8 **DICTAMEN SANITARIO DE EFECTIVIDAD BACTERIOLÓGICA DE EQUIPOS O SUSTANCIAS GERMICIDAS PARA POTABILIZACIÓN DE AGUA. TIPO DOMÉSTICO.**
- 4.8.1 Comprobante del pago de derechos por la fracción 195-k-3.
- 4.8.2 Paquete de información técnica del producto conteniendo: instructivo de uso u operación, hoja de seguridad del producto formulado o de las sustancias que formen parte del equipo, así como las características de dicho equipo.
- 4.8.3 Informe de pruebas de eficiencia bactericida o germicida del producto, realizadas en el Laboratorio Nacional de Salud Pública, en laboratorios acreditarlos o por terceros autorizados.
- 4.8.4 Etiqueta comercial del producto.
5. **PARA LOS CASOS DE SOLICITUD DE VISITA SANITARIA.**
- 5.1 Visita Sanitaria de Verificación:
- 5.1.1 No se requieren documentos anexos.
6. **PARA LOS CASOS DE SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN.**
- 6.1 **SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE TERCEROS.**
- 6.1.1 Documentos que demuestren la capacidad técnica, material, humana y financiera, así como las instalaciones, equipo y tecnología para llevar a cabo las pruebas, estudios, verificaciones y demás actividades necesarias para emitir los dictámenes (original).
- 6.1.2 Procedimientos que muestren que el solicitante cuenta con procedimientos normalizados de operaciones que garanticen la calidad en el desempeño de sus funciones (original).
- 6.1.3 Propuestas de actividades a dictaminar (original).
- 6.1.4 Descripción de los servicios que pretende prestar y los procedimientos a utilizar (original).
- 6.2 **SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN DE MEDICAMENTOS.**
- 6.2.1 **Para todos los casos:**
- 6.2.1.1 Protocolo de investigación que deberá contener un análisis objetivo y completo de los riesgos involucrados comparados con los riesgos de los métodos de diagnóstico y tratamiento establecidos y la expectativa de las condiciones de vida del sujeto con y sin el procedimiento o tratamiento propuesto.
- 6.2.1.2 Carta de aceptación del titular de la institución donde se efectuará la investigación.
- 6.2.1.3 Dictamen favorable de las comisiones de investigación, ética y, en su caso, de bioseguridad.
- 6.2.1.4 Descripción de los recursos disponibles, incluyendo áreas, equipo y servicios auxiliares de laboratorio y gabinetes.
- 6.2.1.5 Descripción de los recursos disponibles para el manejo de urgencias médicas.
- 6.2.1.6 Historial profesional del investigador principal, que incluya su preparación académica, producción científica representativa y práctica clínica o experiencia en el área de investigación propuesta.
- 6.2.1.7 Preparación académica y experiencia del personal médico, paramédico y otros expertos que participarán en las actividades de la investigación.
- 6.2.1.8 Carta de consentimiento informado del paciente.
- 6.2.1.9 Carta de confidencialidad de los investigadores.
- 6.2.1.10 Cronograma del estudio.
- 6.2.2 **Además de los documentos anteriores deberán incluirse los siguientes:**
- 6.2.2.1 **Para el empleo en seres humanos de medicamentos de investigación durante su valoración a través de las fases I a IV de investigación farmacológica clínica:**
- 6.2.2.1.1 La información farmacológica básica y preclínica del medicamento.
- 6.2.2.1.2 La información previamente obtenida sobre farmacología clínica, en caso de las fases II, III y IV y pruebas de bio-disponibilidad cuando se requieran.
- 6.2.2.2 **Para la investigación de otros nuevos recursos:**
- 6.2.2.2.1 Los fundamentos científicos, información sobre la experimentación previa realizada en animales, en laboratorio.
- 6.2.2.2.2 Estudios previos de investigación clínica, cuando los hubiere.
- 6.2.3 **Los demás que señalen las Normas Oficiales Mexicanas que al efecto emita la Secretaría de Salud.**

- 6.3 SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE CLAVE ALFANUMÉRICA DE REMEDIOS HERBOLARIOS.**
- 6.3.1 Certificado de análisis de producto terminado de aspectos organolépticos, físicos y microbiológicos y ausencia de residuos tóxicos.
 - 6.3.2 Descripción del proceso de fabricación,
 - 6.3.3 Certificado de autenticación taxonómica por cada componente o el documento en el que conste la información sobre la identidad de los componentes.
 - 6.3.4 Denominación científica y popular de la (s) planta (s) empleadas.
 - 6.3.5 Indicaciones y tiempo para su uso.
 - 6.3.6 Proyectos de marbete o etiqueta.
 - 6.3.7 Formula cuali-cuantitativa de los componentes y aditivos (deberá ir firmada por el responsable sanitario).
- 6.3.8 En caso de que el producto sea de fabricación extranjera, además de lo anterior se deberá incluir:**
- 6.3.8.1 Original (para cotejo) y copia del certificado de libre venta expedido por la autoridad sanitaria del país de origen.
 - 6.3.8.2 Original (para cotejo) y copia del certificado de análisis emitido por la empresa que fabrica el remedio herbolario, con el membrete de su razón social y avalado por los químicos responsables de la empresa extranjera y nacional.
 - 6.3.8.3 Original (para cotejo) y copia del Certificado de buenas prácticas de fabricación.
 - 6.3.8.4 Carta de representación (si el producto es fabricado por la casa matriz o filial del laboratorio solicitante en México, no se requerirá de la carta de representación).
 - 6.3.8.5 Proyectos de etiqueta en español y de contra-etiqueta, en su caso.

GLOSARIO

Biofase. Compartimiento farmacocinético en donde se ubican los tejidos efectores o los receptores.

Biotecnología. Este término se emplea a menudo como sinónimo de ingeniería genética, aún cuando en sentido estricto la biotecnología incluye diversas actividades de las que sólo algunas forman parte de la ingeniería genética.

Citocromo P450. Pigmento citocrómico así llamado por la longitud de absorción máxima de su forma reducida.

Compartimiento. Unidad homogénea hipotética no es fisiológica.

Equivalencia. Concepto que se emplea para comparar entre sí a diferentes productos medicamentosos.

Farmacoterapia. La ciencia y aplicación de los medicamentos a la prevención y tratamiento de las enfermedades.

Microconstantes. Estas son constantes que son parte de la constante híbrida son por ejemplo; k_{12} , k_{21} , k_{13} .

Modelo. Es una representación ideal de una parte o la totalidad de un sistema o proceso.

Modelo farmacocinético. Expresión matemática que describe el curso temporal de la concentración o cantidad del fármaco o de su(s) metabolito(s) en parte o en la totalidad del organismo.

Profármaco. Principio activo que sin poseer la actividad farmacológica deseada, la adquiere después de la administración del medicamento al organismo.

Química de combinaciones. Procedimiento para la producción masiva, rápida y a bajo costo de un número casi ilimitado de compuestos, a partir de una molécula que funciona como patrón, empleando diferentes tipos de reacciones.

Radioactivo. Dícese de los cuerpos dotados de radioactividad.

Radioinmunoanálisis. Método de análisis competitivo basado en la reacción de dos antígenos iguales (uno de ellos marcado con radioisótopo) con su anticuerpo.

Radioisótopo. Isótopo radioactivo de un elemento, producido artificialmente por bombardeo con partículas atómicas de elevada energía, cargadas positivamente o con neutrones. Se emplean como marcadores o trazadores.

Sistema. Entendiéndose por sistema un conjunto de órganos y tejidos que cooperan al desarrollo de una misma función.