

PRÁCTICAS DE BIOFARMACIA Y FARMACOCINÉTICA

José Doménech Berrozpe
Jacinto Lauroba Viladrosa
Ana C. Calpena Campmany
Helena Colom Codina
Elvira Escribano Ferrer
Concepció Peraire Guitart
Antoni Boix Montañés
Ignacio Díez Martín

Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica
Unitat de Biofarmàcia i Farmacocinètica
Facultat de Farmàcia



PRÁCTICAS DE BIOFARMACIA Y FARMACOCINÉTICA

José Doménech Berrozpe
Jacinto Lauroba Viladrosa
Ana C. Calpena Campmany
Helena Colom Codina
Elvira Escribano Ferrer
Concepció Peraire Guitart
Antoni Boix Montañés
Ignacio Díez Martín

Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica
Unitat de Biofarmàcia i Farmacocinètica
Facultat de Farmàcia

Publicacions i Edicions



UNIVERSITAT DE BARCELONA





**FACULTAT DE
FARMÀCIA**

PRÀCTICAS DE BIOFARMACIA Y FARMACOCINÉTICA

José Doménech Berrozpe

Jacinto Lauroba Viladrosa

Ana C. Calpena Campmany

Helena Colom Codina

Elvira Escribano Ferrer

Concepció Peraire Guitart

Antoni Boix Montañés

Ignacio Díez Martín

Alumno:

Curso académico:

Grupo de prácticas:

ÍNDICE

PRÓLOGO	7
INTRODUCCIÓN	9
 PRÁCTICA 1. Estudio farmacocinético del rojo fenol mediante la utilización de un modelo físico representativo de una administración intravenosa (bolus).	11
1. Objetivo	11
2. Bases teóricas	11
3. Material y método	15
4. Resultados	17
 PRÁCTICA 2. Estudio farmacocinético del rojo fenol mediante la utilización de un modelo físico representativo de una administración por infusión intravenosa.	25
1. Objetivo	25
2. Bases teóricas	25
3. Material y método	29
4. Resultados	31
 PRÁCTICA 3. Estudio farmacocinético del rojo de fenol mediante la utilización de un modelo físico representativo de una administración extravasal.	37
1. Objetivo	37
2. Bases teóricas	37
3. Material y método	42
4. Resultados	44
 PRÁCTICA 4. Estudio de velocidad de disolución del ibuprofeno formulado en comprimidos	51
1. Introducción y objetivo	51
2. Material y método	51
3. Resultados	53
 PRÁCTICA 5. Estudio de la velocidad de difusión del rojo fenol a partir de una solución al 0.2 % (P/v)	63
1. Introducción y objetivo	63
2. Material y método	63
3. Resultados	65
 CONTROL DE ASISTENCIA	75

El rendimiento terapéutico de un fármaco, tras su administración al organismo no depende únicamente de su actividad farmacológica dado que la respuesta esperada también estará en función de la cantidad y de la velocidad en que el fármaco acceda al lugar de acción o biofase. Por este motivo, en general, las respuestas terapéuticas están más relacionadas con la cantidad y velocidad con que el fármaco accede a la circulación sistémica que con la dosis administrada. La Biofarmacia y Farmacocinética constituyen las disciplinas que permiten estudiar la mejor forma de dosificación de un fármaco y seguir el tránsito del mismo a través del organismo consecutivamente a la administración de una determinada dosis y, dar respuesta a la pregunta: ¿qué le ocurre al fármaco después de ingresar en el organismo? Para cuantificar el tránsito del fármaco a través del organismo y contestar la pregunta planteada, el alumno adquiere información a través de las clases teóricas que se imparten en la asignatura troncal de Biofarmacia y Farmacocinética. Sin embargo, el máximo aprovechamiento de los conceptos y metodologías que se estudian culmina cuando éstos se llevan a la práctica. Dentro del contexto académico de la asignatura, las limitaciones propias del plan de estudios traducidos en el mínimo de créditos disponible, sólo permite llevar a cabo las prácticas seleccionadas que contiene este texto docente. Estas prácticas soslayan el animal de experimentación de acuerdo con las directrices actuales que regulan trabajar con animales. La puesta a punto de los modelos simulados han sido el resultado del esfuerzo del Dr. Joaquim Moreno Dalmau, y de la colaboración del resto del profesorado de la Unidad de Biofarmacia y Farmacocinética, incluyendo aquellos compañeros que actualmente no están en la Unidad, concretamente el Dr. Rosendo Obach Vidal y Dña. Montserrat García Rovira. A todos ellos, desde este prólogo les agradecemos su esfuerzo y colaboración.

Finalmente, estas prácticas permiten al alumno acercarse a la realidad de la utilización de la Biofarmacia y Farmacocinética en el campo profesional.

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica
Unidad de Biofarmacia y Farmacocinética

PRÁCTICA 1. Estudio farmacocinético del rojo fenol mediante la utilización de un modelo físico representativo de una administración intravenosa (bolus)

1. Objetivo

El objetivo de esta práctica consiste en obtener un tabulado experimental que relacione concentraciones de rojo de fenol frente al tiempo a partir de un modelo físico que pretende representar al organismo. Mediante la utilización de este modelo se hallarán concentraciones de fármaco representativas de las curvas de niveles plasmáticos que se obtendrían en un organismo vivo tras la administración intravenosa del fármaco.

2. Bases teóricas

A) Modelo farmacocinético

El modelo farmacocinético que se estudia en la presente práctica se representa de acuerdo con el siguiente esquema:

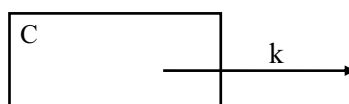


Figura 1

Se trata del modelo monocompartimental abierto, eliminación de primer orden y administración intravenosa (bolus). Este modelo considera al organismo como un solo compartimiento, distribución del fármaco instantánea y eliminación de acuerdo con un proceso exponencial de primer orden.

La velocidad de eliminación, en este modelo, se expresa de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\frac{dQ}{dt} = -k \cdot Q \quad (\text{Ec. 1})$$

en la que:

dQ/dt : es la velocidad del proceso

k : es la constante de velocidad del mismo, expresada en tiempo recíproco

Q : es la cantidad de fármaco remanente en organismo a cada tiempo considerado.

Integrando esta ecuación se obtiene la siguiente expresión exponencial:

$$Q = Q_0 \cdot e^{-k \cdot t} \quad (\text{Ec. 2})$$

siendo Q_0 la cantidad de fármaco a tiempo 0, es decir la dosis.

La ecuación anterior expresada como concentración en función del tiempo es:

$$C = \frac{D}{V} \cdot e^{-k \cdot t} \quad (\text{Ec. 3}) \quad \text{siendo} \quad \frac{D}{V} = C_0 \quad ; \quad \text{luego,} \quad C = C_0 \cdot e^{-k \cdot t} \quad (\text{Ec. 4})$$

en la que C_0 equivale a la concentración de fármaco en organismo a tiempo cero. De acuerdo con las bases que rigen los procesos de orden uno la ecuación exponencial anterior puede linealizarse siendo la ecuación representativa de la recta:

$$\ln C = -k \cdot t + \ln C_0 \quad (\text{Ec. 5})$$

A partir de los resultados experimentales concentración / tiempo, mediante la aplicación de la ecuación 5 se estiman los parámetros y constantes representativos del tránsito de fármaco a partir del compartimiento considerado. Por otra parte, las constantes y parámetros calculados se utilizan para proceder al ajustado por regresión no lineal simple de la ecuación 2 a los resultados experimentales.

En los emuntorios, en función del tiempo se recoge la dosis administrada, en forma de fármaco inalterado y/o metabolitos. Obviamente, en función del tiempo, la cantidad de fármaco y/o metabolitos aumenta hasta que se elimina la totalidad de la dosis. La ecuación representativa de este proceso equivale a una ecuación acumulativa cuya expresión matemática es:

$$Q = Q_{\infty} \cdot (1 - e^{-k \cdot t}) \quad (\text{Ec. 6})$$

en la que:

Q_{∞} : es la cantidad máxima de fármaco y/o metabolitos eliminada

Q : la cantidad de fármaco y/o metabolitos eliminada a un tiempo t

k : la constante de primer orden que rige el proceso

B) Modelo físico

El modelo físico que se utiliza en la presente práctica puede representarse de acuerdo con el siguiente esquema:

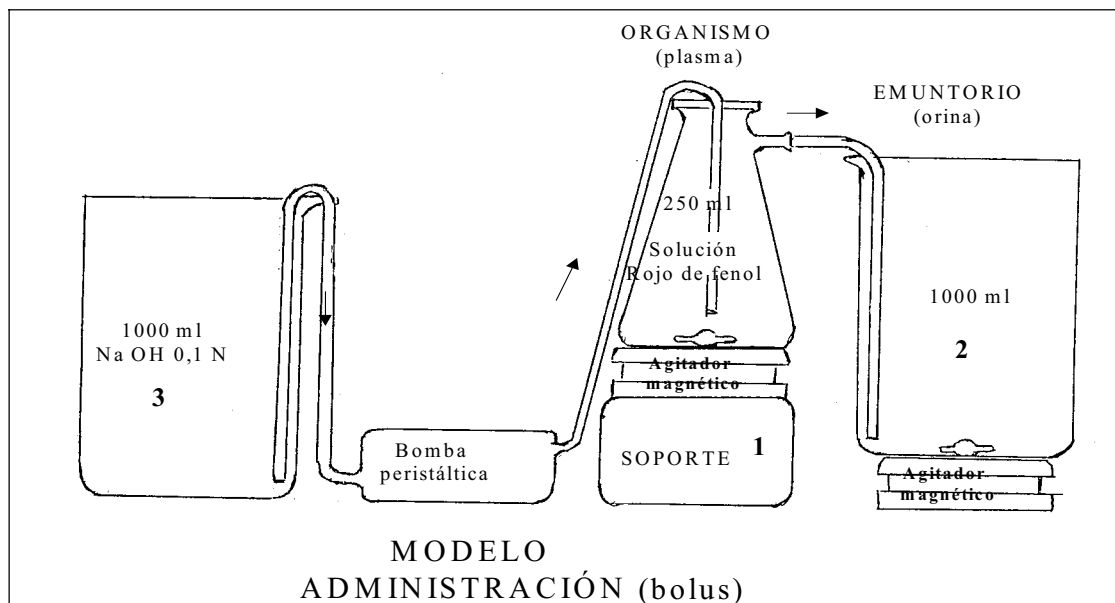


Figura 2

El recipiente 1, representa al organismo, y mediante la agitación continua se pretende simular la circulación sistémica, es decir, el proceso de distribución instantáneo del fármaco en el organismo (modelo monocompartimental), tras su administración intravenosa (bolus).

El recipiente 3, contiene solución acuosa que, mediante una bomba peristáltica situada entre ambos accede a velocidad constante al recipiente 1.

El recipiente 2, inicialmente vacío, se utiliza para recoger el volumen de líquido que fluye del recipiente 1, y representa los emuntorios.

Fundamento matemático

Considérese el recipiente 1 totalmente lleno de una solución de fármaco a una concentración conocida (C_0). La concentración inicial, C_0 , en el compartimento 1 corresponde a la cantidad de fármaco Q_0 , dividida por el volumen del recipiente, V . Se hace penetrar en el recipiente un disolvente, procedente de una bomba de infusión de acuerdo con un flujo constante, θ , con lo que se diluye continuamente la solución de fármaco, al tiempo que ésta se ve obligada a salir del recipiente a una velocidad constante, equivalente al flujo θ , debido a que el recipiente contiene un volumen fijo. La variación de la cantidad de medicamento en el recipiente en un instante es igual a la cantidad de medicamento que entra menos la cantidad que sale. La cantidad de medicamento que entra es nula, puesto que en el recipiente penetra únicamente disolvente; la cantidad de medicamento que sale, viene dada por el producto del volumen de líquido que sale por unidad de tiempo (flujo) por la concentración de fármaco en dicho líquido en cada instante considerado. Puede escribirse por tanto:

$$\frac{dQ}{dt} = -C \cdot \theta \quad (\text{Ec. 7})$$

en la que,

$\frac{dQ}{dt}$: es la variación de la cantidad de fármaco en cada unidad de tiempo

C: es la concentración de fármaco en el recipiente al tiempo considerado

θ : es el flujo de líquido que entra y que, asimismo, sale del recipiente.

La concentración de fármaco en el recipiente 1, en un instante dado viene dado por el cociente entre la cantidad de fármaco contenida en el recipiente en este instante y el volumen del recipiente, es decir:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{dQ/dt}{V} \quad (\text{Ec. 8})$$

Sustituyendo en la ecuación 8 el valor de dQ/dt , obtenido en la ecuación 7, puede escribirse:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{C \cdot \theta}{V} \quad (\text{Ec. 9})$$

Teniendo en cuenta que la constante de salida de fármaco del recipiente 1 representativa de un proceso de primer orden, k , es igual a θ/V , la ecuación 9 toma la siguiente expresión:

$$\frac{dC}{dt} = -k \cdot C \quad (\text{Ec. 10})$$

La ecuación 10 es idéntica a la ecuación 1, por lo que el modelo expuesto es representativo de la eliminación de un fármaco de acuerdo con un proceso de primer orden, por lo que el modelo físico utilizado equivale al modelo farmacocinético monocompartimental tras la administración del fármaco por vía intravenosa (bolus).

La cantidad de fármaco recogida en el recipiente 2, que representa los emuntorios, en función del tiempo se determina mediante la aplicación de la ecuación 6 previo paso de las concentraciones estimadas de fármaco a cada tiempo de muestreo a cantidades.

3. Material y método

Material

- Jeringa de 2 ml
- 2 vasos de precipitados de 1000 ml
- Kitasato de 250 ml
- Bomba peristáltica de flujo continuo Dinko
- 2 Agitadores magnéticos
- 2 Barras agitadoras
- Tubos de silicona apropiados para conexiones
- 2 soportes de porespan para nivelar el sistema hidrodinámico
- Espectrofotómetro / colorímetro

- Cubetas para lectura óptica
- Gradillas con tubos de plástico
- Cronómetro
- Frasco lavador de agua destilada
- Pipetas de 2 y 5 ml
- Vaso de precipitados de 50 ml
- Rotulador de vidrio
- Frasco detergente
- Escobillón
- Pipetas Pasteur
- Vortex
- Ordenador para tratamiento de datos

Soluciones

- A: solución alcalina de rojo fenol para la administración de fármaco (2 mg/ml)
B: solución alcalina de rojo fenol (patrón de 20 µg/ml) para preparar la curva de calibrado
C: solución de hidróxido sódico 0.1 N

Metodología

- Comprobar que el espectrofotómetro/colorímetro se halla en funcionamiento.
- Llenar el recipiente 3 con 1000 ml de solución C (solución de hidróxido sódico 0.1N).
- Introducir el núcleo magnético en el recipiente 1 y llenarlo con 250 ml aproximadamente de solución C, hasta la señal de enrase.
- Introducir el núcleo magnético en el recipiente 2.
- Cebiar el sistema a partir del recipiente 3.
- Retirar con jeringuilla de 2 ml un volumen de 1.5 ml del recipiente 1 e introducirlo en la cubeta para ajustar a cero la lectura óptica (blanco a $\lambda=558$ nm).
- Depositar lentamente en el recipiente 1, con la jeringuilla apropiada, un volumen de 1.5 ml de la solución A, que equivale a 3 mg de rojo de fenol (Dosis).
- Poner en marcha los agitadores magnéticos a la velocidad mínima.
- Poner en marcha la bomba peristáltica y el cronómetro (tiempo 0).

Toma de muestras del recipiente 1 (tiempos impares)

- A los tiempos indicados en la tabla 2, se toman mediante pipeta Pasteur, muestras de 1 ml de la solución contenida en el recipiente 1, ponerlas en la cubeta y proceder a su lectura óptica.
- Anotar la respuesta analítica en la libreta y depositar la muestra, una vez leída, en el recipiente 2.

Toma de muestras del recipiente 2 (tiempos pares)

- A los tiempos indicados en la tabla 3, se toman mediante pipeta Pasteur, muestras de 1 ml de la solución contenida en el recipiente 2, situarla en la cubeta y proceder a su lectura.
- Anotar la respuesta analítica en la libreta y depositar la muestra, una vez leída, en el recipiente 2.
- Transcurridos 35 minutos del inicio de la experiencia parar el sistema, vaciar el contenido de los recipientes, recuperar los núcleos magnéticos y limpiar escrupulosamente (agua corriente y agua destilada) todo el utillaje utilizado.