



TEMA I

“Bases Científicas para el desarrollo y utilización de un nuevo medicamento”

FARMACOLOGIA GENERAL

DR. ADOLFO PEÑA VELAZQUEZ

SUMARIO

Desarrollo y evaluaciones de un nuevo medicamento.

Farmacología preclínica y clínica.

Concepto de Ensayo Clínico Controlado(ECC).


Fases del Ensayo Clínico.

Etapa de postcomercialización.

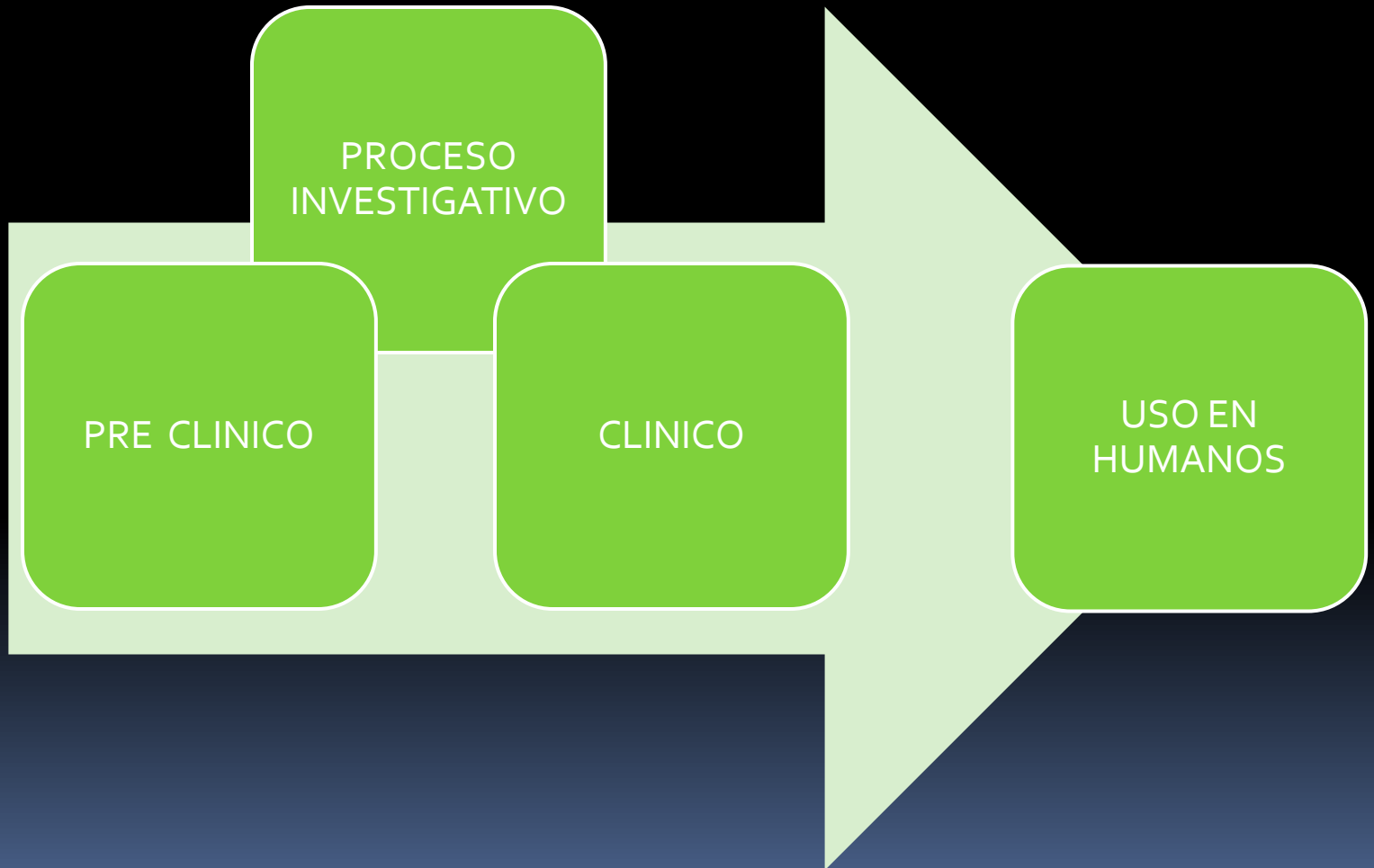


OBJETIVO

Aplicar los principios y métodos para el estudio y posterior utilización de un medicamento.



INVESTIGACIÓN FARMACOLÓGICA



INVESTIGACIÓN FARMACOLÓGICA

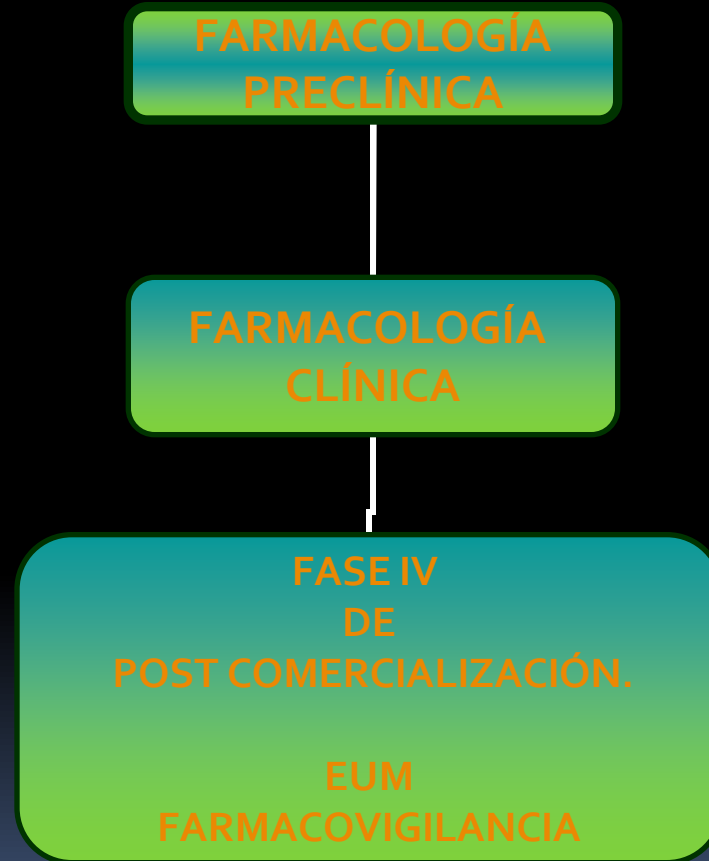
PRE CLINICA

- Aporta información necesaria antes del empleo en seres humanos

CLINICA

- Verifica si las acciones obtenidas son extrapolables

INVESTIGACIÓN FARMACOLÓGICA



Proceso investigativo del medicamento



Farmacología
Preclínica

Farmacología
Clínica

Uso en
humanos

- Tamizaje

- Bioensayo

- Toxicología

- Estudios observacionales

- Ensayo clínico controlado

- Toxicología

En animales de
experimentación

En humanos


Proceso investigativo del medicamento

Farmacología Preclínica



Farmacología Clínica





INVESTIGACION FARMACOLOGICA

FASE

PRE CLINICA

Farmacología Preclínica

FARMACOLOGÍA PRECLÍNICA

MODELOS EXPERIMENTALES

TAMIZAJE

Dirigido

A Ciegas

BIOENSAYO

Pendiente

Eficacia

Potencia

Variabilidad
biológica



FASE PRE CLINICA

Alcanza sus propósitos mediante los
MODELOS EXPERIMENTALES

¿Qué son los Modelos Experimentales?

Técnicas y procedimientos utilizados en la
caracterización preclínica de una sustancia.



MODELOS EXPERIMENTALES

TAMIZAJE

BIOENSAYO

TAMIZAJE

Metodología de investigación utilizada en Farmacología Preclínica mediante la cual se encuentran sustancias que posean determinadas acciones farmacológicas.

TAMIZAJE

TAMIZAJE

• DIRIGIDO

TAMIZAJE

• A CIEGAS

TAMIZAJE DIRIGIDO

Técnicas capaces de detectar **diferentes pero específicas acciones** farmacológicas de uno o varios compuestos .

Ej: Medir la T.A. para evaluar efecto antihipertensivo.

TAMIZAJE A CIEGAS

Técnicas capaces de detectar **cualquier actividad biológica** presente en cualquier compuesto nuevo y orientar hacia cual tipo de acción debe dirigirse su estudio posterior.



BIOENSAYO

Cualquier investigación realizada utilizando algún sistema biológico.

Permite valorar el **efecto** y la **potencia** de una sustancia, con el objetivo de garantizar la uniformidad de los efectos que se deben obtener con su administración.

Técnica cuantitativa



BIOENSAYO

Actividad farmacológica de un compuesto



CURVA DOSIS – RESPUESTA



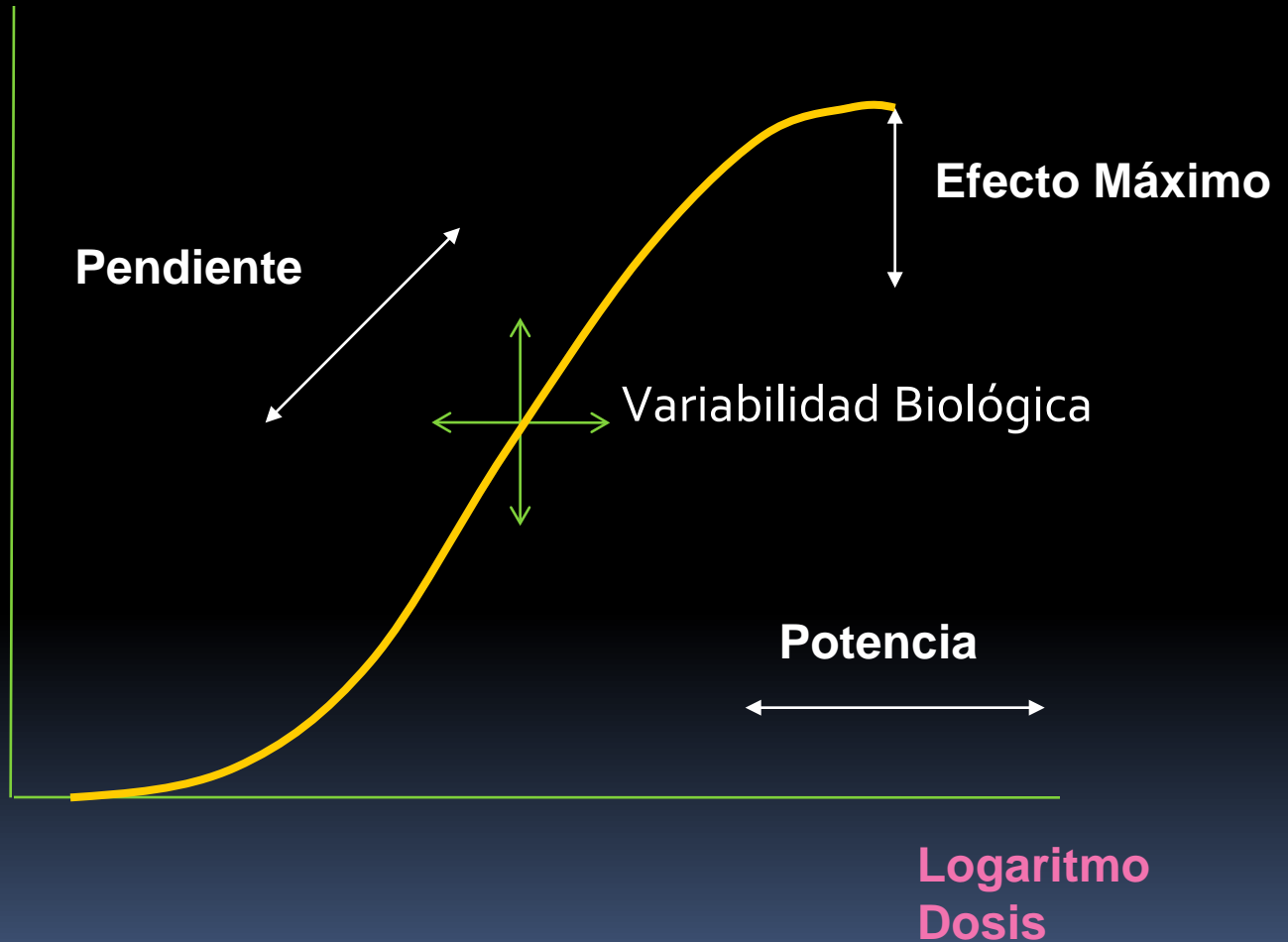
Cuantificar o estimar el efecto de una dosis



Magnitud de la actividad del compuesto

Bioensayo

Magnitud de
respuesta



VARIABLES DE LA CURVA D-R

- PENDIENTE
- POTENCIA
- EFICACIA
- VARIABILIDAD BIOLÓGICA



PENDIENTE

Caracteriza la unión del medicamento al receptor.

Los compuestos con una marcada pendiente reflejan que deben unirse a la mayoría de los receptores para producir la respuesta.

Generalmente tienen un estrecho margen de seguridad.



POTENCIA

- Dosis requerida de un medicamento para producir un efecto determinado.
- El medicamento más potente es aquel que a menor dosis produce igual o mayor efecto.

Ejemplo:

- Clonidina = alfa metil dopa
(6 mg) (1500 mg)

EFICACIA

- Capacidad del compuesto de producir el efecto máximo (meseta de la Curva dosis-respuesta).
- Un medicamento es más eficaz cuanto mayor sea la magnitud del efecto que produce, independientemente de la dosis que necesite para lograrlo.

Ejemplo:

Morfina-----alivia dolor de cualquier intensidad y localización

A.S.A.-----alivia solo dolor ligero a moderado

(La Morfina es mas eficaz en su acción analgésica)



EFICACIA

LA EFICACIA MÁXIMA
ESTÁ LIMITADA POR
LA APARICIÓN DE
EFECTOS
INDESEABLES.

VARIABILIDAD BIOLÓGICA

- Aparición de diferencias en la magnitud de una respuesta farmacológica al aplicar iguales dosis de un medicamento en individuos diferentes de una misma población.

VARIABILIDAD

BIOLÓGICA

- **Interindividual**

Diferentes magnitudes de respuesta entre individuos de una misma población al aplicar iguales dosis

Intraindividual

Diferentes magnitudes de respuesta en un mismo individuo en momentos diferentes, aplicando la misma dosis

CURVAS DOSIS-RESPUESTA

- A partir de las curvas dosis-respuesta se pueden identificar una serie de dosis que son fundamentales para determinar las dosis terapéuticas.

DOSIS EN CURVAS DOSIS-RESP.

- DE (Dosis efectiva): Produce una magnitud cualquiera del efecto considerado en la curva dosis-respuesta.
- DE₅₀ (Dosis efectiva media): Produce el efecto en cuestión en la mitad de la población estudiada.
- DL (Dosis letal) : El efecto predeterminado es la muerte.
- DL₅₀ (Dosis letal media) : Mata a la mitad de la población estudiada.

DOSIS EN CURVAS DOSIS-RESP.

- Dosis terapéutica: Dosis efectiva cuando el efecto logrado es el terapéutico.
- Dosis umbral : Dosis mínima que produce el efecto estudiado.
- Dosis máxima: Mayor dosis que puede ser tolerada sin aparición de efectos tóxicos.
- Eficacia : Efecto terapéutico máximo que es capaz de producir una droga.

MARGEN DE SEGURIDAD

- Relación que existe entre la dosis que produce un efecto deseado y la que produce efecto indeseable.
- Experimentalmente se calcula por el Índice Terapéutico.

$$I.T. = \frac{DL_{50}}{DE_{50}}$$

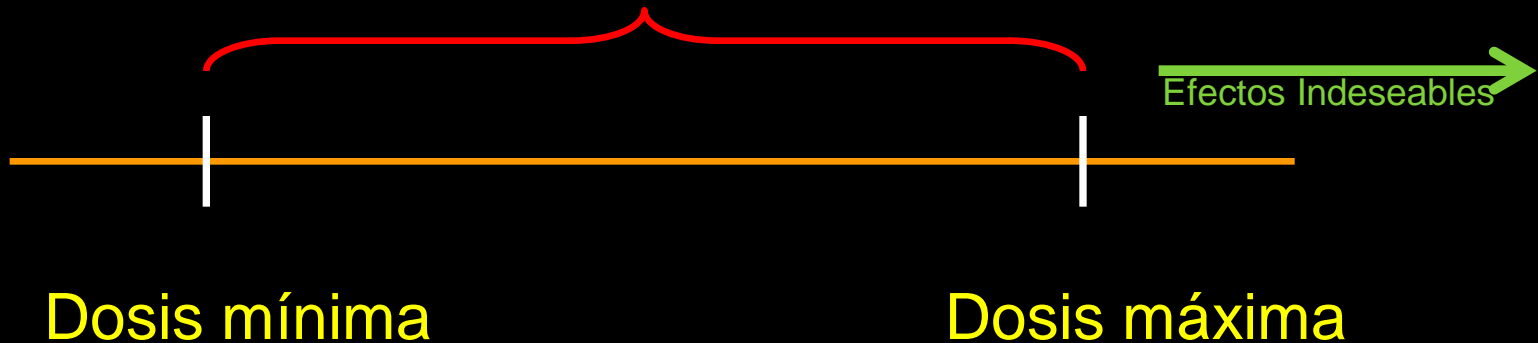
A mayor I.T. mayor Seguridad

- (Mayor de 10 es segura)

MARGEN DE SEGURIDAD

	<u>FARMACO A</u>	<u>FARMACO B</u>
Dosis tóxica	300 mg	100 mg
Dosis Terapéutica	50 mg	50 mg

MARGEN DE SEGURIDAD



Indice terapéutico

$$IT = \frac{DL_{50}}{DE_{50}}$$

+ segura > 10

ENSAYOS TOXICOLÓGICOS

- 1. **AGUDOS**

Determinar la mortalidad a corto plazo por la sustancia en cuestión mediante el cálculo de la DL₅₀.

Administración única o repetida de varios niveles de dosis.
24-48 horas hasta 7 días.

- 2- **SUBAGUDOS**

De 1-3 meses. Administración oral generalmente.

- 3- **CRÓNICOS :**

De 6 meses a 2-3 años.

Efecto tóxico acumulativo de la sustancia.

Alteraciones funcionales o histopatológicas.

Estudios especiales

- Ensayos reproductivos (Teratogénicos, Mutagénesis, Estudios de carcinogénesis)
- Estudios de interacción

Estudios de interacción

Aumento de su potencia por asociación a otras droga

Sinergismo- $A + B = AB$ (ASA + fenacetina)

Potenciación- $A + B < AB$ (sulfametoxazol + trimetoprim)

Supersensibilidad - (cocaina aumenta la respuesta a adrenérgicos)

Disminución de su potencia por asociación a otras drogas

Antagonismo- (Histamina - Cimetidina)

Taquifilaxia - (Efedrina)

Tolerancia- (Meprobamato)

ENSAYOS ESPECIALES

- **Acción Teratogénica:** Capacidad de una droga para inducir anomalías en el desarrollo del feto lo cual se traduce en su muerte o en malformaciones congénitas si llega a ser viable.
- **Acción Cancerígena:** Capacidad de una droga para inducir el cáncer. Ejemplo: Dietlestilbestrol y cáncer de mama.
- **Acción Mutagénica :** Capacidad de una droga de alterar el material genético induciendo mutaciones lo cual puede resultar en cáncer o en defectos de la descendencia.

En ambas etapas de la Farmacología Preclínica y Clínica se realizan

Estudios toxicológicos



Estudios especiales

Margen de seguridad

Proceso investigativo del medicamento



Farmacología
Preclínica

Farmacología
Clínica

Uso en
humanos

- Tamizaje

- Bioensayo

- Toxicología

En animales de
experimentación

- Estudios observacionales

- Ensayo clínico controlado

- Toxicología

En humanos