

***Investigación farmacológica.
Desarrollo de medicamentos***

DR. OCTAVIO AMANCIO

Farmacología preclínica

- Describe los procedimientos, métodos y criterios utilizados en el desarrollo de nuevos medicamentos, antes de su estudio en seres humanos.
- Se efectúa en animales: 5 especies, 3 de ellas deben ser mamíferos (ratón, rata, conejo, gato, perro)
- Si hay datos de embriotoxicidad (chimpancé)

Farmacología preclínica

Objetivos

- Establecer los efectos del fármaco en los animales de experimentación
- Determinar los órganos y tejidos donde se presenta la toxicidad
- Evaluar la naturaleza y reversibilidad de los efectos adversos relacionados con la dosis
- Identificar la dosis mínima tóxica y letal (DL50)
- Comparar su potencia con medicamentos de referencia

Farmacología preclínica

Perfil físico químico

- Descripción
- Solubilidad
- Temperatura de fusión
- Ensayos de identidad (espectro de absorción, pH)
- Perdida por secado
- Conservación
- Desintegración
- Límites microbianos
- Impurezas relacionadas
- Disolución
- Residuo de la ignición
- Valoración

Farmacología preclínica

Perfil farmacológico. Farmacodinámica

- Curva dosis respuesta gradual: (*in vitro e in situ*)
 - Actividad farmacológica en los tejidos y células
 - Afinidad, eficacia; potencia
 - Clasificación: Agonista, agonista parcial, antagonista
- Curva dosis respuesta cuantitativa: (*in vivo*)
 - DE50, DT50, DL50
 - Margen de seguridad, índice terapéutico
 - Efecto del fármaco en los aparatos, sistemas y modelos de la enfermedad después de su administración oral y parenteral

Farmacología preclínica

Perfil farmacológico. Farmacocinética

- Obtener parámetros farmacocinéticos: Biodisponibilidad, % unión a proteínas, volumen aparente de distribución, vida media, depuración, concentración plasmática máxima, en el estado estacionario y tiempo máximo.
- Identificar vía de administración más adecuada para obtener el efecto terapéutico
- Establecer las vías de biotransformación (no sintéticos y sintéticas) y de excreción

Farmacología preclínica

Pruebas de seguridad y toxicidad

● Toxicidad:

- Aguda
 - dosis única
- Subaguda
 - Dosis múltiple
 - 6 meses
- Crónica
 - Dosis múltiple
 - 1 a 2 años

● Evaluación:

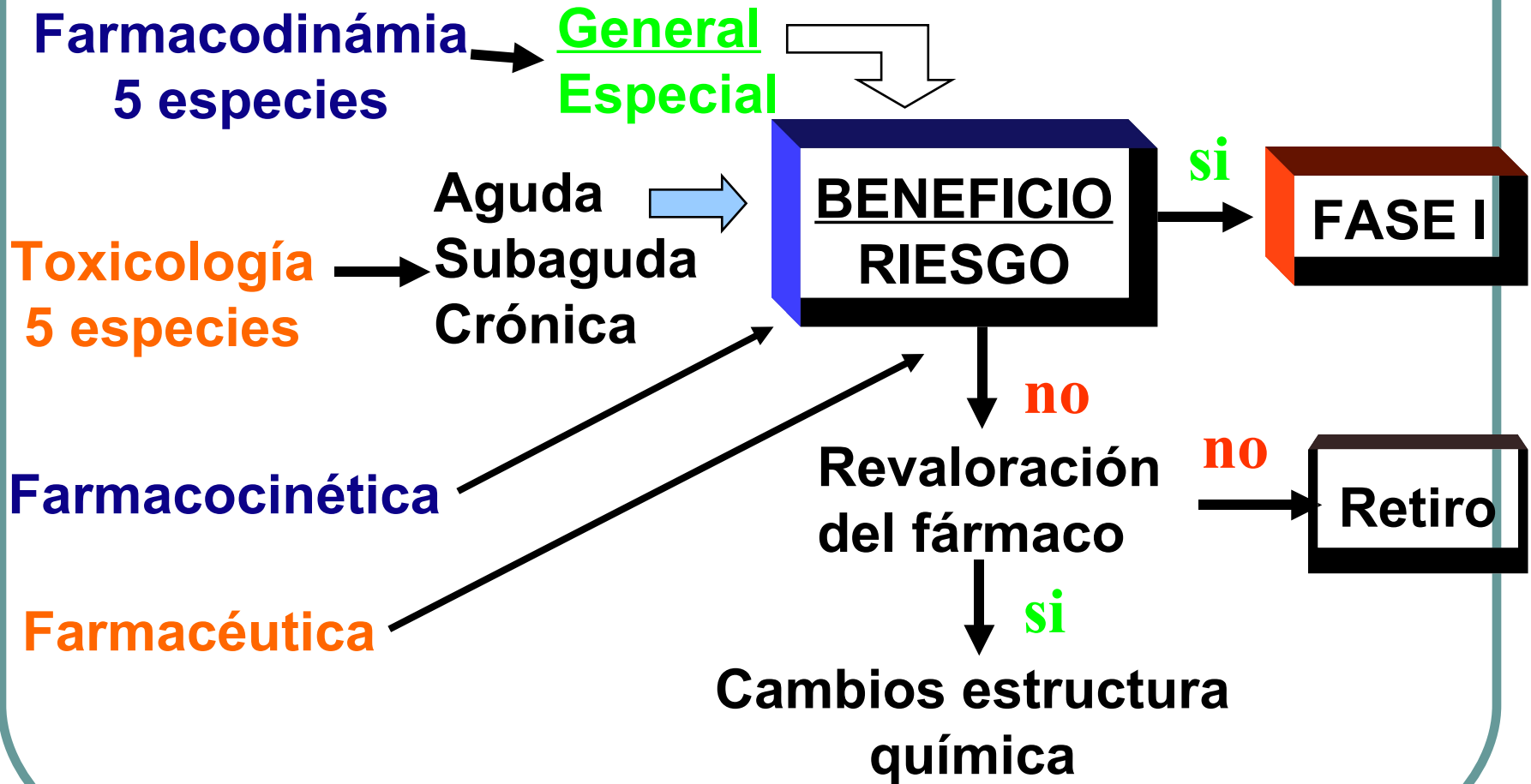
- Teratogénicidad
- Carcinogénicidad
- Mutagénicidad
- DL50, DT50

Farmacología preclínica

Perfil farmacéutico

- Establecer forma farmacéutica, de acuerdo con la vía de administración seleccionada
- Efectuar pruebas de disolución, desintegración, estabilidad, conservación, caducidad y de almacenamiento
- Definir la mejor presentación farmacéutica

Farmacología preclínica



Farmacología clínica. Fase 1

- Se realiza en voluntarios sanos, es decir individuos que según la información disponible, no padecen ninguna enfermedad significativa con relevancia para el estudio propuesto, cuyas proporciones corporales y peso están dentro de los límites normales y tiene un estado mental que le permite comprender y otorgar un consentimiento válido para el estudio.

Farmacología clínica. Fase I

Objetivos

- Determinar los efectos de los fármacos en función de la dosis
 - Dosis máxima tolerada (dosis única y múltiple)
- Identificar los efectos adversos y margen de seguridad
- Establecer las variables farmacocinéticas
- Establecer si los seres humanos y los animales muestran respuestas significativamente distintas al fármaco; con el fin de establecer los límites de las dosis clínicas seguras

Farmacología clínica. Fase 1

- **Diseño experimental**
 - Abierto
 - Cruzado, con placebo
- **Muestra**
 - 20 a 50 sujetos sanos,
- **En enfermedades como cáncer o SIDA, se efectúa en voluntarios enfermos.**

Farmacología clínica. Fase 2

- Determinar seguridad y eficacia en sujetos enfermos
- Establecer los parámetros farmacocinéticos en pacientes con daño renal o hepático
- Diseño experimental: ciego simple, con placebo o medicamento
- Muestra: 10 a 200 pacientes

Farmacología clínica. Fase 3

- **Establecer la eficacia y seguridad del fármaco en sujetos enfermos**
- **Minimizar los sesgos (selección, medición) y la presencia de otras enfermedades o factores de riesgo**
- **Comparar con el tratamiento más aceptado (más eficaz, seguro, y barato)**
- **Diseño experimental: Ensayo clínico controlado (doble ciego, cruzado y aleatorio)**
- **Muestra: 1000 a 2000 pacientes,**

Farmacología clínica. Fase 4

- Comercialización del medicamento, previa autorización por la FDA o la autoridad sanitaria del país.
- Vigilar la seguridad del medicamento en las condiciones reales de empleo (Farmacovigilancia)
- Efectuar estudios de minimización de costos, costo efectividad, costo benéfico, costo utilidad (farmacoeconomía)

Desarrollo de medicamentos

Variable	Fase Preclínica	Fase clínica			FDA	Fase 4
		1	2	3		
Años estudio	7	2	2	2.5	1.5	Permanente
Muestra	5 especies	20 a 80	100 a 300	1000 a 3000		Abierta
Sujetos	Animales	Personas sanas	Pacientes enfermos			Pacientes enfermos
Objetivo	Identificar efectos del fármaco y seguridad	Determinar dosis y seguridad	Evaluar eficacia y efectos adversos	Confirmar eficacia y efectos adversos	Revisar proceso y aprobar fármaco	Identificar efectos adversos y evaluar costos
No. fármacos	500	5			1	

FARMACOECONOMÍA

Fase Farmacología clínica	Objetivo	Condiciones
III	Eficacia y seguridad	Experimentales
IV	Efectividad	Habituales de uso
IV	Eficiencia	De empleo en función de los recursos utilizados



FARMACOECONOMÍA

DEFINICIÓN

- Estudia la aplicación de la teoría económica en la terapéutica
- Evalúa la descripción y análisis de los costos de los tratamientos con medicamentos en los sistemas de salud y en la sociedad.
- Estudia la evaluación económica de medicamentos, su impacto en la sociedad, en la industria farmacéutica y en los presupuestos nacionales.



FARMACOECONOMÍA

OBJETIVOS

- Considerar los aspectos económicos en la toma de decisiones de los médicos
- Seleccionar la opción terapéutica que tenga un impacto sanitario más positivo (el más efectivo, al menor costo)
- Valorar el impacto económico de los diversos tratamientos en el sistema de salud.
- Emplear los recursos existentes de forma que produjesen el máximo beneficio a la sociedad, sin afectar de manera importante a los sujetos en lo particular



FARMAECONOMÍA

OBJETIVO

- Promover el uso racional de los medicamentos
- Ayudar a la toma de decisiones clínicas sobretodo cuando existen tratamiento similares
- Mejorar la eficacia de los servicios de salud y racionalizar los recursos existentes para garantizar la cobertura a toda la población
- Determinar si se continúa la búsqueda de un nuevo medicamento, ya sea en su fase preclínica o clínica
- Justificar el precio del producto, identificando los elementos para la fijación del precio, como costos de producción y características del mercado

FARMACOECONOMÍA

Posibilidades

		COSTOS	
		BAJO	ALTO
TX	MÁS EFECTIVO	Bajo costo más efectivo	Alto costo más efectivo
	MENOS EFECTIVO	Bajo costo menos efectivo	Alto costo menos efectivo



Farmacoeconomía

■ Quien evalúa

- Personal de Salud
- Autoridad sanitaria
- Institutos y Hospitales
- Laboratorios farmacéuticos

■ Que se evalúa

- Tratamientos relevantes:

más eficientes, más seguros, más utilizados

FARMACOECONOMÍA

Tipos de evaluación

		EVALUACIÓN DE COSTOS (INSUMOS) Y CONSECUENCIAS (RESULTADOS)	
		NO	SI
COMPARACIÓN DE 2 Ó MÁS ALTER- NATIVAS	NO	Descripción de costos o de resultados	Descripción costo resultado
	SI	Evaluación de efectividad o Análisis de costos	Análisis de: Costo minimización Costo efectividad Costo beneficio Costo utilidad