

Libros de **Cátedra**

Procesos biofarmacéuticos

Su relación con el diseño de formas
farmacéuticas y el éxito de la farmacoterapia

Alan Talevi, Pablo Quiroga y María Esperanza Ruiz
(coordinadores)

FACULTAD DE
CIENCIAS EXACTAS

e
exactas

Edulp
Editorial
de la Universidad
de La Plata



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA

PROCESOS BIOFARMACÉUTICOS

SU RELACIÓN CON EL DISEÑO DE FORMAS *FARMACÉUTICAS*
Y EL ÉXITO DE LA FARMACOTERAPIA

Alan Talevi, Pablo Quiroga y María Esperanza Ruiz
(coordinadores)

Facultad de Ciencias Exactas



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA



Índice

Introducción

Biofarmacia. Los procesos y su relación
con la práctica farmacéutica _____ 4
Alan Talevi, Arturo Hoya, María Esperanza Ruiz, Pablo Quiroga

Capítulo 1

Liberación de Fármacos _____ 16
Alan Talevi, Carolina L. Bellera

Capítulo 2

Absorción de Fármacos _____ 25
Alan Talevi, Carolina L. Bellera

Capítulo 3

Distribución de Fármacos _____ 39
Alan Talevi, Carolina L. Bellera

Capítulo 4

Metabolismo y Excreción de Fármacos _____ 52
Andrea Enrique, Carolina L. Bellera, Alan Talevi

Capítulo 5

Los Procesos LADME según la ruta de administración _____ 78
María Esperanza Ruiz

Capítulo 6

Los Procesos LADME y la nanotecnología _____ 113
Alan Talevi, Emilia Alberdi

Capítulo 7

Biodisponibilidad e Intercambiabilidad de Medicamentos _____ 131
Pablo Quiroga, María Esperanza Ruiz

Los autores _____ 156

INTRODUCCIÓN

Biofarmacia. Los procesos y su relación con la práctica farmacéutica

Alan Talevi, Arturo Hoya, María Esperanza Ruiz, Pablo Quiroga

Biofarmacia y Farmacocinética

La Biofarmacia y la Farmacocinética son ramas de la Farmacología que estudian todos los procesos a través de los que el medicamento y el principio activo interactúan con el organismo, *con excepción de los eventos de reconocimiento específico entre el principio activo y sus dianas moleculares*. Estos últimos y la respuesta biológica que los mismos desencadenan son estudiados por otra disciplina dentro del campo de la Farmacología, la Farmacodinamia. Algunos autores sugieren coloquialmente que, mientras la Farmacodinamia se encarga de estudiar qué le hace el medicamento al organismo, la Biofarmacia y la Farmacocinética se enfocan en qué le hace el organismo al medicamento y al principio activo que éste contiene.

De manera más formal, podemos decir que la Biofarmacia se ocupa de estudiar todas las interacciones entre el principio activo vehiculizado en la forma farmacéutica y el sistema biológico al cual ésta se administra, con el objeto de optimizar el resultado terapéutico en términos de seguridad y eficacia. La Farmacocinética, por su parte, analiza qué le ocurre al principio activo desde el momento en que ingresa al organismo (esto es, desde que se absorbe) hasta que es eliminado. Es oportuno señalar que esta separación de esas dos disciplinas no es universalmente aceptada, ya que algunos autores las asimilan dentro de una disciplina única, enfoque que preferimos los docentes que desarrollamos este libro de cátedra. Si bien considerar ambas disciplinas de manera separada es factible cuando pensamos en formas farmacéuticas convencionales (en las cuales la absorción del principio activo es un evento posterior a su liberación desde la forma farmacéutica), la distinción pierde sentido cuando estudiamos formas farmacéuticas de última generación, particularmente nanovehículos. Éstos serán considerados de manera separada en un capítulo específico del presente volumen.

Se conciben de manera separada o como una disciplina única, la Biofarmacia y la Farmacocinética se ocupan de estudiar los llamados procesos LADME, sigla que se refiere a los fenómenos de Liberación, Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción. Ocasionalmente, los dos últimos pueden ser aludidos de manera general como procesos de Eliminación.

Es importante no confundir el objeto de estudio de la Biofarmacia con los Biofármacos o Medicamentos biológicos o Productos Biofarmacéuticos. Por productos biofarmacéuticos nos referimos a aquellos productos medicinales manufacturados o extraídos a partir de fuentes biológicas, tales como las vacunas, terapias génicas, proteínas recombinantes o componentes de la sangre aislados y administrados con fines terapéuticos. Su obtención pertenece al campo de estudio de la Biotecnología.

Relación entre los procesos biofarmacéuticos y el resultado de un tratamiento farmacológico

En términos generales, la respuesta farmacológica tiene lugar cuando las moléculas de principio activo interactúan de manera específica con moléculas de su diana o blanco molecular. Estas dianas moleculares son en la mayoría de los casos biomoléculas (habitualmente *-pero no siempre-* proteínas). Es común referirse a la diana molecular como *receptor*, aunque estrictamente no todos los blancos moleculares son receptores. El evento de reconocimiento específico entre el fármaco y la diana molecular –que tradicionalmente la Biología Molecular explicaba con la analogía de la llave y la cerradura- suele inducir cambios conformacionales recíprocos tanto en el ligando (principio activo) como en el blanco. De muy diversas maneras en las que no nos detendremos, pero que se estudiarán oportunamente en las Farmacologías, el cambio conformacional en el receptor desencadena la respuesta biológica al tratamiento farmacológico.

De lo antedicho se desprende que la intensidad de la respuesta farmacológica dependerá esencialmente de dos cuestiones. Por un lado, del número de moléculas de principio activo que se encuentren interactuando, en un momento dado, con otras tantas moléculas de la diana molecular. Y, por otra parte, de cuán favorable es (desde el punto de vista termodinámico) la interacción entre una molécula de principio activo y una molécula de la diana molecular. Cuánto más favorable la interacción entre el fármaco y su diana molecular, diremos que mayor es la *potencia intrínseca* del principio activo. Es interesante destacar, sin embargo, que el encuentro entre una molécula de principio activo y una molécula de la diana molecular es *un evento probabilístico que depende de la cantidad de moléculas de principio activo en la inmediatez de la diana molecular y de la cantidad de moléculas de diana molecular en la inmediatez de las moléculas de principio activo*.

Vale la pena reflexionar sobre esta proposición que enfatizamos en *itálica*. Si nos detenemos a considerarlo, lo que acabamos de decir explica la importancia de la Biofarmacia y la Farmacocinética. La intensidad de la respuesta farmacológica no depende únicamente de la potencia intrínseca del principio activo; depende también de cuántas moléculas de principio activo interactúan, en un momento dado del tiempo, con sendas moléculas de la diana molecular. Lo cual a su vez dependerá de cuántas moléculas de principio activo se encuentran disponibles en el sitio de acción del mismo.

Por más que el principio activo tenga una gran potencia intrínseca, si no accede al blanco molecular y la interacción principio activo-diana molecular no se produce, no habrá respuesta

farmacológica alguna. En este caso, *ser y no estar es equivalente a no ser*: un principio activo que no logra acceder a su sitio de acción en cantidades suficientes en la práctica se comportará como si no tuviera actividad intrínseca.

La hipótesis del fármaco libre

La hipótesis del fármaco libre provee un marco conceptual importante para formalizar la discusión del apartado previo y para comprender, en capítulos ulteriores, el proceso de distribución de un fármaco. Esta hipótesis consta de dos partes o proposiciones:

- a) Las concentraciones de fármaco libre a ambos lados de cualquier biomembrana serán las mismas una vez que se haya completado el proceso de distribución;
- b) Las concentraciones del fármaco libre en la *biofase* son las que determinan la intensidad de la respuesta farmacológica.

Para que estas dos proposiciones se verifiquen deberán cumplirse una serie de condiciones, a saber: el principio activo debe ser capaz de difundir a través de la biomembrana considerada; el principio activo debe poseer un único mecanismo de acción (es decir, debe interactuar con un único blanco molecular uniéndose a un único sitio de unión); el fármaco no debe ser transportado mediante transporte activo; el fármaco debe interactuar de manera reversible con su blanco molecular; las concentraciones de principio activo en la biofase deben encontrarse por debajo de la condición de saturación del receptor.

Pero... ¿qué es *fármaco libre*? Llamamos fármaco libre a aquellas moléculas de fármaco que no se encuentran interaccionando con ningún elemento fisiológico (ni, llegado el caso, no fisiológico) que no sean moléculas del solvente del medio biológico, esto es, agua.

Algunas definiciones importantes. El concepto de biodisponibilidad

Puesto que Biofarmacia es una de las primeras asignaturas del Ciclo Superior (específico) de la carrera de Farmacia con las que se encuentra el futuro profesional farmacéutico, para la comprensión de este capítulo introductorio y de los capítulos posteriores es importante clarificar el significado de algunos términos que utilizaremos habitualmente:

Principio activo: llamamos así a aquel componente de un medicamento responsable de la actividad farmacológica. También nos referimos a él como *fármaco*, *ingrediente activo* o *ingrediente farmacéutico activo*. Habitualmente el principio activo es aludido como “droga”, aunque preferiremos la terminología previa.

Medicamento: Cuando siguiendo determinados procesos de manufactura el o los ingredientes activos se combinan con ingredientes inactivos o excipientes dan lugar al medicamento. El conjunto de excipientes constituye el “vehículo” del principio activo, y no poseen actividad farmacológica intrínseca: son inertes desde el punto de vista farmacodinámico. Si bien los componentes del vehículo no presentan actividad farmacológica *per se*, la composición del mismo influye directamente en el resultado del tratamiento farmacológico. Entre otras cosas, los excipientes son determinantes de la *biodisponibilidad* del principio activo, la aceptabilidad del tratamiento por parte del paciente y la estabilidad del principio activo en el vehículo. Distintos tipos de excipientes se estudian rigurosamente en la Farmacotecnia o Tecnología Farmacéutica. Ejemplos de estos son los disgregantes, colorantes, saborizantes, antioxidantes, conservantes antimicrobianos, entre muchos otros.

Biofase: Llamaremos biofase a las inmediaciones de la diana molecular de un principio activo. Habitualmente también lo denominamos *sitio de acción*.

Tratamiento sistémico. Nos referimos de esta manera a un tratamiento farmacológico en el cual el agente terapéutico (el fármaco) accede a su sitio de acción a través de la sangre. Diremos por otro lado que un principio activo ha alcanzado circulación sistémica cuando ha llegado a la aorta, es decir, cuando la sangre que lo contiene ha pasado ya por el ventrículo izquierdo del corazón al menos una vez.

Ventana terapéutica: También llamada rango o margen terapéutico. Se refiere al rango de concentraciones limitado por la *concentración efectiva mínima* (CEM) y la *máxima concentración tolerada* (MCT) o *no tóxica*. En líneas generales, el efecto terapéutico deseado se observará si y sólo si los niveles plasmáticos superan la CEM; por otra parte, en caso de exceder la MCT se verificarán efectos adversos al tratamiento. Sin embargo, vale destacar que la ventana terapéutica tabulada en literatura surge frecuentemente de estudios poblacionales en los que se estudia una muestra más o menos acotada de la población. Por lo tanto, la ventana terapéutica de un individuo determinado no coincidirá necesariamente con la tabulada. Puesto de otra manera, los niveles plasmáticos de fármaco que frecuentemente producen la respuesta deseada podrían no ser efectivos o ser tóxicos para algunos pacientes. En el caso de ciertos fármacos –particularmente, los de alto riesgo sanitario- será deseable ajustar la dosis administrada en función de estas consideraciones, al comienzo o durante el tratamiento, “personalizando” la farmacoterapia.

Biodisponibilidad: La biodisponibilidad de un principio activo se refiere a la velocidad y magnitud con la que el mismo accede a su sitio de acción. No obstante, la determinación de los niveles de principio activo en el sitio de acción puede resultar inviable en ciertos casos (por ejemplo, pensemos en cuán invasiva resultaría la cuantificación de la concentración de fármaco para cualquier fármaco cuyo sitio de acción estuviera ubicado en el sistema nervioso central).

Sin embargo, como existe una relación directa entre los niveles plasmáticos de fármaco y los niveles de fármaco en cualquier parte del organismo, habitualmente cuando hablamos de biodisponibilidad nos referimos en realidad a la biodisponibilidad sistémica, esto es, a la velocidad y magnitud con la cual un principio activo accede no ya a su sitio de acción sino a circulación sistémica. Esta definición es más práctica, ya que los niveles de fármaco suelen cuantificarse en plasma. Que exista una relación directa entre los niveles de fármaco en plasma y los niveles en cualquier otra parte del organismo *no significa que la concentración de fármaco sea homogénea en todo el cuerpo e idéntica a la plasmática*; significa, únicamente, que a mayores niveles de fármaco en plasma, mayores niveles en el resto del organismo. De aquí en más, salvo que se explicita lo contrario, cuando hablemos de biodisponibilidad estaremos haciendo alusión a la biodisponibilidad sistémica. Es importante recalcar que, si bien frecuentemente nos ocuparemos de la biodisponibilidad de principios activos, la biodisponibilidad de otros compuestos químicos (por ejemplo, metabolitos de un fármaco, toxinas) podría también ser de interés.

Si observamos la definición anterior de biodisponibilidad, queda claro que la misma tiene una componente cinética y otra cuantitativa. Ambas son importantes a los fines del resultado de una farmacoterapia. La Figura 1.1 ilustra hipotéticas curvas de niveles plasmáticos obtenidas cuando idénticas dosis de un fármaco dado se administran a través de distintas vías de administración. Por más que la componente cuantitativa asociada a cada vía de administración es la misma (el área bajo la curva de niveles plasmáticos total es la misma en todos los casos) el tiempo durante el cual los niveles plasmáticos permanecerán dentro de la ventana terapéutica y el momento en que se supera la CEM será distinto en cada ocasión.

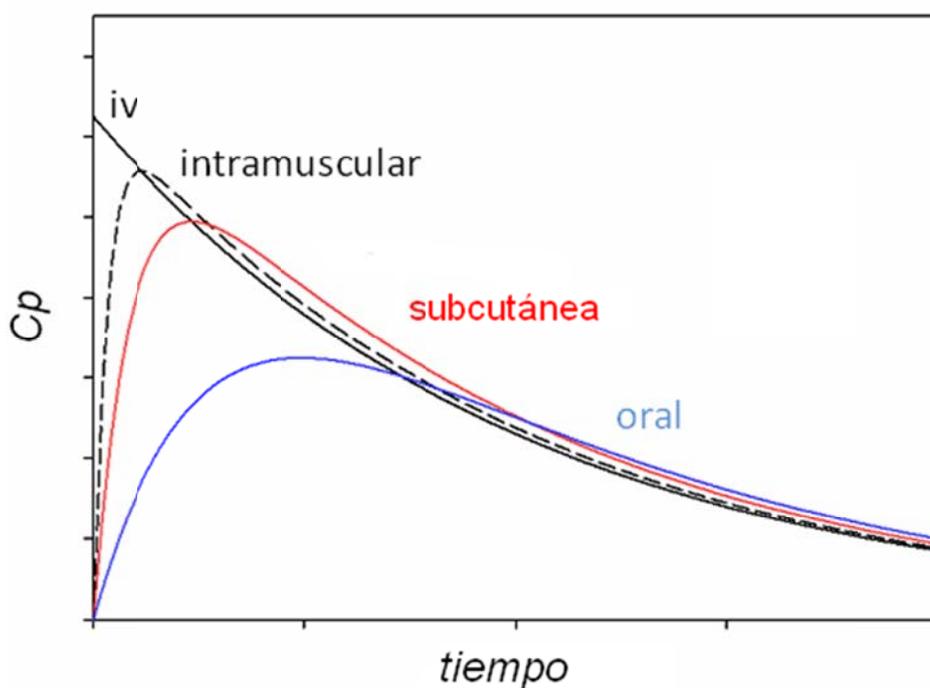


Figura 1.1. Curvas de niveles plasmáticos obtenidas para idénticas dosis de un fármaco dado administrado a través de distintas vías de administración.

La Biofarmacia y los medicamentos genéricos

Un *medicamento genérico* o similar¹ es aquel que contiene el mismo principio activo que el producto original o innovador, en la misma dosis y destinado a la misma ruta de administración. Por su parte, se denomina *producto innovador* a aquel que se ha autorizado y comercializado en base a un dossier completo que incluye datos químicos, biológicos, farmacéuticos, farmacológicos, toxicológicos y clínicos, tanto de eficacia como de seguridad.

La aparición de productos genéricos en el mercado permite aumentar la accesibilidad de la población a los medicamentos al disminuir los costos asociados a la farmacoterapia, beneficiando especialmente a los sectores sociales de bajo poder adquisitivo. Acorde a un reporte del año 2004 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) aproximadamente un tercio de la población mundial carecía de acceso a tratamientos médicos y medicamentos esenciales.

Si bien el precio de los medicamentos disminuye principalmente porque surge la competencia cuando al vencer la patente de invención finaliza el derecho de explotación exclusiva del producto patentado, también es debido a que se requiere una inversión menor para el desarrollo de éstos medicamentos no-innovadores, al no ser necesario –ni éticamente correcto- que repitan la misma batería de estudios y ensayos clínicos que los innovadores. Lo que sí es necesario, sin embargo, es garantizar la seguridad y eficacia de dichos productos antes de permitirse su comercialización y uso clínico.

El aumento de la oferta de productos disponibles en el mercado de medicamentos provoca entonces que sea una práctica cotidiana, durante la dispensa, el intercambio entre productos similares e innovadores, o de dos productos similares entre sí. Este intercambio (denominado *intercambiabilidad de medicamentos* si se produce durante un tratamiento ya establecido, o *recetabilidad de medicamentos* si se produce al inicio del mismo), ha generado gran controversia, debido a que para garantizar completamente la seguridad del intercambio entre medicamentos durante la práctica clínica, se debería demostrar que los mismos son *equivalentes terapéuticos*: productos tales que luego de su administración en la misma dosis, sus efectos terapéuticos -con respecto a eficacia y seguridad- no muestran diferencias significativas. Sin embargo, establecer la equivalencia terapéutica no suele ser posible en la práctica, por lo que misma, en vez de ser demostrada, es inferida de una prueba donde se comparan la biodisponibilidad del producto similar y el producto innovador u otro producto comparador de referencia que eventualmente establezca la autoridad sanitaria nacional.

La prueba de bioequivalencia es, por lo tanto, un estudio de biodisponibilidad relativa *in vivo*, y es la metodología aceptada por la mayoría de las agencias regulatorias de medicamentos para autorizar la comercialización de medicamentos similares. En forma resumida, la bioequivalencia consiste en demostrar que la curva temporal de niveles plasmáticos del principio activo, evaluada *in vivo* en un determinado grupo de voluntarios, no difiere entre el medicamento innovador y el similar. Luego, si se verifica esta “equivalencia farmacocinética”,

¹ Dependiendo del marco regulatorio nacional, los términos “medicamento genérico” y “medicamento similar” no necesariamente tienen el mismo significado; durante el curso esta ocasional diferenciación se discutirá en detalle.

se asume que la misma equivalencia existirá en el plano farmacodinámico y –lo más importante– en la eficacia terapéutica.

Un estudio detallado de las pruebas de bioequivalencia (diseño, realización y análisis de resultados) será abordado en el Capítulo 6 del presente libro, a la vez que se discutirá el alcance y las limitaciones de dicha prueba, como así también los casos en donde un producto puede ser eximido de realizar los estudio de bioequivalencia *in vivo* (bioexenciones).

La Biofarmacia y el control de calidad de medicamentos

La *calidad* puede definirse como la capacidad de un producto o servicio de satisfacer las necesidades del usuario. En el marco de la farmacoterapia, la calidad se traduce en los conceptos de eficacia y seguridad, aplicados no sólo al medicamento sino también a todos los componentes activos e inactivos que lo componen. La eficacia será la capacidad del medicamento de lograr la acción terapéutica buscada en tiempo y forma; mientras que la seguridad resultará de garantizar riesgos aceptables para el paciente en términos de un análisis de riesgo-beneficio.

Por lo tanto, la calidad farmacéutica involucra numerosos y diversos aspectos, desde fisicoquímicos y microbiológicos hasta farmacocinéticos y farmacodinámicos, aspectos que se relacionan entre sí de forma secuencial: un fármaco que no cumpla con los estándares fisicoquímicos requeridos no poseerá un comportamiento farmacocinético adecuado; un medicamento con un perfil farmacocinético inadecuado no generará el efecto terapéutico deseado.

De forma análoga se relacionan el *control de calidad de medicamentos* (al que aquí entendemos como la evaluación de la calidad fisicoquímica de los mismos, mediante la aplicación de métodos analíticos adecuados) y la *biofarmacia*. Durante el control de calidad de un producto terminado se realizan una serie de ensayos (valoración, identificación, disolución) destinados, cada uno de ellos, a evaluar los distintos aspectos de la calidad fisicoquímica de dicho producto, necesaria para obtener posteriormente el desempeño biofarmacéutico deseado.

Un ejemplo claro de lo anterior se ve durante la evaluación de la velocidad de disolución de un principio activo contenido en una formulación sólida oral. Si bien este tema será tratado en detalle en la Introducción y el Capítulo 2, podemos decir que, salvo contadas excepciones, todo principio activo debe disolverse para poder absorberse, puesto que antes de cruzar una membrana biológica debe ser solubilizado en los líquidos que bañan dicha membrana. Si además el principio activo se encuentra incluido en una forma farmacéutica, deberá ser liberado de ella antes de disolverse. En consecuencia, la velocidad a la que el principio activo se disuelve en el tracto gastrointestinal a partir de la forma farmacéutica frecuentemente se correlaciona con la velocidad de su absorción sistémica, por lo que el ensayo de disolución *in vitro* se encuentra fuertemente correlacionado a la biodisponibilidad *in vivo* dicho medicamento. Al evaluar comparativamente la biodisponibilidad de dos medicamentos, se debe previamente verificar que cada uno de los mismos satisfaga los parámetros de calidad requeridos. Surge así

el concepto de *equivalentes farmacéuticos*, para definir a aquellos productos que contienen igual principio activo, dosis y forma farmacéutica, no necesariamente con los mismos excipientes, destinados a la misma vía de administración y *que cumplen individualmente con los requisitos de calidad establecidos*. Para ser bioequivalentes, dos medicamentos deben previamente ser equivalentes farmacéuticos. Sin embargo, y debido a la relación secuencial mencionada anteriormente, esta afirmación no se cumple en sentido inverso: la equivalencia farmacéutica no implica necesariamente bioequivalencia, ya que las diferencias en los excipientes o en el proceso de fabricación pueden dar lugar a diferencias en la biodisponibilidad de dos formulaciones orales. La Figura 1.2 presenta un esquema de cómo se relacionan los distintos niveles de equivalencia entre medicamentos.



Figura 1.2. El esquema ilustra la relación entre los distintos niveles de equivalencia entre medicamentos. A la izquierda se presentan los tres niveles (equivalencia farmacéutica, bioequivalencia y equivalencia terapéutica) con su jerarquía real, mientras que a la derecha se esquematiza la hipótesis fundamental de la bioequivalencia: dos productos bioequivalentes resultarían equivalentes terapéuticos.

La Biofarmacia y el diseño de vehículos farmacéuticos

Los principios activos pueden ingresar al organismo a través de diferentes vías de administración (oral, tópica, parenteral, respiratoria, rectal, entre otras) y para cada caso será necesario vehicularlos bajo una dada forma farmacéutica (comprimidos, soluciones, cremas, supositorios, inyectables, aerosoles, otras).

Es importante reconocer que las formas farmacéuticas son más que simples vehículos del principio activo, sino que además constituyen verdaderos sistemas de liberación que permiten alcanzar la acción farmacológica, operando como interfase entre el paciente y el principio activo.

Se puede definir una formulación como el conjunto de operaciones dirigidas a crear un sistema físico que contiene un principio activo (o más de uno), usualmente combinado con excipientes, caracterizado por su estabilidad física y química, por su capacidad de adecuar la liberación y asegurar la biodisponibilidad del principio activo, con el fin de cumplir con los requerimientos de calidad, asegurar la eficacia terapéutica, la seguridad del principio activo y permitir la elaboración en gran escala y con adecuada velocidad.

Toda formulación parte de un estudio de pre-formulación que implica la caracterización fisicoquímica del principio activo, su compatibilidad con los excipientes, el impacto de las operaciones físicas a las que se lo somete en la elaboración. Todo esto es clave en la definición del perfil biofarmacéutico del principio activo, ya que la vía de administración, la forma farmacéutica, la composición, la dosis y las etapas de elaboración están estrechamente vinculados a los resultados farmacocinéticos.

Para el diseño de una forma farmacéutica es necesario conocer:

a) el objetivo terapéutico y las características del paciente al que irá dirigida; b) los factores biofarmacéuticos / farmacocinéticos que pueden afectar la absorción-biodisponibilidad del principio activo y; c) las características físico-químicas de éste y de los excipientes de la formulación.

Por ejemplo sí el objetivo terapéutico es el tratamiento de la inflamación de una articulación en una persona anciana, o con trastornos gástricos, sería recomendable la administración tópica de un AINE vehiculizado en la forma farmacéutica parches. El diseño de estos parches requeriría de la selección del tipo de sal del activo que presente mejor permeabilidad cutánea y una compleja tecnología para elaborarlos. En cambio si se tratara de una persona sin trastornos gástricos, el mismo objetivo terapéutico podría ser logrado mediante la administración oral de formas comprimidas de liberación inmediata, donde ahora el principio activo podría ser otra sal o la forma ácido débil del AINE, la que tuviera mejor solubilidad y absorción en epitelio de absorción gastrointestinal. En el tratamiento crónico de la hipertensión es conveniente, por su comodidad, el uso de formas farmacéuticas orales. Sin embargo algunos de los principios activos usados alcanzan una baja biodisponibilidad absoluta si son administrados en comprimidos convencionales, no por limitaciones en su disolución y absorción, sino por el importante efecto de primer paso hepático que sufren. En este caso es conveniente el diseño de la forma farmacéutica comprimida bucoadhesiva, de tal forma que el principio activo absorbido en la mucosa bucal pase a la circulación sistémica a través de las venas yugulares internas sin pasar por el hígado.

Formulación de formas farmacéuticas comprimidas

Las formas farmacéuticas comprimidas, son las más utilizadas en el mundo, tanto por la comodidad para su administración vía oral, como por la versatilidad para el diseño farmacéutico, así como la relativa facilidad y velocidad para su manufactura. Para ser absorbido, el principio activo no sólo debe ser permeable en el epitelio gastrointestinal sino que debe estar en solución (moléculas que puedan difundir); para esto, el activo en estado sólido se deberá disolver y hacerlo a una razonable velocidad que no limite su biodisponibilidad (ver Figura 1.3).

Como se describirá en el Capítulo 2, la velocidad de disolución es directamente proporcional al área superficial efectiva (la que toma contacto el medio líquido) del principio activo y de la solubilidad de éste en el líquido biológico del que se trate (bucal, gástrico, intestinal, etc.).

Por lo tanto para el diseño de formas farmacéuticas sólidas será particularmente importante conocer las características de solubilidad y permeabilidad del principio activo y su velocidad de disolución desde la forma farmacéutica.

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (SCB) clasifica a los principios activos en cuatro categorías según tengan alta o baja solubilidad o permeabilidad:

- Clase I: alta solubilidad/alta permeabilidad
- Clase II: baja solubilidad /alta permeabilidad
- Clase III: alta solubilidad / baja permeabilidad
- Clase IV: baja solubilidad / baja permeabilidad

El SCB se utiliza como guía para predecir la absorción del activo y permite dar respaldo a la eximición de estudios de biodisponibilidad *in vivo* en algunos activos.

Además tiene en cuenta la importancia de la dosis, ya que un activo en alta dosis y baja solubilidad probablemente presente problemas de absorción comparado con un activo de la misma solubilidad y baja dosis. También se reconoce que un activo con alta permeabilidad podría superar los inconvenientes de absorción como consecuencia de una baja solubilidad: algunos activos de muy baja solubilidad presentan elevada biodisponibilidad debido a su alta permeabilidad, condición que se ilustra en el esquema de la Figura 1.3. Adicionalmente, el SCB es de utilidad para el diseño de las formas farmacéuticas sólidas ya que puede orientar en la formulación. Por ejemplo la biodisponibilidad de un activo que es altamente soluble en el rango completo de pH del tracto gastrointestinal, Clase 1 y 3, no se esperaría que presentara sensibilidad a factores de formulación en una forma de liberación inmediata con rápida disolución. Por el contrario los activos con baja solubilidad, Clase 2 y 4, serán más sensibles a factores de formulación como el tamaño de partículas, excipientes, procedimiento de elaboración etc. y demandarán estudios más complejos. Así los activos de Clase 1 no deberían presentar limitaciones en la absorción siempre que la velocidad de disolución (*desde el comprimido*) no esté comprometida. La Clase 2, que representa a la más nutrida de las cuatro, exigirá de parte del investigador encontrar la manera de para mejorar la solubilidad, mientras que poco podrá influenciar en el diseño con activos de la Clase 3 ya que la permeabilidad es una característica por el momento difícil de modificar. Los activos Clase 4, al menos teóricamente, son los que presentan mayor dificultad para el diseño de comprimidos.

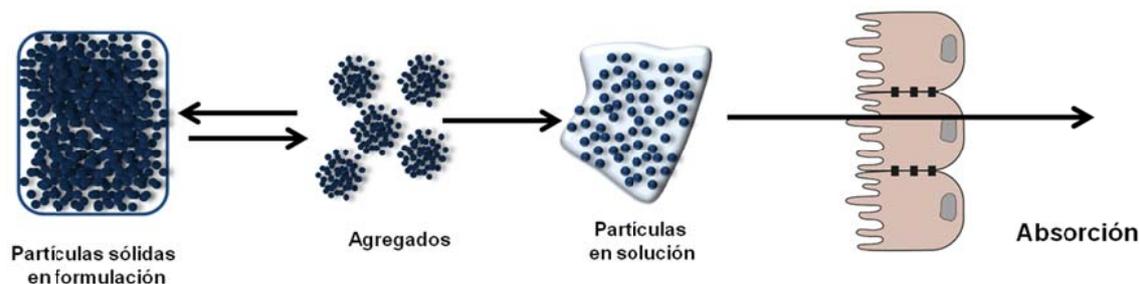


Figura 1.3. La absorción de un principio activo administrado en una forma sólida por vía oral requiere de la desintegración de la forma farmacéutica y la disolución de las partículas de activo antes de que ocurra el transporte a través de la pared gastrointestinal.

Principio activo, excipientes y tecnologías de elaboración

Otros factores a tener en cuenta en el diseño de formas farmacéuticas son el tipo de excipientes usados en la formulación y las operaciones unitarias de la elaboración.

Durante mucho tiempo se asumió que los excipientes eran componentes inertes que facilitaban los procesos de elaboración de medicamentos, mejoraban su aspecto y aseguraban su estabilidad química.

Actualmente se reconoce la existencia de algunos excipientes que mejoran la absorción y biodisponibilidad de principios activos particularmente en formas farmacéuticas orales. Algunos excipientes incrementan la velocidad de disolución, a través del incremento del área superficial expuesta del principio activo o de la solubilidad de éste, unos pocos actúan modificando parámetros fisiológicos o metabólicos. Entre los primeros están los desintegrantes (en comprimidos) y los surfactantes que incrementan el área expuesta al favorecer la liberación o la mojabilidad del principio activo respectivamente.

En el caso de principios activos de muy baja solubilidad, es cada vez más frecuente que éstos se utilicen como polimorfos metaestables o sólidos amorfos dispersos en excipientes del tipo polimérico HPMC o PVP porque logran dar estabilidad a formulaciones, ya que no solo evitan la cristalización durante la vida en estante (en estado sólido), sino también cuando el principio activo se disuelve y alcanza concentraciones supersaturadas en los líquidos biológicos.

Entre los excipientes que pueden modificar los procesos fisiológicos se destacan aquellos que aceleran el vaciado gástrico, modifican el tiempo de tránsito intestinal o su motilidad y aquellos que regulan la actividad de la Glicoproteína P y otros transportadores ABC. Estos efectos pueden tener incidencia en la biodisponibilidad.

En cuanto al procedimiento de elaboración es de mayor importancia conocer las características de las operaciones unitarias que se aplicarán sobre las materias primas. Por ejemplo una mezcla de polvos (para compresión directa) en principio no debería tener un impacto importante sobre las características de las materias primas (más allá del efecto de la dilución), pero esto sí ocurre con la granulación, tanto húmeda como seca, donde activo y excipientes pueden sufrir transformaciones de tipo micrométrico (cambios en tamaño, superficie, hábito, etc.) o polimórficos, como consecuencia de la humectación, secado o la acción mecánica del compactador. Estos cambios podrían impactar sobre la velocidad de disolución del activo, o su estabilidad química o física con consecuencias sobre la biodisponibilidad.

Por lo comentado queda claro que el diseño de un medicamento implica a un gran número de variables (algunas críticas) que abarcan desde las propiedades fisicoquímicas del principio activo y excipientes y muy numerosas variables de proceso de elaboración.

Es importante remarcar que tanto el desarrollo de medicamentos como las operaciones unitarias por medio de las cuales estos se elaboran deben ser abordados con un criterio científico, desterrando la vieja concepción del "arte". El desarrollo implica un diseño experimental racional que debe tener en cuenta las múltiples variables de formulación y de proceso.

Es frecuente referir como Desarrollo Farmacéutico o Galénico a la etapa en la que se realizan los estudios en pequeña escala (laboratorio) con el objetivo de encontrar la fórmula y procedimiento que permitan elaborar un producto. Estos estudios deben necesariamente apoyarse en un soporte analítico, es decir en controles fisicoquímicos que demuestren que el producto en desarrollo cumple con las especificaciones farmacopeicas y de estabilidad. Además el producto desarrollado deberá ser manufacturable es decir producido a una velocidad acorde con las necesidades industriales.

Una vez que el producto ha superado la etapa de desarrollo se debe realizar la transferencia a escala industrial y para esto suele ser conveniente un salto intermedio, la escala piloto, que permite ajustes previos a la producción.

Alcanzado el éxito en la transferencia del producto este comenzará a producirse industrialmente.

CAPÍTULO 1

Liberación de fármacos

Alan Talevi, Carolina L. Bellera

La difusión y los modelos teóricos de liberación de fármacos. Sistemas de liberación inmediata y sistemas de liberación controlada

Como se anunció en la Introducción y se discutirá en el Capítulo 4, para que un fármaco se absorba, es decir, alcance la circulación sistémica, debe estar –al menos en el marco de vehículos farmacéuticos convencionales- como fármaco libre (esto es, esencialmente, disuelto). También hemos mencionado en el capítulo previo que bajo la hipótesis del fármaco libre la intensidad de la respuesta farmacológica dependerá justamente de los niveles de fármaco libre en las inmediaciones de la diana terapéutica. La liberación es el proceso por el cual el fármaco, entregado en un vehículo farmacéutico, accede a la condición de fármaco libre imprescindible para su absorción. Este proceso deberá ocurrir en todas las formas farmacéuticas excepto en la solución medicamentosa, en la cual la totalidad de la dosis administrada ya se encuentra disuelta, y merecerá especial atención en el caso de formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata y en sistemas de liberación modificada.

La vasta mayoría de los modelos teóricos que describen la liberación del principio activo son modelos basados en ecuaciones de difusión. Recordemos que denominamos difusión al proceso por el cual átomos, moléculas o partículas muy pequeñas son transportados de una región de mayor concentración a una de menor concentración debido a su movimiento al azar. El movimiento browniano es el principal mecanismo de transporte para partículas pequeñas ($< 0,1 \mu\text{m}$) cuando la distancia a recorrer es pequeña (hasta unos pocos milímetros). Para distancias mayores, el movimiento por convección es importante para obtener un transporte significativo del material en un período de tiempo razonable. Para ciertas vías de administración la convección en el sitio de liberación será relevante (en particular, estamos pensando en la vía oral en vista de los movimientos de mezclado a los que se encuentra sometido el contenido del tracto gastrointestinal). Así lo refleja, como veremos más adelante, el test de disolución, en el cual el medio de disolución se halla sujeto a agitación a velocidad estandarizada. El proceso de difusión es impulsado por el cambio de entropía del sistema y no involucra un cambio de entalpía (no requiere calor ni trabajo). Si bien el movimiento individual de cada partícula

sometida a difusión es aleatorio, el movimiento general de una población de moléculas relativamente grande es predecible (a favor del gradiente de concentración).

La difusión en medios líquidos y en sistemas poliméricos es de gran relevancia para estudiar la liberación de fármacos, mientras que la difusión a través de barreras biológicas es relevante para estudiar el proceso de absorción. Sin importar su complejidad, los modelos que describen la liberación de fármacos basados en fenómenos de difusión se derivan de las leyes de Fick, teniendo en cuenta las condiciones específicas de cada caso (por ejemplo, la geometría del sistema, las condiciones iniciales y las condiciones de frontera). Se trata de ecuaciones diferenciales parciales cuya solución involucra funciones de error o series de Fourier. En este punto debe observarse que durante el curso de Biofarmacia (y por ende, en este volumen) evitaremos expresiones y demostraciones matemáticas excesivamente complejas y nos limitaremos a los modelos más sencillos que nos permitan, por un lado, comprender los temas abordados y, por otro, intuir la complejidad de sistemas más complejos que los que aquí encararemos. Para el caso de sistemas de liberación inmediata, presentaremos los modelos más sencillos que explican la disolución del principio activo (modelos de Noyes-Whitney y Nernst-Brunner). Para el caso de sistemas de liberación controlada, nos limitaremos a presentar el modelo de Higuchi, válido para estudiar sistemas de liberación controlada gobernados por difusión bajo ciertas condiciones que enumeraremos oportunamente.

Las leyes de Fick

Las ecuaciones fundamentales para describir el proceso de difusión son la primera y segunda ley de Fick. La primera ley de Fick establece que la velocidad de transferencia por unidad de área (flujo J) en una dimensión (a la que llamaremos, arbitraria y convencionalmente, x) es proporcional al gradiente de concentración en esa dirección $\frac{\partial C}{\partial x}$:

$$J = \frac{dQ}{dt A} = -D \frac{\partial C}{\partial x} \quad (2.1)$$

donde D es el coeficiente de difusión y C es la concentración. El signo negativo indica, también convencionalmente, que la difusión ocurre desde la zona de mayor concentración hacia la de menor concentración.

La segunda ley de Fick predice cómo la difusión causa el cambio de concentración en un elemento de volumen dV . Considerando la difusión en una dimensión (x):

$$\frac{dC}{dt} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \quad (2.2)$$

donde $\frac{dC}{dt}$ representa el cambio de concentración instantáneo en el volumen considerado.

La Figura 2.1 esquematiza la situación aludida. Obsérvese que si el flujo de entrada a través del elemento dA correspondiente a la cara izquierda del elemento dV estudiado se iguala con el flujo de salida, entonces estaremos ante un estado estacionario en el que, pese a estar ocurriendo la difusión, la concentración en el elemento de volumen será constante. Se deduce de la expresión 2.2. que en este caso *el gradiente será lineal* a lo largo del dx . Como se verá luego, la condición de estado estacionario (o al menos pseudo-estacionario) suele ser requerida para inferir algunas de las ecuaciones que se presentarán en este volumen. También para algunas ecuaciones correspondientes a sistemas que no se presentarán en este libro. La figura 2.1 representa la situación para la liberación desde matrices planas (o difusión a través de barreras difusionales planas, según corresponda). Es un modelo que funcionará bastante bien en algunos casos particulares (por ejemplo, ciertos parches para administración transdérmica o láminas solubles de administración oral). No obstante, las formas farmacéuticas de liberación controlada presentan otras geometrías (típicamente, esféricas o cilíndricas) que conducirán a ecuaciones más complejas. Nótese que en tales casos, la superficie del dA que consideraremos no será constante, sino que irá cambiando en dirección radial.

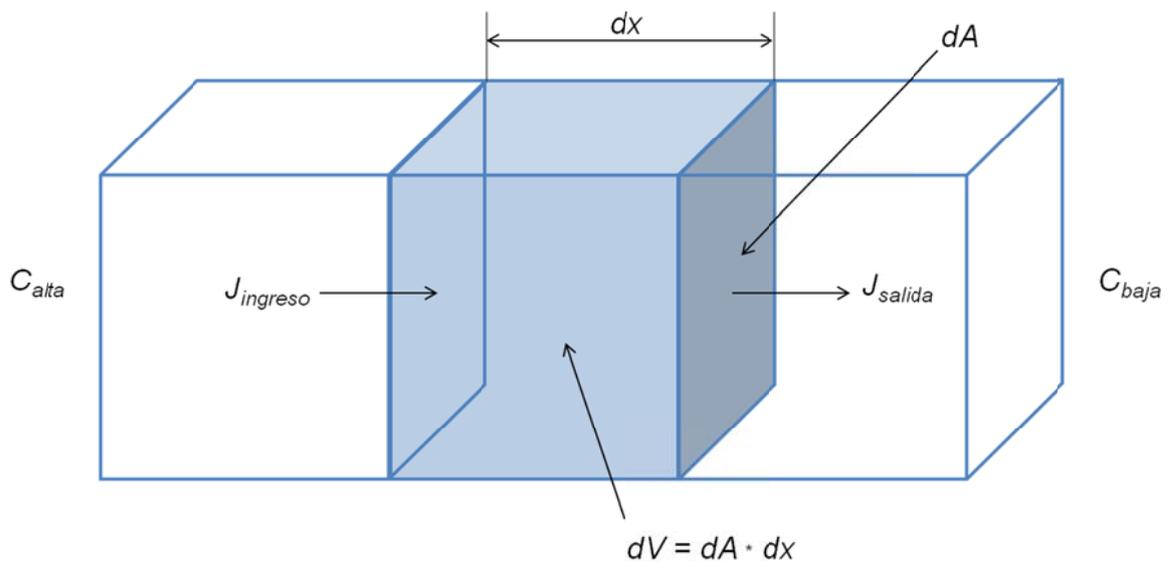


Figura 2.1 Esquema de un elemento de volumen.

Modelo de Noyes-Whitney-Nernst-Brunner

Como hemos esquematizado ya en la Introducción, la liberación del principio activo desde un comprimido requerirá la desintegración del mismo y, posteriormente, la disolución del principio activo desde las partículas sólidas que en primera instancia aparecen en el sitio de absorción. El proceso de disolución también será necesario en otras formas farmacéuticas como las cápsulas duras y las suspensiones, y cuandoquiera el fármaco precipite en el medio biológico al ser liberado. Debe enfatizarse que la disolución es un *proceso por el cual un*

compuesto químico pasa desde el estado sólido al estado solución, y puede ser caracterizado por la *velocidad de disolución* (cantidad de compuesto disuelta por unidad de tiempo). La solubilidad, en cambio, se refiere a la *cantidad disuelta de un compuesto químico en equilibrio con ese mismo compuesto en estado sólido, a presión y temperatura definidas* (solubilidad de saturación). El modelo más simple para describir la disolución de un compuesto químico es el modelo de Noyes-Whitney. Según el mismo, la disolución involucra dos pasos: a) el desprendimiento de moléculas desde la superficie del sólido, formándose moléculas solvatadas a nivel de la interface sólido-líquido y; b) el posterior transporte de estas moléculas solvatadas desde la interface hacia el seno del solvente. En principio, cualquiera de estos dos pasos podría constituirse en la etapa limitante del proceso global de disolución. El modelo de Noyes-Whitney asume que el primero es relativamente rápido, siendo la difusión desde la interface al seno del solvente la etapa que define la velocidad del proceso (*velocidad de difusión controlada por el transporte*). El modelo sugiere la existencia de una capa de difusión estanca en contacto con el sólido (Figura 2.2). En las inmediaciones de la interface se alcanzaría rápidamente la concentración correspondiente a la solubilidad del compuesto considerado (C_s). Si llamamos Q a las unidades de masa disueltas en un momento dado y C a la concentración de soluto en el seno del medio de disolución, y si el gradiente de concentraciones a través de la capa de difusión fuera lineal, entonces la velocidad (instantánea) de disolución estará dada por:

$$\frac{dQ}{dt} = k(C_s - C) \quad (2.3)$$

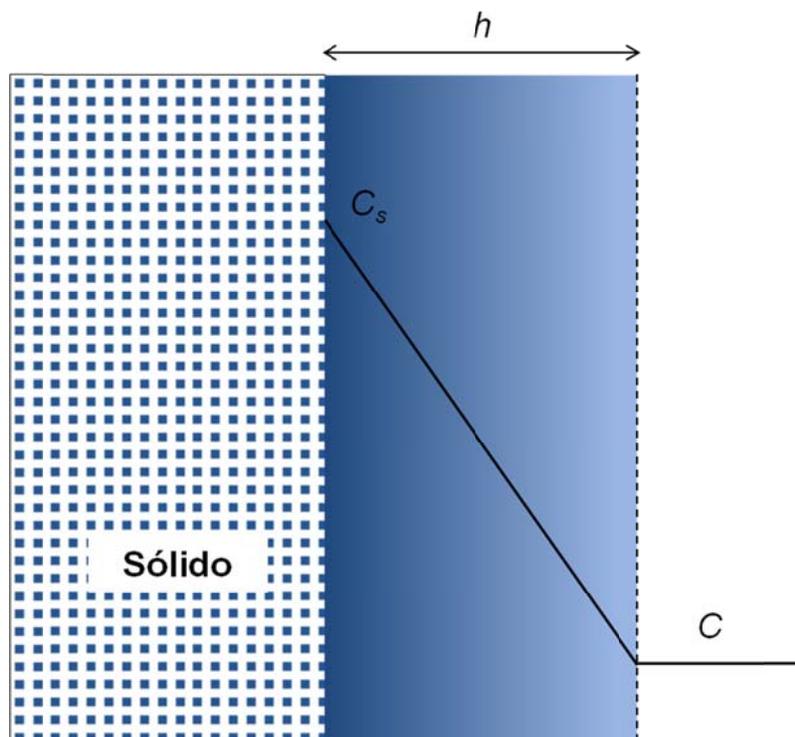


Figura 2.2. Modelo de capa de difusión para una superficie de disolución plana.

Posteriormente, Nernst y Brunner descompondrían la constante de proporcionalidad k expresándola en términos del área de la superficie expuesta al solvente A , el coeficiente de difusión D y el espesor de la capa de difusión, h :

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{D A}{h} (C_s - C) \quad (2.4)$$

En este punto podemos subrayar varias cuestiones de interés. En principio, las ecuaciones anteriores son exactas para la descripción de la disolución desde una superficie plana y constituyen una aproximación bastante buena para partículas esféricas grandes, con radio mucho mayor al espesor de la capa de difusión. Sólidos de otras geometrías requerirán un desarrollo matemático algo más complejo, aunque las ecuaciones anteriores son suficientes para visualizar que aumentar el área de la superficie expuesta al solvente (típicamente, reduciendo el tamaño de partícula) es una estrategia efectiva para aumentar la velocidad de disolución. Por otro lado, se advierte que aunque velocidad de disolución y solubilidad son cosas distintas, *existe una relación directa* entre una y otra. Surge de la ecuación que cuanto más soluble sea el principio activo en el medio de disolución, más rápidamente tenderá a ocurrir el proceso de disolución. No obstante, aún en el caso de principios activos muy solubles en el medio podríamos encontrarnos con una disolución lenta, por ejemplo, si las partículas sólidas son muy grandes presentando una superficie expuesta relativamente baja, o si D es demasiado pequeño. Las expresiones anteriores serán de mucha utilidad cuando la disolución se produzca en un sistema cerrado (por ejemplo, un sistema *in vitro*) pero podrían simplificarse un poco más para el caso de la disolución *in vivo* teniendo en cuenta que, en nuestro caso, las moléculas disueltas serán transportadas hacia la sangre desde el sitio de absorción. Si la absorción del principio activo ocurre rápidamente, entonces C tenderá a ser pequeña frente a C_s y podrá despreciarse, condición que conocemos como *condición de sumidero o sistema sink*:

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{D A}{h} C_s \quad (2.5)$$

En sistemas *in vitro* podremos asumir que la simplificación anterior es válida sólo cuando la concentración de soluto en el seno de la solución sea muy pequeña (hasta un 10%) comparada con C_s . Desde luego, no podremos asumir la condición de sumidero si la permeabilidad del principio activo a través de la barrera biológica de interés es reducida. Obsérvese que en sistemas *sink*, la velocidad de disolución sería, de acuerdo al modelo y mientras D , A y h sean constantes, constantes, y el proceso estaría asociado a una cinética de orden cero aparente.

Algunas cuestiones adicionales en torno al modelo de Noyes-Whitney-Nernst-Brunner merecen ser discutidas. En primer lugar, no existen sólidos monodispersos; los materiales sólidos consisten en una dispersión de partículas de diferentes tamaños y, por ende, con distintas áreas superficiales. A su vez, conforme procede la disolución, el tamaño de partícula irá disminuyendo, lo mismo que el espesor de la capa de difusión, dependiente del tamaño de partícula. Más aún, conforme se disuelve sólido la concentración C se aproximará a su valor

máximo, la C_s . Es decir, las ecuaciones incluyen factores dependientes del tiempo, por lo que sólo pueden utilizarse para *predecir la velocidad instantánea de disolución*. Por otra parte, el modelo no toma en cuenta el aporte convectivo a la disolución. Algunos autores han sugerido considerar tal aporte implícitamente, asumiendo que la convección reduce el espesor de la capa de difusión. Otros autores han desarrollado modelos más complejos que consideran la convección de manera explícita. Finalmente, se ha demostrado que la capa de difusión no es estanca, sino que el fluido presenta, además de un gradiente de concentración, un gradiente de velocidad. Adicionalmente, en el caso de disolución de fármacos desde un vehículo farmacéutico debe considerarse que la interacción entre el principio activo y los excipientes puede modificar sus características de disolución (por ejemplo, dependiendo de su concentración, los lubricantes tienden a formar una capa hidrofóbica alrededor de las partículas sólidas que se opone a su disolución).

Pese a todas estas limitaciones, se trata sin embargo de un modelo muy simple que ayuda a visualizar la influencia de algunos factores en la cinética de disolución, y que por otro lado se encuentra en la base de muchos modelos más complejos desarrollados con posterioridad. El modelo ayuda a explicar algunos artificios que implementa la Tecnología Farmacéutica para mejorar las características biofarmacéuticas de un medicamento, tales como la micronización, el uso de agentes solubilizantes y humectantes, el uso de polimorfos (peligroso, sin embargo, por la inestabilidad termodinámica de las formas más solubles), etc.

Modelo de Higuchi

Originalmente desarrollado para predecir la cinética la liberación de principios activos desde un film de ungüento aplicado sobre la piel, el modelo de Higuchi puede también utilizarse para explicar la liberación de sistemas matriciales planos –usualmente poliméricos- controlados por difusión.

El modelo se aplica en las siguientes condiciones: a) el transporte del fármaco a través del sistema de liberación es la etapa limitante, siendo la absorción del fármaco relativamente rápida y pudiendo considerarse que nos encontramos ante un sistema *sink*; b) inicialmente la concentración del principio activo en el sistema de liberación es muy grande comparada con la solubilidad de la droga en el sistema de liberación (por lo menos, diez veces mayor); c) el principio activo se halla en un principio fina y uniformemente dispersado en el sistema de liberación; d) la disolución del fármaco es mucho más rápida que su difusión a través del film; e) el coeficiente de difusión es constante, no dependiendo de la posición de la molécula de principio activo en el sistema de liberación; f) la superficie del film es grande comprada con su espesor, por lo que la descripción matemática de la difusión puede restringirse a una única dirección, ortogonal a la superficie; g) el sistema de liberación no sufre hinchamiento, erosión o disolución.

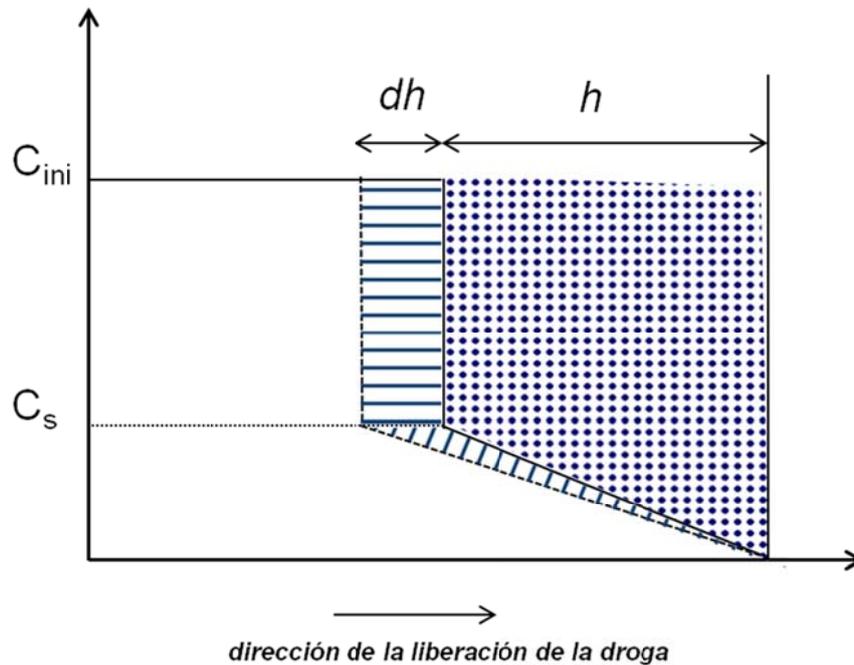


Figura 2.3. Perfil teórico de la concentración de un fármaco en ungüento o sistema polimérico en contacto con un sistema "sink" perfecto. (h , representa el espesor de la capa de difusión; C_{ini} es la concentración inicial del fármaco y C_s la solubilidad del mismo).

El sistema se ilustra de manera esquemática en la Figura 2.3. Inicialmente el sistema se expone a una perfecta condición de sumidero (por ejemplo, un ungüento o sistema polimérico es aplicado sobre la piel); las moléculas disueltas en el sistema de liberación difunden hacia el sitio de absorción (este fenómeno ocurre cerca de la superficie). Dado que existe un exceso de fármaco en estado sólido en contacto con las moléculas disueltas en el sistema de liberación, tiene lugar una disolución (parcial) de las partículas sólidas cercanas a la superficie, reponiendo el fármaco que difundió fuera del sistema. Eventualmente, las partículas sólidas cercanas a la superficie terminan de disolverse, y sólo entonces los niveles de fármaco disuelto en esta región del sistema de liberación caen por debajo de la solubilidad en el mismo. Habiéndose agotado el fármaco en las inmediaciones de la superficie expuesta, las moléculas disueltas en regiones más alejadas de la superficie comienzan a difundir. En esta nueva zona del dispositivo implicada en la liberación, la concentración de fármaco permanecerá constante mientras haya partículas de principio activo sólido en equilibrio con moléculas de fármaco disueltas. El proceso se repetirá hasta agotar el stock de fármaco en el dispositivo. Podemos ver que nos encontramos ante un frente de difusión móvil, que irá retrocediendo paulatinamente a medida que se libera principio activo. La Figura 2.3 refleja dos situaciones: el perfil de liberación a un tiempo t , asociado a un espesor de la capa de difusión h (trapezoide sombreado) y el mismo perfil a un tiempo $t+dt$, en el cual el frente de difusión ha retrocedido un espesor dh . Nos hallamos además ante un estado pseudo-estacionario, en tanto rige la condición de sumidero y el exceso local de fármaco mantiene la concentración local del principio activo igual a la de solubilidad durante un período de tiempo relativamente grande. El área de los trapezoides

corresponde a la cantidad de fármaco liberado (acumulada) dividida por el área de la superficie del dispositivo:

$$\frac{Q_t}{A} = h \left(C_{ini} - \frac{C_s}{2} \right) \quad (2.6)$$

Luego, la cantidad de fármaco dQ liberada en el intervalo dt estará dada por el área a rayas de la figura.

$$\frac{dQ}{A} = dh \left(C_{ini} - \frac{C_s}{2} \right) \quad (2.7)$$

La primera ley de Fick posibilita estimar la cantidad de fármaco liberada en el intervalo dt según:

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{DA}{h} C_s \quad (2.8)$$

Combinando las expresiones 2.7 y 2.8, integrando y tras algunas operaciones algebraicas sencillas, encontramos que:

$$h = 2 \sqrt{\frac{D C_s t}{2C_{ini} - C_s}} \quad (2.9)$$

Sustituyendo h en la ecuación 2.6, simplificando y considerando que C_s es mucho menor que C_{ini} arribamos al modelo de Higuchi, que permite predecir la cantidad de fármaco liberada del film a un tiempo t :

$$\frac{Q_t}{A} = \sqrt{2 C_{ini} D C_s t} \quad (2.10)$$

Como se mencionó en la sección dedicada a la ecuación de Noyes-Whitney y modelos derivados, la expresión 2.10 es válida sólo si se cumplen todos los supuestos enumerados con anterioridad; esencialmente, se aplica dispositivos planos controlados por difusión conteniendo una dispersión fina de partículas sólidas de principio activo. Para otras geometrías o cuando el control de la liberación se encuentra determinado por otros fenómenos (disolución, erosión, etc.) este modelo no es aplicable y deberemos deducir ecuaciones más complejas que serán presentadas oportunamente en las asignaturas correspondientes (Farmacotecnia o Tecnologías Farmacéuticas). Sin embargo, el modelo de Higuchi consigue explicar exitosamente un sistema complejo de una manera asombrosamente simple.

Bibliografía

- Chen, Y., Flanagan, D. (2009). "Theory of diffusion and pharmaceutical applications". En Qiu, Y., Chen, Y., Zhang, G. G. Z. (eds). *Developing Solid Oral Dosage Forms*. Gran Bretaña/ Estados Unidos: Academic Press.
- Lornstein, B., Müllertz, A. (2010). "In vitro dissolution". En Steffansen, B.; Brodin, B., Nielsen, C.U. (eds.). *Molecular Biopharmaceutics*. Gran Bretaña/ Estados Unidos: Pharmaceutical Press.
- Petroulos, J. H., Papadokostaki, K. G., Sanopoulou, P. M. (2012). "Higuchi's equation and beyond: Overview of the formulation and application of a generalized model of drug release from polymeric matrices". *International Journal of Pharmaceutics*. 437, (pp. 178–191).
- Ungell, A. L., Abrahamsson, B. (2009). "Biopharmaceutical Support in Candidate Drug Selection". En Gibson, M. (ed). *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*. Gran Bretaña/ Estados Unidos: Informa Healthcare.

CAPÍTULO 2

Absorción de fármacos

Alan Talevi, Carolina L. Bellera

Tratamientos sistémicos y tratamientos tópicos

Establecer la diferencia entre un tratamiento sistémico y uno tópico es uno de los primeros pasos que debemos dar hacia el estudio de la Biofarmacia.

En los tratamientos sistémicos se utilizan los sistemas de transporte de nutrientes y compuestos endógenos naturales del organismo (fundamentalmente, la sangre) para que el fármaco o principio activo alcance su sitio de acción y se obtenga la respuesta terapéutica deseada. Una implicación relevante de un tratamiento sistémico es que, potencialmente, todo el organismo -y no sólo el sitio de acción- se ve expuesto al fármaco. Este tipo de tratamiento no dirigido, en el cual sólo una fracción relativamente pequeña de la dosis administrada alcanza su objetivo, el blanco terapéutico, es la forma de farmacoterapia utilizada con mayor frecuencia y la que analizaremos con más atención durante el desarrollo del curso. En un tratamiento tópico, el medicamento se aplica directamente sobre la zona afectada, y en general la intención es que el acceso del fármaco a la sangre sea mínimo. La absorción, por lo tanto, suscitará mayor interés en el caso de tratamientos sistémicos.

Con cierta frecuencia, las reacciones adversas a la medicación se deben a la interacción del fármaco con elementos del cuerpo distintos del blanco terapéutico. Las reacciones adversas a la medicación aplicada tópicamente son efectos locales, tales como irritación o reacciones alérgicas. Podemos decir, entonces, que el tratamiento sistémico suele involucrar reacciones adversas más severas que el tratamiento tópico. Sin embargo, el tratamiento tópico o local es naturalmente inviable cuando el blanco molecular es un órgano interno de difícil acceso.

Por otro lado podemos considerar también las terapias dirigidas, en las cuales la molécula activa es entregada preferencialmente en el sitio de acción mediante la utilización de vectores dirigidos (por ejemplo, vectores virales y nanopartículas dirigidas). Discutiremos en más detalle este concepto en el capítulo correspondiente a vehículos nanotecnológicos.

Absorción: definición

Definiremos *absorción* como el proceso por el cual un fármaco accede a circulación sistémica desde su sitio de administración. Otros autores definen la absorción, simplemente, como la llegada del fármaco a sangre. Preferimos la primera definición ya que nos permite considerar los fenómenos pre-sistémicos que estudiaremos en el Capítulo 4 como parte integral del proceso de absorción. Desde esta perspectiva el proceso de absorción implicará atravesar barreras anatómicas y fenomenológicas. No es un proceso estrictamente físico, en tanto el principio activo es susceptible de participar en distintos procesos bioquímicos mientras atraviesa las barreras anatómicas correspondientes. Es importante destacar que la discusión que damos en este capítulo es clave para comprender no sólo el proceso de absorción, sino también posteriormente los procesos de distribución y eliminación, los cuales comprenden aspectos comunes con la presente temática.

Cuando en la definición anterior aludimos a la *circulación sistémica* estamos pensando en que el fármaco ha alcanzado la aorta, iniciando su distribución a través de las arterias del sistema circulatorio. Cuando hablamos de tejido de barrera pensamos en uno o más tipos celulares que colectivamente establecen una frontera que separa dos ambientes fisiológicos. Las diferencias entre ambientes fisiológicos adyacentes se sostienen en el tiempo porque los tejidos de barrera regulan el tránsito de sustancias entre aquellos.

Recordemos aquí que el fármaco no es entregado al organismo de manera aislada, sino incluido en un vehículo. Como se discutió en el Capítulo 1, para atravesar las membranas biológicas el fármaco debe hallarse en general en su forma libre, esto es, debe liberarse desde el vehículo y disolverse; recién entonces estará en condiciones de acceder a circulación. Una vez más, la excepción a esta regla la constituyen los vehículos de última generación que se discuten en el Capítulo 6.

En función de la definición de absorción que esgrimimos, ésta dependerá de:

- 1) Las propiedades fisicoquímicas del fármaco. Fundamentalmente: su solubilidad acuosa; su o sus constante/s de ionización; su capacidad de atravesar por difusión las barreras biológicas que separan el sitio de administración de la sangre (que se vincula a la hidrofobicidad y peso molecular del compuesto) y; su capacidad para interactuar con sistemas biológicos como enzimas y transportadores que la molécula de activo pueda encontrarse durante el proceso de absorción.
- 2) La forma farmacéutica, que incide en la liberación del ingrediente activo. Eventualmente, el vehículo podría incluir componentes que favorezcan o regulen la absorción mediada por mecanismos especializados. Por ejemplo, se ha reportado que distintos excipientes que habitualmente forman parte de vehículos farmacéuticos poseen la capacidad de modular la función de distintas bombas transportadoras.
- 3) Las características anatomo-fisiológicas del lugar de absorción (por ejemplo, nivel de expresión de portadores, pH, adaptaciones anatómicas que favorezcan la

absorción, características de las uniones estancas expresadas entre dos células adyacentes).

- 4) La forma en que el medicamento es administrado. Por ejemplo, el grado y velocidad de la absorción de un principio activo entregado por vía oral dependerá de si el medicamento ha sido o no administrado en la proximidad de una comida, de si ha sido administrado con un abundante volumen de agua, etc. La absorción de un principio activo entregado por vía transdérmica podrá verse modificada si se aplica calor o fricción en la zona de administración.

Todos los factores mencionados deberán considerarse conjuntamente en las etapas de diseño y la evaluación biofarmacéutica del medicamento. Los procesos de interés farmacocinético que cursa el principio activo tras su administración pueden ser sintetizados bajo la sigla LADME: Liberación, Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción. Los últimos tres, conjuntamente, hacen a la Disposición del fármaco en el organismo. Según se desprende del punto 2), las formas farmacéuticas convencionales pueden incidir de manera directa en la Liberación y Absorción del ingrediente activo, y sólo de manera indirecta (mediante regulación de la Liberación y Absorción) en el resto de los procesos. En cambio, los sistemas de liberación de última generación sí permiten modificar de manera directa la disposición del ingrediente activo.

Modelo de mosaico fluido. Propiedades de la membrana celular

A fin de apreciar la importancia de las membranas celulares en relación a la absorción y distribución de fármacos repasaremos brevemente la composición de las mismas.

Según el modelo del mosaico fluido de Singer y Nicholson, los determinantes de la estructura fundamental de la membrana serían los fosfolípidos: un tipo de lípidos compuesto generalmente por una molécula de glicerol esterificada con dos ácidos grasos y un grupo fosfato; mediante un enlace fosfodiéster, el grupo fosfato puede unirse a otra molécula (por ejemplo, colina). Por su naturaleza anfipática, estos elementos se agrupan espontáneamente formando una bicapa lipídica en la cual las colas hidrofóbicas de los fosfolípidos se orientan hacia el interior de la membrana mientras que las cabezas hidrofílicas se orientan hacia el exterior celular o hacia el citosol. Tal constructo actuaría como un fluido bidimensional que permite el movimiento lateral de los componentes de la membrana (Figura 3.1). Embebidas en la bicapa aparecen diversas proteínas con distinta funcionalidad. El colesterol es otro componente importante de la misma, regulando su fluidez y confiriendo estabilidad estructural (de hecho, se ha hipotetizado la existencia de dominios dinámicos ricos en colesterol, esfingolípidos y proteínas denominados *balsas lipídicas*; éstas podrían combinarse en estructuras de mayor complejidad mediante interacciones lípido-lípido, lípido-proteína y proteína-proteína y aportarían al ordenamiento lateral de la membrana).

La membrana es permeable a moléculas no polares pequeñas, mientras que moléculas de elevada polaridad, peso molecular y/o gran libertad conformacional tendrán dificultades para

atravesarla. En la membrana existen canales/poros y transportadores que favorecen o (en el caso de ciertos transportadores) se oponen al pasaje de moléculas hacia el interior celular, desarrollando el transporte activo (cuando se requiere energía para transportar un compuesto en contra de su gradiente) o la difusión facilitada (cuando no se requiere aporte de energía y el transporte ocurre a favor del gradiente) de compuestos químicos. La permeabilidad selectiva emergente de la contribución de todos estos elementos es un factor clave para mantener un microambiente celular cuyas características difieren de las del medio extracelular.

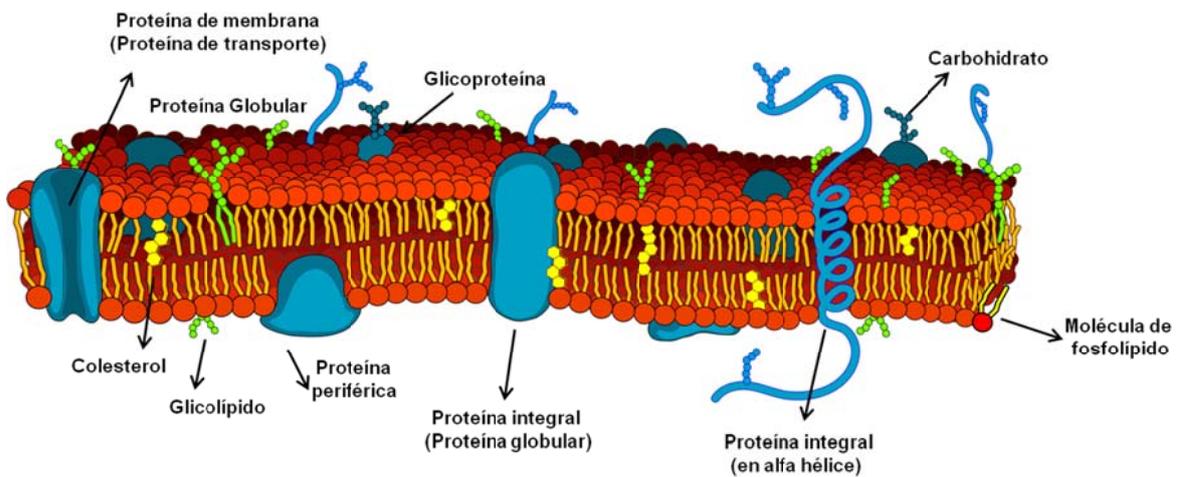


Figura 3.1. Esquema de la estructura de una membrana plasmática.

Procesos que pueden intervenir en el transporte de un fármaco a través de una barrera biológica

La Figura 3.2 presenta un esquema de los distintos procesos que podrían intervenir en el transporte de un fármaco a través de un agrupamiento celular que configura una barrera biológica. Esencialmente, consideraremos cuatro procesos de transporte: la difusión pasiva, la difusión facilitada, el transporte activo y la transcitosis. La difusión facilitada podría ocurrir de manera más o menos inespecífica, a través de un poro o canal, o depender de un evento de reconocimiento específico que generalmente determina un cambio conformacional en el transportador, el cual a su vez produce la traslocación del sustrato (del tipo que facilita la captación de glucosa a nivel intestinal). Respecto al transporte activo, podría facilitar el pasaje del fármaco a través del agrupamiento celular o podría oponerse a este proceso (en este último caso, hablaremos de transporte de eflujo). La transcitosis se refiere a la absorción de un compuesto mediante transporte vesicular; las vesículas se formarían a partir de uno de los dominios de la membrana celular (endocitosis) y posteriormente se fusionarían con la membrana contralateral (exocitosis) para liberar su carga hacia el exterior. Si bien la transcitosis sería una ruta de interés para la entrega de medicamentos de origen biotecnológico

(por ejemplo, inmunoterapias) y para la absorción de nanovehículos farmacéuticos, no abordaremos su estudio en el presente capítulo, que se enfocará en la absorción de pequeñas moléculas orgánicas tipo fármaco (*druglike*). Retomaremos brevemente el tema de la transcitosis en el capítulo dedicado a sistemas de liberación avanzados.

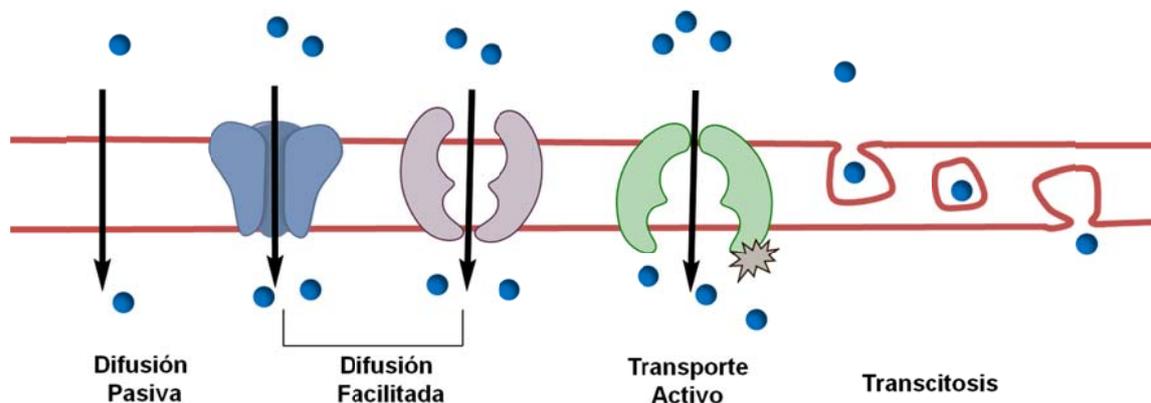


Figura 3.2. Esquema de los diferentes procesos que pueden intervenir en el transporte de un fármaco a través de una barrera biológica.

Difusión simple

La absorción a través de la vía transcelular mediante difusión pasiva *constituye la forma de absorción más frecuente de principios activos tipo fármaco*. En la difusión simple, las moléculas difundirán espontáneamente a través de la membrana celular obedeciendo el gradiente de concentración que se establece entre ambas caras de dicha membrana. Se trata de un mecanismo pasivo de absorción en tanto no requiere de un aporte de energía para producirse. La cinética de difusión simple puede ser modelada matemáticamente mediante la ley de Fick:

$$\frac{dQ}{dt} = D \times P \times S \times \frac{dC}{dx} \quad (3.1)$$

Si Q alude a las unidades de masa presentes del lado de la membrana que actúa como compartimento dador (expresadas como moles, gramos, miligramos o cualquier otra unidad de masa), entonces dQ/dt denota la velocidad de difusión del fármaco a través de la barrera considerada, expresada como unidades de masa sobre unidades de tiempo. D se refiere al coeficiente de difusión a través de la membrana y se expresa en unidades de superficie sobre unidades de tiempo (por ejemplo, cm^2/s). P representa el coeficiente de reparto entre la membrana y el medio acuoso circundante y como todo coeficiente de reparto carece de unidades; S simboliza la superficie total de absorción. dC/dx representa el diferencial de concentración con respecto al diferencial de x (siendo que x alude a la dirección ortogonal a la superficie de la membrana). Dicho de otro modo, dC/dx es el gradiente de concentración, y se expresa en unidades de concentración

(masa/volumen) sobre unidades de distancia. En síntesis, la expresión (3.1) refleja que *la velocidad de absorción será proporcional al gradiente de concentración, es decir que el gradiente de concentración es la fuerza impulsora de la difusión.*

Si llamamos δ al espesor de la membrana (ver Figura 3.3) y asumimos que la concentración cae de manera lineal a lo largo del espesor, integrando la expresión anterior la misma adquiere la siguiente forma:

$$\frac{dQ}{dt} = D \times P \times S \times \frac{\Delta C}{\delta} \quad (3.2)$$

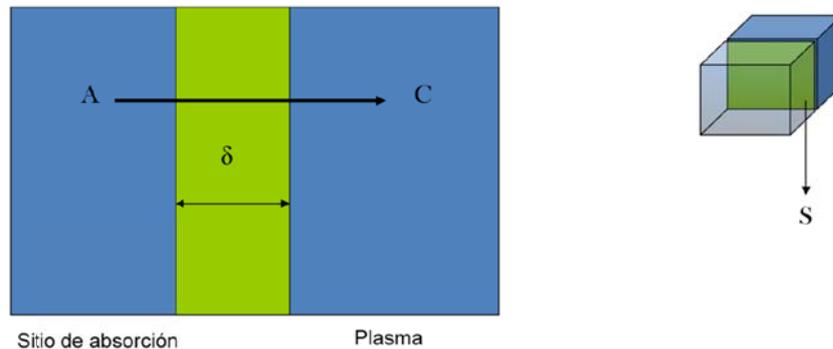


Figura 3.3. Esquema del proceso de absorción. A la derecha se presenta un esquema tridimensional del modelo; a la izquierda un corte longitudinal del mismo. Acudiendo a un modelo muy simplificado de lo que ocurre en realidad, condensamos las barreras que atraviesa el fármaco al absorberse en una única barrera de espesor δ , que bien podría asimilarse a aquella barrera que constituye la etapa lenta del proceso global. En el caso de un medicamento entregado por vía oral, por ejemplo, representaría la membrana celular de los enterocitos. A representa la concentración del fármaco libre en el compartimento dador (sitio de absorción) mientras que C representa la concentración de fármaco libre en el compartimento aceptor, en nuestro ejemplo, el plasma.

Llamemos ahora A a la concentración del principio activo del lado de la membrana desde el que ocurre la absorción, y B a la concentración de principio activo del lado de la membrana hacia el cual procede la absorción; la expresión anterior asume entonces la forma:

$$\frac{dQ}{dt} = D \times P \times S \times \frac{(B - A)}{\delta} \quad (3.3)$$

Reordenemos y dividamos ahora ambos lados de la igualdad por el volumen V del sitio de absorción o compartimento dador.

$$\frac{dQ}{V \times dt} = \frac{D \times P \times S}{V \times \delta} \times (B - A) \quad (3.4)$$

Notemos que el factor (B-A) es el que determina si la expresión (3.4) adquiere un signo positivo o un signo negativo (el resto de los factores que aparecen hacia la derecha de la igualdad son constantes positivas) ¿Qué signo tiene el factor (B-A)? En tanto la difusión se verifique en el sentido estipulado en el ejemplo, A deberá ser, forzosamente, mayor que B. De modo que el factor aludido es de signo negativo. Expresemos ahora (B-A) como -(B-C). Si en

lugar de considerar la magnitud del flujo de materia a través de la membrana nos enfocamos en la variación de concentración del compuesto que difunde en el sitio de absorción, entonces la expresión anterior se transforma en:

$$\frac{dQ}{V \times dt} = \frac{dA}{dt} = -\frac{D \times P \times S}{V \times \delta} \times (A - B) \quad (3.5)$$

Nótese que dA/dt es, sin dudas, menor a cero (D , P , S , V y δ son cantidades positivas, y ya se estableció que $A > B$). Esto es razonable, ya que en tanto la difusión ocurra en el sentido hipotetizado la concentración del fármaco en el sitio de absorción irá menguando conforme avanza el tiempo. ¿Qué otras cuestiones relevantes podemos destacar? La velocidad de absorción es proporcional a la superficie de absorción. Esto explicará la importancia de ciertas adaptaciones anatómicas que favorecen la absorción de fármacos en algunos órganos (particularmente, el intestino delgado) aumentando la superficie efectiva de absorción. También nos permitirá entender, por ejemplo, por qué es posible regular la velocidad de absorción de nicotina desde un parche transdérmico sencillamente aumentando o reduciendo la superficie del parche según convenga. Vemos ya como la materia de estudio aprovecha el bagaje de conocimientos de Histología, Anatomía y Fisiología que trae el lector para explicar el comportamiento biofarmacéutico de un medicamento, y cómo los contenidos de la asignatura podrán utilizarse de manera inmediata para el diseño de una forma farmacéutica dada.

Volviendo a la expresión (3.5), el coeficiente de reparto P , representa la partición del fármaco entre la fase acuosa y la fase lipídica, en este caso el interior de la bicapa. Un elevado coeficiente de reparto (P) (fármaco muy lipofílico) estará asociado a una alta afinidad del principio activo por la membrana y resultará en una mayor velocidad de absorción. D , P , S y V son constantes para un fármaco y un lugar de absorción definidos en un dado momento. Por ende, todos ellos pueden reunirse en la constante de la velocidad de absorción a través de la bicapa, que denotaremos $k_a(\text{memb})$ y que tiene unidades de seg^{-1} .

$$\frac{dA}{dt} = -k_{a(\text{memb})} \times (A - B) \quad (3.6)$$

Llegado este punto, es conveniente hacer una aclaración importante. El lector atento habrá observado que en las expresiones presentadas hasta aquí hemos considerado que la barrera fundamental que debe superar el principio activo para llegar a la sangre es la membrana celular. Sin embargo, tal consideración (que, en general, es bastante acertada y ya veremos por qué) no implica que la única barrera difusional que debe superar un principio activo para alcanzar la circulación sea la membrana celular. Por ejemplo, cuando un medicamento es administrado por vía oral, luego de liberarse el fármaco éste deberá difundir a través de la capa estanca de fluido fisiológico en inmediato contacto con la superficie apical del enterocito, una capa de mucus, la membrana apical, el citoplasma, la membrana basolateral, el tejido conectivo, el fluido intersticial, el endotelio que define la pared de los capilares: recién entonces habrá llegado a la sangre. De allí deberá ser

transportado al corazón para pasar a circulación sistémica y cumplir con nuestra definición de absorción. Sin embargo, puede observarse que los anteriormente descritos son subprocesos seriados: si alguno de ellos es más lento que los otros, se convertirá por lo tanto en la etapa limitante del proceso global y determinará la velocidad del mismo. *En general* podemos asumir que atravesar la membrana celular es el paso limitante que gobierna el proceso global y la Ley de Fick asumirá la forma que ya hemos visto.

La condición de sumidero

En función de la definición de absorción que manejamos, el proceso de difusión asociado a la absorción de las moléculas de fármaco concluirá una vez que las mismas lleguen a la sangre de la red de capilares que irrigan el sitio de administración, sea cual fuere este. Como la sangre retira fármaco del sitio de absorción constantemente, B tiende a ser muy pequeña y es despreciable respecto a la concentración A en el compartimento dador. Esta condición que nos permite simplificar la ecuación de Fick se conoce como condición de sumidero (se habla también de un “*sistema sink*”). Lo que nos permite simplificar aún más la ecuación (3.6) y arribando a:

$$\frac{dA}{dt} = -k_{a(mem)} \times A \quad (3.7)$$

que expresa que velocidad de absorción de un fármaco a través de la membrana lipídica es proporcional a la concentración remanente del mismo en el lugar de absorción. Debe observarse, sin embargo, que cuando la perfusión del sitio de administración se encuentre restringida, la condición de sumidero podría no verificarse y la aproximación anterior no sería valedera. Por ejemplo, ante un estado de ejercicio intenso la perfusión de las vísceras disminuye; un medicamento administrado por vía oral podría ver limitada en tal circunstancia su biodisponibilidad, especialmente si el principio activo difunde rápidamente a través de la pared intestinal.

Si no existiera la condición de sumidero, la difusión pasiva ocurriría hasta tanto se igualaran las concentraciones de fármaco a ambos lados de la barrera difusional, momento en el que desaparecería la fuerza impulsora de la difusión (gradiente igual a cero). Si esto ocurriera, parte de la dosis de fármaco administrada quedaría sin absorber (al menos hasta tanto algún otro proceso hiciera descender los niveles de fármaco en la sangre que irriga el sitio de absorción). No obstante, como en general se cumple la condición de sumidero la difusión procederá hasta agotarse el principio activo en el sitio de absorción, aprovechándose así toda la dosis.

La difusión pasiva obedece una cinética de primer orden y es un proceso no saturable

La ecuación (3.7) indica que la absorción de un fármaco por difusión pasiva responde a una cinética de primer orden. Diremos, entonces, que se trata de un proceso lineal, donde a mayor cantidad de fármaco disuelto en el sitio de absorción mayor la velocidad a la que el fármaco fluye a través de la barrera biológica. Podríamos verificar esto experimentalmente utilizando un sistema como el de la Figura 3.4. En el mismo, el compartimento dador y el compartimento aceptor de una cámara de difusión se encuentran separadas por un soporte sobre el cual se ha cultivado una monocapa celular con características similares a las de la barrera difusional que nos interesa estudiar (por ejemplo, si queremos estudiar la permeabilidad intestinal de un activo, podríamos utilizar células Caco-2, una línea celular de adenocarcinoma colorrectal humano). En experimentos independientes, podríamos colocar distintas concentraciones iniciales de fármaco en el compartimento dador, midiendo la velocidad inicial de difusión. Si el único proceso que interviniese en el transporte de fármaco desde el compartimento dador hacia el aceptor fuera la difusión pasiva, entonces deberíamos observar un comportamiento lineal al graficar la velocidad inicial versus la concentración inicial (Figura 3.5). Obsérvese que, en tanto la difusión pasiva es un proceso no saturable, el comportamiento lineal *debería mantenerse en todo el rango de concentraciones*, aún si las concentraciones iniciales que utilizáramos fueran muy grandes.

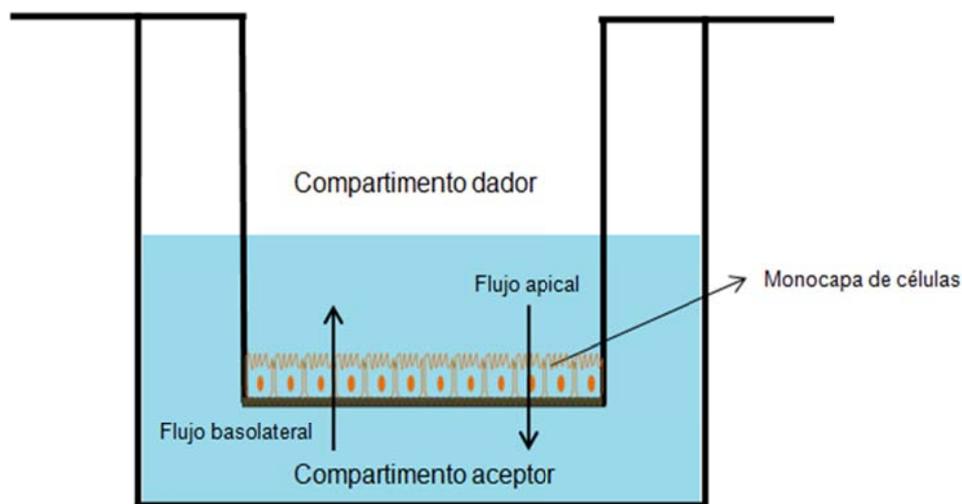


Figura 3.4. Diagrama representativo de una cámara de difusión.

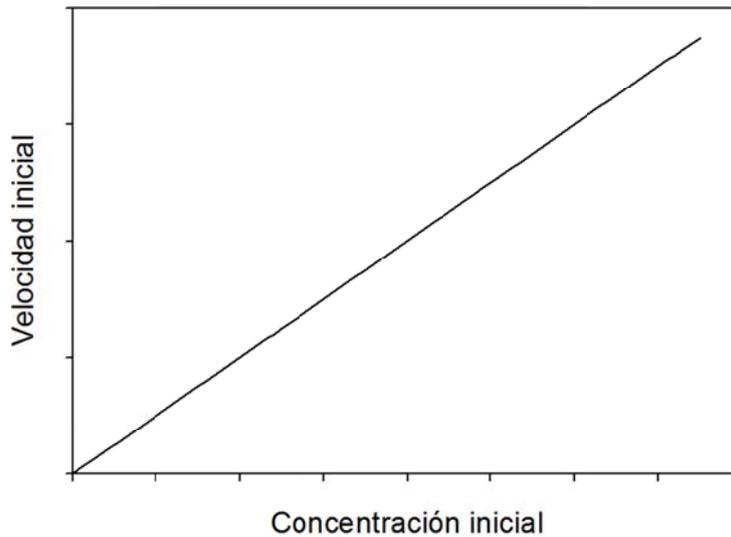


Figura 3.5. Difusión Pasiva. Gráfico de velocidades iniciales vs. concentraciones iniciales.

Difusión facilitada

Si miramos con atención la expresión (3.4), observaremos que la difusión simple de ciertos compuestos está desfavorecida (es decir, ocurrirá con una velocidad muy baja). Tal es el caso, por ejemplo, de los compuestos con elevado peso molecular (el coeficiente de difusión es inversamente proporcional al tamaño de la molécula) y de los compuestos muy hidrofílicos (que presentarán un coeficiente de reparto P pequeño). ¿Cómo se las ingenia la célula para transportar a través de la membrana compuestos con tales características, de ser necesario? De manera genérica, podemos decir que la estrategia general para llevar adelante tal transporte es el uso de sistemas de transporte especializados constituidos por proteínas integrales de membrana. Cuando el transporte mediado por tales proteínas se realiza a *favor del gradiente de concentración y sin gasto de energía*, estaremos ante un transporte por *difusión facilitada*. En la membrana celular existen poros y canales de distinto tamaño que actúan a modo de tamices. La difusión por poros no incide significativamente en el proceso de absorción, excepto para ciertos iones y moléculas específicos o para ciertas rutas de absorción, como se discutirá oportunamente. Sin embargo, si es relevante en relación a la distribución de fármacos hacia ciertos tejidos en los que el intercambio entre la sangre y el tejido se haya muy favorecido por la presencia de capilares fenestrados (fenestra, en latín, significa ventana) o de capilares discontinuos. A nivel intestinal pueden utilizar este tipo de transporte algunas moléculas pequeñas (por debajo de unos 250 gramos/mol) tales como agua, metanol o urea.

La ecuación de Fick toma la siguiente forma:

$$\frac{dQ}{dt} = D' \times S \times \frac{\Delta C}{\delta} \quad (3.8)$$

donde D' es el coeficiente de difusión acuoso, y S es la superficie de absorción global que aportan los N poros presentes en el tejido o célula considerados; naturalmente, tal superficie estará dada por $N \times \pi \times r^2$, siendo r el radio de la sección de un poro. Procediendo de manera análoga a lo realizado para el caso de la difusión simple, llegamos a la expresión que representa la difusión a través de poros o canales:

$$\frac{dA}{dt} = -k_{a(\text{poros})} \times A \quad (3.9)$$

En el caso más general (considerando que al menos para algunos compuestos podrían coexistir la difusión simple y la difusión por canales), podemos definir la constante de absorción real u observada como la suma de las dos anteriores y plantear la ecuación de Fick teniendo en consideración las contribuciones de los dos procesos que hemos presentado hasta aquí.

$$k_{a(\text{observada})} = k_{a(\text{memb})} + k_{a(\text{poros})} \quad (3.10)$$

Es importante en este punto destacar que, si bien la difusión por poros es un proceso teóricamente saturable (ya que por en un instante dado no podrán transportarse más moléculas de soluto que las equivalentes al número de poros presentes en el tejido considerado) la elevada cantidad de poros hace que difícilmente se alcance el punto de saturación y por eso asumimos una cinética de *primer orden aparente*.

Matemáticamente, además, a nivel intestinal podemos asimilar la difusión por poros a la difusión a través de la unión estanca entre dos células adyacentes del epitelio (es decir, la ruta paracelular). La permeabilidad de la unión estanca varía enormemente de tejido en tejido: por ejemplo, las uniones estancas a nivel intestinal son mucho más permeables que las de la vejiga o la barrera hematoencefálica.

Mención aparte merece la difusión facilitada por *carriers* o portadores con especificidad de sustrato. En este caso, al producirse el evento de reconocimiento (unión del sustrato) se induce un cambio conformacional en la proteína de membrana que conduce a la traslocación del sustrato. Este tipo de difusión facilitada suele producirse a mayor velocidad que la difusión simple. Se trata no obstante de un proceso saturable, cuya cinética puede ser adecuadamente modelada con la ecuación de Michaelis-Menten:

$$\frac{dA}{dt} = -\frac{V_m \times A}{K_m + A} \quad (3.11)$$

V_m representa la velocidad máxima de transporte (correspondiente a situaciones por encima de la saturación del sistema) y es proporcional al número de unidades del transportador

presentes en el sitio de absorción; A es nuevamente la concentración de fármaco en el lugar de absorción y Km es la constante de Michaelis-Menten. Esta última tiene una relación inversa con la afinidad entre el sustrato y el transportador. Cuando A es muy pequeña y Km es mucho mayor que A (es decir en condiciones muy por debajo de las de saturación) se puede despreciar A en el denominador. Reuniendo las dos constantes Vm y Km, entonces la expresión 3.11 asume la siguiente forma:

$$\frac{dA}{dt} = -k_{ap} \times A \quad (3.12)$$

k_{ap} es aquí una constante de absorción aparente, ya que por debajo y lejos de la condición de saturación la absorción por difusión facilitada tiene un comportamiento lineal, es decir, obedece una cinética de primer orden, similar a lo que ocurriría si el transporte se verificara por difusión simple. En cambio, si A es mucho mayor a Km (sistema saturado) podemos despreciar Km frente a A en el denominador y aparecerá una cinética aparente de orden 0: la velocidad de transporte será constante y no será otra que la velocidad máxima del sistema. El hecho de que el transportador reconozca y transporte ciertos compuestos y no otros implica que este tipo de transporte es selectivo. Al mismo tiempo, si existe más de un sustrato de un determinado transportador y ambos sustratos se encuentran simultáneamente en el medio, existirá la posibilidad de inhibición competitiva (qué sustrato será transportado preferentemente dependerá tanto de las concentraciones relativas como de la afinidad de cada sustrato por el transportador). Es decir, dos compuestos similares pueden competir por el mismo portador observándose una inhibición de la absorción de uno de ellos o de ambos. Esto será una potencial causa, en el caso de que al menos uno de los sustratos sea un fármaco, de una interacción (por ejemplo, fármaco-alimento, o una interacción medicamentosa). Como ya insinuamos, un buen ejemplo de este tipo de transporte es la difusión facilitada de la glucosa; recordemos además que, para mantener un gradiente de concentración favorable a la absorción, apenas se absorbe la glucosa la célula produce una reacción bioquímica para transformar a la glucosa en un derivado.

Transporte activo

Desde el punto de vista del tratamiento matemático, el transporte activo no difiere de lo discutido para la difusión facilitada, obedeciendo una cinética michaeliana. No obstante, algunos puntos relacionados con el transporte activo merecen discutirse. En primer lugar, el mismo *ocurre (ya sea de manera directa o indirecta) a expensas de gasto de ATP*; en segundo lugar, *puede ser utilizado para transportar compuestos a favor o en contra del gradiente de concentración*. Existen transportadores que llevan adelante transporte activo y facilitan la absorción de fármacos, y transportadores que se oponen a la absorción. Los primeros suelen tener una especificidad acotada; los segundos, suelen ser de amplia especificidad o

poliespecíficos, como se discutirá oportunamente en el capítulo dedicado a biotransformación y excreción de fármacos. A los transportadores que se oponen a la absorción los llamaremos transportadores de eflujo. Mientras que aquellos transportadores que facilitan la absorción de fármacos han aparecido evolutivamente para favorecer la incorporación de elementos fisiológicos (por ejemplo, nutrientes), los transportadores de eflujo que limitan la absorción de fármacos son esencialmente un mecanismo de defensa hacia compuestos químicos sin rol fisiológico definido. Para aprovechar el transporte activo a favor de la absorción, el principio activo deberá poseer una estructura molecular similar a la de algún elemento fisiológico sustrato del transportador. La levodopa, utilizada como antiparkinsoniano, constituye un ejemplo clásico de fármaco que se absorbe rápidamente mediante transporte activo. Su similitud molecular con los aminoácidos aromáticos hace que sea reconocida y transportada, justamente, por el sistema de transporte de estos aminoácidos (ver Figura 3.6). Una de las consecuencias clínicas de hecho es que levodopa puede competir a nivel intestinal con aminoácidos de la dieta si se administra cerca de una comida con alto contenido proteico.

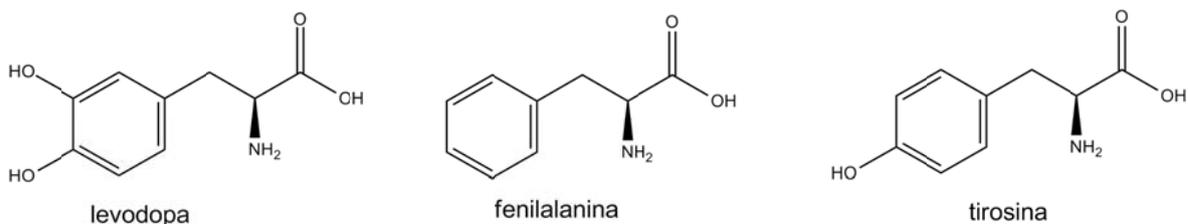


Figura 3.6 Estructuras químicas de levodopa y aminoácidos aromáticos similares.

Si consideramos un principio activo cuya absorción se verificara a través de difusión pasiva y transporte activo o difusión facilitada, la expresión general para describir matemáticamente el proceso de transporte sería ahora:

$$\frac{dA}{dt} = -\frac{V_m \times A}{K_m + A} - k_{a(\text{observada})} \times A \quad (3.13)$$

La ecuación 3.13 representa la expresión más general para describir la cinética de absorción de un fármaco siempre y cuando no existan mecanismos de eflujo (el tratamiento matemático en este caso es algo más complejo y no lo discutiremos aquí); en otras palabras, el modelo expresado en 3.13 es la forma general para un compuesto que sea incorporado tanto por difusión pasiva y/o por poros, por un lado, y a través de un transportador saturable. Como ya se dijo, la difusión pasiva es el mecanismo de transporte más frecuente, por lo que, cuando un fármaco no tenga afinidad por portadores, nos desharemos del primer término de la ecuación y reduciremos la cuestión a la ley de Fick.

Si retomamos el ejemplo ilustrado en la Figura 3.5 pero consideramos ahora que el fármaco se incorpora tanto por difusión pasiva como por un proceso de transporte mediado favorable a la absorción, la gráfica de velocidades iniciales en función de concentraciones iniciales será la de la Figura 3.7, donde vemos que el punto de saturación del sistema saturable es un punto de

inflexión (o, más propiamente, una “zona de inflexión”) a partir del cual el comportamiento continúa siendo lineal pero disminuye la pendiente. La ecuación de esta nueva recta tiene una ordenada al origen correspondiente a la V_m del sistema saturable, y una pendiente dada únicamente por la contribución de la difusión simple.

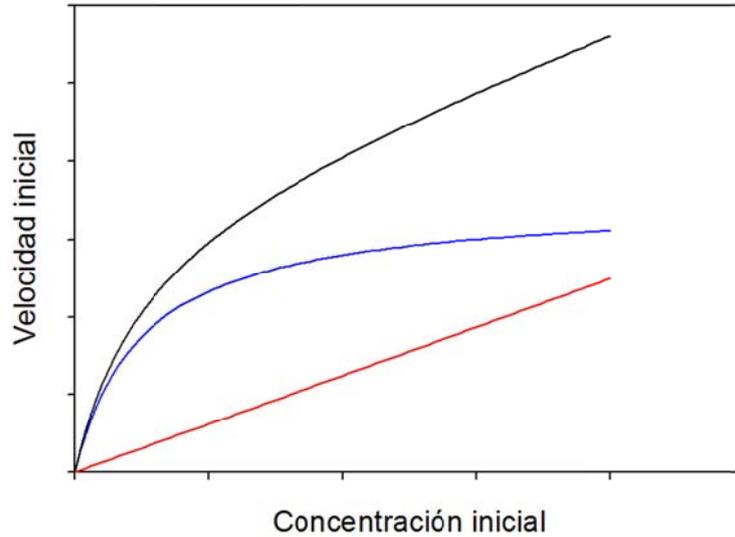


Figura 3.7 Gráfico de velocidad inicial versus concentración inicial de un principio activo que se absorbe por difusión simple (—), por transporte activo (—) o por ambos mecanismos (—).

Bibliografía

- Doménech Berrozpe, J., Martínez Lanao, J., Plá Delfina, J. M. (2013). *Tratado General de Biofarmacia y Farmacocinética*, Vol. I. España: Síntesis.
- Kenneth, A. Dosage Forms and Their Routes of Administration. (2009) En Hacker, M., Bachmann, K., Messer, W. (eds). *Pharmacology. Principles and Practice*. España: Elsevier.
- McNamara, P. J., Leggas, M. (2009). “Drug Distribution”. En Hacker, M., Bachmann, K., Messer, W. (eds). *Pharmacology. Principles and Practice*. España: Elsevier.

CAPÍTULO 3

Distribución de Fármacos

Alan Talevi, Carolina L. Bellera

Definición. ¿Equilibrio de distribución?

En el capítulo previo hemos discutido la transferencia de unidades de masa de fármaco desde el sitio de administración hacia la circulación sistémica. Usaremos el término *distribución* para referirnos a los fenómenos o procesos involucrados en el *intercambio de unidades de masa de fármaco entre la sangre y el resto de los tejidos* (tejidos extravasculares). Conforme ocurre la absorción, se transfieren unidades de masa de fármaco a la sangre, resultando en un gradiente de concentración a través de los capilares que explica el movimiento de moléculas de fármaco desde el espacio intravascular hacia el fluido intersticial, en primera instancia, y hacia el fluido intracelular luego. Al igual que la absorción, se trata de un proceso eminentemente pasivo con excepción de algunos fármacos sustrato de sistemas de transporte especializados. De hecho, los mismos principios/mecanismos generales que rigen la absorción del principio activo intervienen luego en su distribución. Observemos que en la definición previa hablamos de intercambio, término que refleja la naturaleza generalmente reversible del proceso. Si bien es cierto que el sentido inicial de la distribución será desde la sangre hacia los tejidos extravasculares, si ocasionalmente los niveles de fármaco libre en sangre descienden acontecerá un retorno de unidades de masa de fármaco desde los tejidos extravasculares hacia el espacio intravascular.

Subyacente a la descripción previa aparece la idea de *equilibrio de distribución*, un concepto utilizado frecuentemente en la literatura especializada cuando se aborda este tema. Sin embargo... ¿puede alcanzarse el equilibrio de distribución? Si pensamos a un organismo vivo desde el punto de vista termodinámico, pensaremos en un sistema abierto sometido a un permanente intercambio de materia y energía con su entorno. Siendo así, los sistemas vivos son sistemas altamente dinámicos, en cambio permanente. Se trata, por otro lado, de sistemas entrópicamente desfavorables, característica compensada entálpicamente. De modo que para un sistema vivo el equilibrio es un estado hacia el cual tiende espontáneamente (y al cual, de hecho, se aproxima de manera inexorable muy a pesar suyo) pero inalcanzable en tanto vivo. Lo vivo sólo alcanza el equilibrio cuando pierde la calidad de tal.

Además de las razones anteriormente expuestas, desde el punto de vista farmacocinético existe una razón adicional para considerar el equilibrio como una imposibilidad. Mientras que,

una vez absorbido el fármaco, su eliminación constituye un proceso continuo, ininterrumpido, la entrega del fármaco al organismo (la administración del medicamento) habitualmente se lleva a cabo de manera discreta. Sólo en aquellos casos en los que el fármaco ingrese al organismo de manera continua y obedeciendo una cinética de orden cero (es decir, a velocidad constante) podremos aproximarnos bastante a un verdadero estado de “equilibrio de distribución” (Figura 4.1). En tales circunstancias, luego de iniciada la administración eventualmente se alcanzará un estado estacionario en el cual la velocidad de ingreso de fármaco al organismo igualará la velocidad de eliminación, no registrándose por ende cambio neto en los niveles de fármaco en el cuerpo. Esto ocurre en situaciones terapéuticas acotadas: a) la administración continua por vía intravenosa (infusión intravenosa lenta) y, b) los sistemas de liberación modificada que determinan una liberación sostenida (sistemas de liberación sostenida). Hablando rigurosamente, aún en estos casos podría pensarse que los niveles sanguíneos de fármaco están sometidos a pequeñísimas (insignificantes) variaciones. Por ejemplo, incluso si el fármaco se administra por perfusión intravenosa un análisis detenido nos revelará que el organismo recibe el medicamento en unidades discretas (las gotas de solución medicamentosa que caen en la vena) aunque consideraremos que a todos los fines prácticos la administración es, efectivamente, continua. Sintetizando, *el equilibrio de distribución es un estado al que tenderá el fármaco en el organismo pero al que sólo se acercará genuinamente en el caso de utilizar un sistema de administración que entregue el fármaco de manera continua y constante.*

Por otras rutas y formas de administración el estado estacionario se alcanzará luego de administrar dosis múltiples e idénticas a intervalos regulares. En estos casos, el estado estacionario estará definido por la fluctuación periódica de los niveles plasmáticos del fármaco entre concentraciones plasmáticas máxima y mínima prácticamente constantes. Se trata por lo tanto, de un estado pseudo-estacionario, en el cual las concentraciones plasmáticas oscilarán dentro de rango de niveles plasmáticos aproximadamente fijo (Figura 4.2).

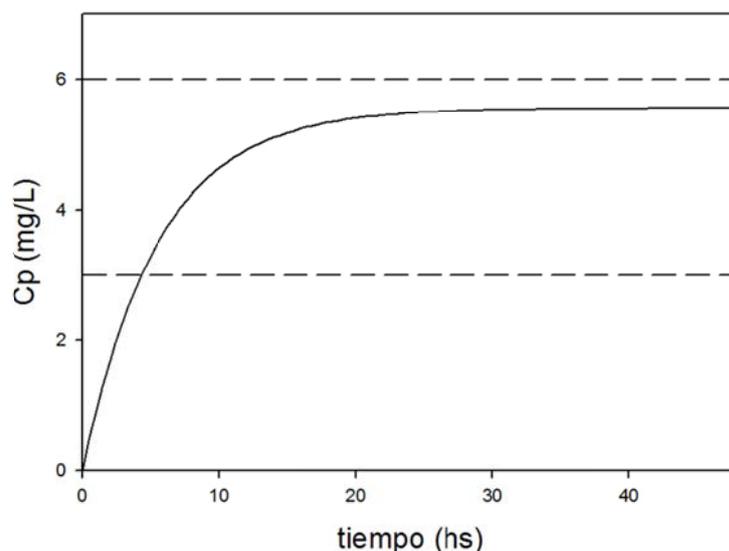


Figura 4.1 Gráfico de un fármaco que obedece a una Cinética de absorción de orden cero.

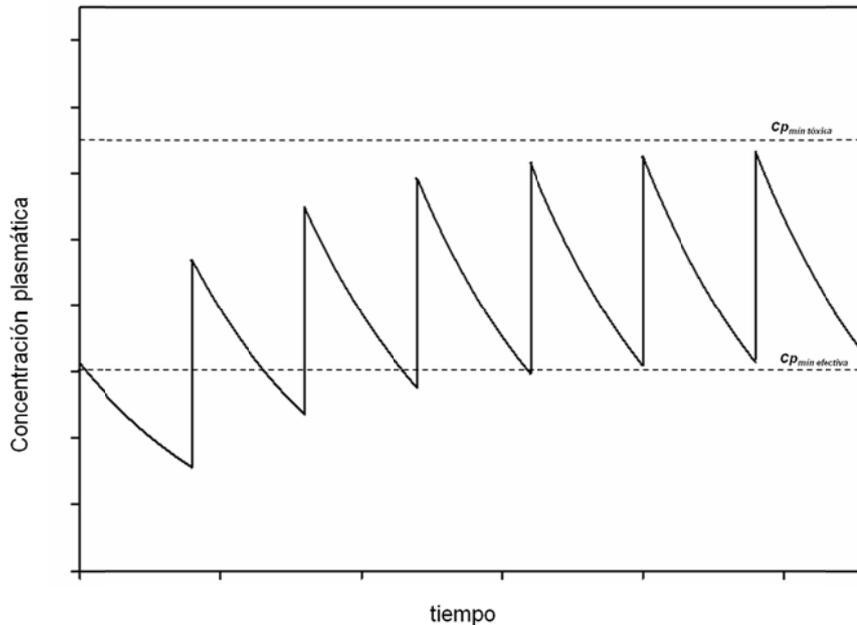


Figura 4.2 Gráfico de la concentración plasmática versus el tiempo para un fármaco que es administrado por vía intravenosa rápida en dosis múltiples.

Es pertinente aclarar que distintos modelos farmacocinéticos describen o consideran el proceso de distribución de distinta manera, tanto desde el punto de vista conceptual como matemático, simplificándolo en mayor o menor medida. Por ejemplo, los modelos compartimentales, que se estudiarán oportunamente a lo largo del curso de Biofarmacia, representan el organismo con uno (modelo monocompartimental), dos (modelo bicompartimental) o más (modelos multicompartimentales) compartimentos, asumiendo que el fármaco se distribuye de manera homogénea e instantánea en cada uno de los compartimentos considerados.

Factores que condicionan la distribución de un fármaco

Existen diversos factores que afectan la distribución de un fármaco. En primer lugar, pueden considerarse una serie de propiedades fisicoquímicas del principio activo que directa o indirectamente afectan su capacidad de transferencia a través de las barreras biológicas. Entre estas propiedades encontramos su peso molecular (a mayor peso molecular la difusión se encontrará más restringida); su polaridad (fármacos polares pueden atravesar algunos endotelios y epitelios por filtración, pero tienen dificultades para realizar difusión simple a través de la membrana celular o para extravasar a través de capilares de permeabilidad restringida, como la barrera hematoencefálica); su grado de ionización (que podemos relacionar con su constante de disociación ácida o básica y con el pH del entorno) y; su afinidad por sistemas de transporte especializados. Por otra parte, a nivel de los endotelios de los vasos que irrigan los tejidos y a nivel de las células que constituyen el tejido nos interesará conocer la naturaleza, niveles de expresión y localización subcelular de transportadores; las características de la

unión oclusiva; las características del lecho capilar que perfunde un órgano determinado: la existencia y características de poros, discontinuidades o interrupciones en el endotelio (por ejemplo, capilares fenestrados y sinusoides) (Figura 4.3). Por último, serán relevantes a) la perfusión de cada tejido (la densidad de los capilares es diferente para distintos órganos; por ejemplo, la glándula tiroides tiene muy alta densidad capilar, mientras que el tejido adiposo presenta baja densidad capilar) y; b) la afinidad entre un fármaco y un tejido determinado (definida mayormente por las interacciones inespecíficas que pueden darse entre ambos).

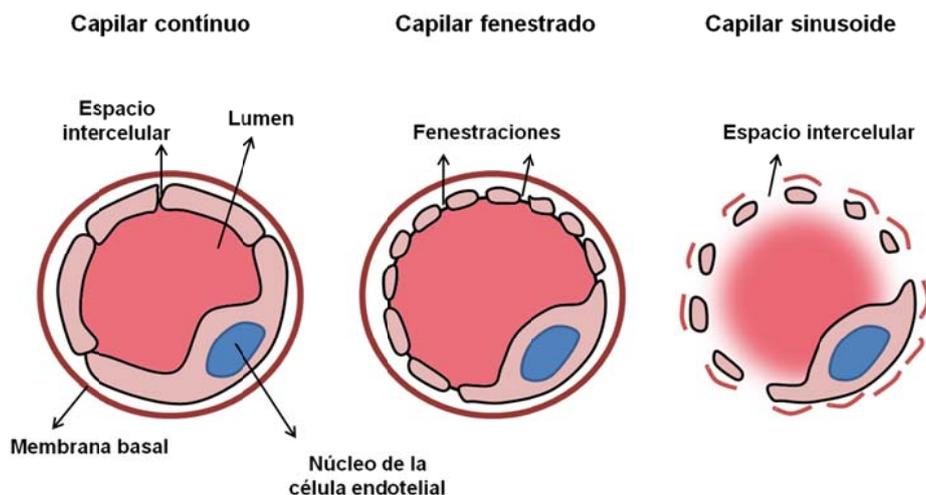


Figura 4.3. Esquema de los diferentes tipos de capilares (corte transversal).

En base a la conjunción de los elementos previamente mencionados los fármacos pueden clasificarse en *fármacos cuya distribución se haya limitada por perfusión* y *fármacos cuya distribución se haya limitada por difusión*. Aquellos fármacos para los cuales los capilares no representen una barrera significativa para su extravasación se moverán rápidamente desde la sangre a los tejidos extravasculares; la velocidad de distribución hacia un tejido dado estará determinada fundamentalmente por la velocidad a la que el fármaco accede al lecho vascular que irriga tal tejido. Hablaremos en este caso de distribución limitada por perfusión: la llegada al lecho capilar que perfunde determinado órgano es la etapa limitante del proceso de distribución. Este tipo de fármacos serán captados rápidamente por órganos altamente irrigados, tales como el corazón, los riñones, los pulmones, el hígado y el cerebro. Es el caso típico de compuestos lipofílicos de relativamente bajo peso molecular (como por ejemplo el barbitúrico anestésico tiopental, Figura 4.4). La Tabla 4.1 presenta una lista de la velocidad de perfusión de distintos órganos y tejidos. Para aquellos principios activos cuya distribución se encuentre limitada por difusión, la extravasación por difusión simple a través de las paredes de los capilares será más lenta (especialmente si la difusión por poros se encuentra restringida). Como ejemplo pueden mencionarse aquellos fármacos que no manifiestan efectos a nivel del sistema nervioso central por no poder superar la importante barrera difusional que supone la barrera hematoencefálica. Habitualmente, tampoco logran acceder significativamente al fluido intracelular. Se trata típicamente de fármacos muy hidrofílicos o de alto peso molecular.

Podemos mencionar como ejemplos antibióticos como la penicilina o el aminoglicósido vancomicina (Figura 4.5). La Figura 4.6 presenta esquemáticamente la captación de fármacos limitados por su velocidad de perfusión o difusión. Debe subrayarse que hasta aquí no hemos considerado la afinidad de un principio activo por sistemas de transporte especializado expresados en un tejido determinado; el reconocimiento y transporte del fármaco por parte de estos sistemas puede desde luego modificar las permeabilidad del tejido al fármaco, independientemente de la capacidad de difusión de este último.

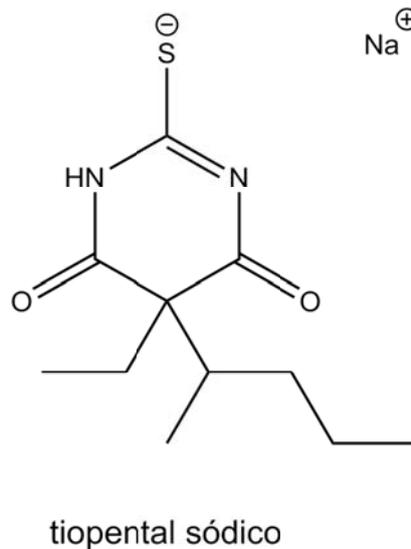
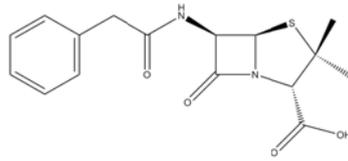


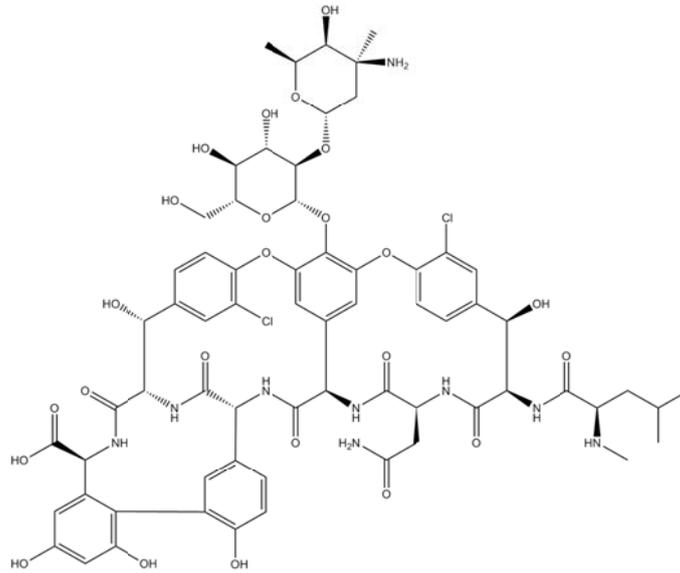
Figura 4.4 Estructura química del anestésico tiopental.

Tabla 4.1. Velocidad de perfusión de distintos órganos y tejidos en un adulto (70 kg).

Órgano	Velocidad de perfusión (ml/min)
Cerebro	700
Corazón	300
Riñones	1100
Hígado	1350
Músculo	750
Piel	300
Huesos	250
Grasa	200



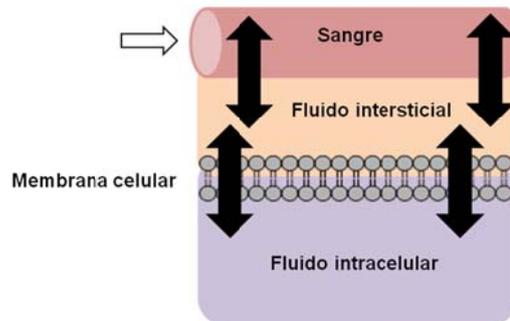
penicilina



vancomicina

Figura 4.5. Estructuras químicas de los antibióticos penicilina y vancomicina

A) Velocidad de distribución limitada por perfusión



B) Velocidad de distribución limitada por difusión

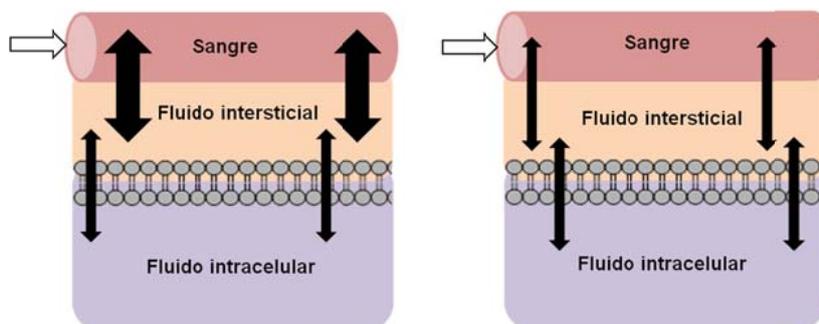


Figura 4.6 Esquema de la captación de fármacos limitada por la velocidad de perfusión (A), difusión (B).

Volumen de distribución real y volumen de distribución aparente

El volumen de distribución aparente V es un parámetro farmacocinético que emplearemos abundantemente en el módulo de Biofarmacia en el que se aborda el estudio de la Farmacocinética. Nos será de suma utilidad para modelar o predecir la evolución temporal de los niveles plasmáticos de un fármaco determinado. Veremos que la interpretación del valor que este parámetro asume para un fármaco determinado no es unívoca; dicho de otra manera: dos principios activos podrían tener el mismo volumen de distribución aparente por razones totalmente distintas. El volumen aparente nos dice poco del patrón de distribución específico de un principio activo dado. Habitualmente, la literatura se refiere al volumen de distribución aparente simplemente como “volumen de distribución”. *Es importante diferenciarlo entonces del volumen de distribución real de un principio activo.* Cuando hablamos de volumen de distribución real nos referimos al volumen de fluido corporal al que efectivamente accede el fármaco. En la Tabla 4.2 presentamos algunos volúmenes fisiológicos típicos para una persona de 70 kg; nos serán de utilidad para expandirnos sobre el significado del volumen de distribución real. Observamos en la tabla que un individuo de 70 kg de peso tiene, aproximadamente, un volumen de fluido de 42 litros. Por lo tanto, para un individuo de esas características, 42 litros será la cota superior del volumen de distribución real. Ningún fármaco podrá tener un volumen de distribución real que exceda ese valor para este individuo. Más aún, sólo un principio activo que acceda a todo el volumen corporal (es decir, que acceda a todo el fluido intersticial e intracelular) podrá tener un volumen real de 42 litros. Si un compuesto presenta dificultades para extravasarse y penetrar las células de la sangre, su volumen de distribución real corresponderá aproximadamente al del plasma. Si en cambio logra extravasarse pero no consigue atravesar las membranas celulares de las células que de los tejidos extravasculares, el volumen de distribución sería el del fluido extracelular, que incluye el volumen plasmático más el volumen del fluido intersticial.

Tabla 4.2. Volúmenes fisiológicos aproximados para un adulto (70 kg).

Fluido	Volumen (L)	% de peso corporal
Plasma	3	4
Sangre	5	7
Fluido intersticial	12	14
Agua intracelular	27	39
Agua extracelular	15	21
Agua total	42	60

En el marco del modelo farmacocinético monocompartimental el volumen de distribución aparente se define como la relación entre la cantidad total de fármaco en el cuerpo (Q) y la

concentración plasmática de fármaco *una vez se ha alcanzado el equilibrio de distribución*, C_p . Es decir, el volumen de distribución sería el volumen en el que, alcanzado el equilibrio, estaría distribuyéndose el fármaco si los niveles del mismo en el cuerpo fueran homogéneos (e iguales por lo tanto a la concentración plasmática total C_p).

$$V = \frac{Q}{C_p} \quad (4.1)$$

Llegado este punto corresponde realizar algunas aclaraciones. Cuándo se alcanza el equilibrio de distribución en el marco de determinado modelo farmacocinético depende, precisamente, del modelo farmacocinético que utilicemos para describir la disposición del fármaco en el organismo. En el modelo monocompartimental, por ejemplo, se asume que la distribución del fármaco se produce de manera instantánea y homogénea en todo el compartimento que representa al organismo. Por lo tanto, podríamos considerar que en el modelo monocompartimental el equilibrio de distribución se alcanza instantáneamente y se mantiene luego en todo momento, independientemente de que varíen los niveles de fármaco en el cuerpo. Desde ya que esto no ocurre en la realidad, fuera del modelo, dado que no existe tal cosa como una distribución instantánea (tampoco una distribución homogénea): la velocidad de transferencia no es nunca infinita y los distintos tejidos poseen características particulares que afectan la cinética de distribución del fármaco en cada uno de ellos. Así y todo, para aquellos fármacos que ajustan suficientemente bien al modelo monocompartimental, el volumen de distribución aparente puede determinarse de manera relativamente sencilla, como se describe a continuación. Tras la administración de una dosis D de fármaco mediante bolo intravenoso, se extrapola hacia atrás la recta de $\ln C_p$ vs t ; la ordenada al origen nos daría $\ln C_{p_0}$, siendo C_{p_0} la concentración plasmática que se hubiera obtenido a tiempo 0 si el fármaco efectivamente se distribuyera de forma instantánea. Como además, apenas inyectado el fármaco todavía no se ha comenzado su eliminación, la cantidad de principio activo que hay en el organismo equivale a la dosis, de manera que:

$$V = \frac{D}{C_{p_0}} \quad (4.2)$$

Cuando más adelante entremos en detalles sobre el modelo monocompartimental, veremos que también podríamos considerar:

$$V = \frac{Q_t}{C_{p_t}} \quad (4.3)$$

donde Q_t y C_{p_t} representan la cantidad de fármaco en el cuerpo y la concentración plasmática a un tiempo t cualquiera.

La Tabla 4.3 presenta los volúmenes de distribución aparentes correspondientes a distintos fármacos. Se desprende de la misma que el volumen de distribución aparente no coincidirá necesariamente con el volumen de distribución real (obsérvese que algunos principios activos poseen volúmenes aparentes muy por encima de la cota superior del volumen real que ya hemos definido en 42 litros para un individuo de 70 kg de peso). Si los niveles de fármaco fueran homogéneos en el organismo, entonces el volumen de distribución aparente coincidiría con el real. No obstante, en la enorme mayoría de los casos, sino en todos, la concentración plasmática del fármaco no es representativa de la concentración que alcanza el fármaco en otros tejidos.

Tabla 4.3. Volumen de distribución aparente para diferentes fármacos.

Fármaco	Volumen (L/70kg)
Cloroquina	15.000
Amiodarona	5.000
Clorpromazina	1.500
Digoxina	490
Diazepam	168
Lorazepam	100
Fenobarbital	50
Fenitoína	44.1
Fenobarbital	38.5
Aspirina	15
Ibuprofeno	9.8

Si recordamos la hipótesis del fármaco libre (vertida y desarrollada en la Introducción), alcanzado el equilibrio de distribución solamente los niveles de fármaco libre serán homogéneos a ambos lados de cualquier biomembrana. No obstante, en general una fracción de las unidades de masa de principio activo presentes en el cuerpo se hallará interaccionando de manera reversible e inespecífica con proteínas plasmáticas y/o con elementos de los tejidos (grasa, proteínas, ácidos nucleicos), hecho que constituye uno de los motivos por los cuales los niveles de fármaco no serán homogéneos en todo el organismo. Discutamos brevemente la unión a proteínas del plasma. El complejo fármaco-proteína plasmáticas se produce a través de interacciones iónicas y de van der Waals, y su capacidad de extravasar es mínima en relación a la del fármaco libre. El fármaco unido a proteínas plasmáticas se encuentra prácticamente confinado a los vasos sanguíneos. Los ácidos débiles suelen unirse preferentemente a albúmina, ligeramente básica, mientras que las bases débiles en general se unen mayormente a la glicoproteína ácida alfa-1. La mayoría de los métodos analíticos utilizados en clínica miden la concentración plasmática total, esto es, la concentración de fármaco unido a proteínas plasmáticas más la concentración de fármaco libre en plasma. Esto es un problema a la hora de interpretar el volumen de distribución y predecir la intensidad del efecto del

fármaco, ya que solamente la concentración de fármaco libre en plasma se iguala –bajo los supuestos de la hipótesis- a la concentración de fármaco libre en cualquier lugar del cuerpo. Pese a que existen métodos para medir la concentración libre en plasma (ultrafiltración, diálisis de equilibrio, ultracentrifugación) los mismos son tediosos y caros y todavía no se han constituido como método de rutina en estudios farmacocinéticos ni estudios de monitoreo de niveles plasmáticos de fármaco.

La Figura 4.7 esquematiza los distintos procesos que pueden influir en la distribución del fármaco en el organismo. Por lo mencionado en el párrafo anterior, la concentración plasmática que utilizaremos habitualmente para calcular el volumen aparente es la concentración plasmática total, que involucra tanto el fármaco libre en plasma como el fármaco unido a proteínas plasmáticas. Si la unión a proteínas plasmáticas es muy extensa y la serie de equilibrios concatenados presentados en el esquema se encuentra desplazada hacia el extremo izquierdo, entonces la concentración plasmática tenderá a sobrerrepresentar los niveles de fármaco en el resto del cuerpo; C_p tenderá a ser alta y V tenderá a ser bajo, similar al volumen plasmático (3 litros, para un sujeto de 70 kg). En resumen, el volumen de distribución aparente calculado como antes se describió, cuando existe unión a proteínas plasmáticas, tiende a subestimar el volumen real. Otra consecuencia importante de la unión a proteínas del plasma es que, conforme existen un número limitado de sitios de unión en las mismas, la administración conjunta de dos fármacos que interaccionan con una misma proteína puede dar lugar a interacciones medicamentosas por desplazamiento de un fármaco por parte de otro y aumento de las concentraciones de fármaco libre. Ciertas enfermedades y condiciones fisiológicas pueden influir en el perfil de proteínas plasmáticas (modificando consecuentemente los niveles de fármaco libre asociados a una determinada dosis) (Tabla 4.4). En cambio, para la mayoría (aunque no todos) de los fármacos y las dosis terapéuticas utilizadas, la fracción de fármaco libre en plasma (concentración de fármaco libre en plasma en relación a la concentración plasmática total) suele ser independiente de los niveles de fármaco administrado (no entraremos en detalles sobre el equilibrio que se establece entre el fármaco y las proteínas del plasma). Como se ilustra en la Tabla 4.5, el cambio relativo en los niveles de fármaco libre (y, por ende, en la intensidad de la respuesta farmacológica) debido al desplazamiento será más pronunciado para aquellos fármacos con una extensa unión a proteínas plasmáticas. En aquellos casos en los que, aplicando un método analítico adecuado, se consigue determinar la fracción de C_p que corresponde a fármaco unido a proteínas plasmáticas, puede corregirse el volumen aparente por la unión a dichas proteínas, de acuerdo a la siguiente expresión:

$$V' = \frac{Q - Q_{\pi}}{C_p - C_{p_{\pi}}} = \frac{Q - (V_p \times C_{p_{\pi}})}{C_p - C_{p_{\pi}}} \quad (4.4)$$

donde Q_{π} corresponde a las unidades de masa de del fármaco unidas a proteínas plasmáticas, $C_{p_{\pi}}$ corresponde a la concentración plasmática de fármaco unido a proteínas plasmáticas, y V_p es el volumen del plasma, aproximadamente 3 L para un sujeto de 70 kg. C_p está dada por la suma de $C_{p_{\pi}}$ y la concentración de droga libre en plasma C_{p_L} . Naturalmente, al compensar de esta manera la unión del fármaco a proteínas plasmáticas, el volumen corregido de tal manera es mayor (recordemos que la unión a proteínas del plasma tiende a

disminuir el valor del volumen aparente), y de no existir unión a tejidos ni interacción con sistemas de transporte especializado se correspondería al volumen real.

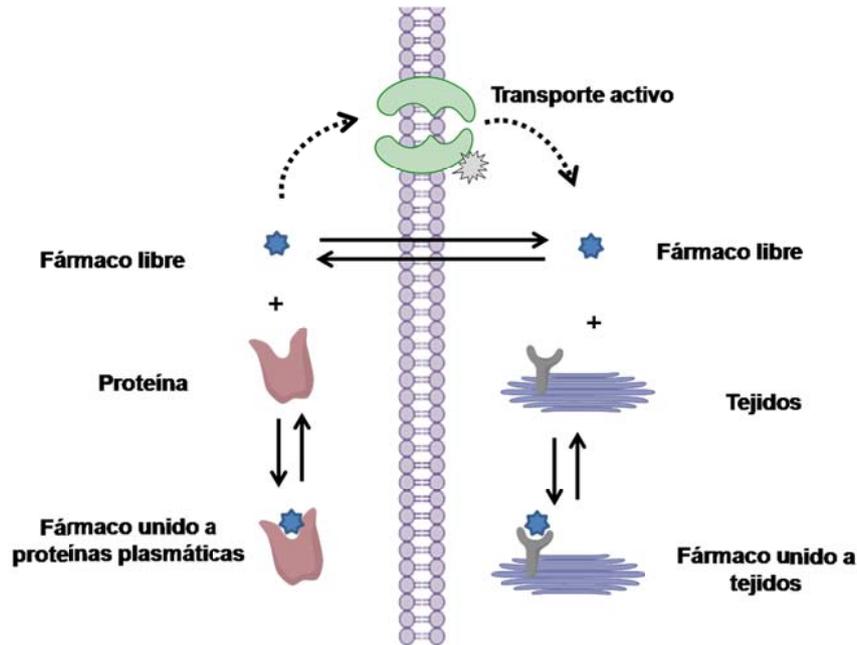


Figura 4.7. Esquema del proceso de distribución de un fármaco en el organismo.

Tabla 4.4. Factores fisiológicos y patológicos que alteran la unión a proteínas plasmáticas.

Disminuyen	Aumentan
<i>Albúmina</i>	
Cirrosis hepática Edad (neonato o anciano) Embarazo Enfermedades gastrointestinales Fibrosis quística Insuficiencia renal Traumatismos Pancreatitis aguda Síndrome nefrótico	Ejercicio Esquizofrenia Hipotiroidismo Neurosis Paranoia Psicosis
<i>α-Glucoproteína</i>	
Síndrome nefrótico Anticonceptivos orales	Artritis reumatoidea Cirugía Enfermedad celíaca Enfermedad de Crohn Estrés Infarto de miocardio Insuficiencia renal Traumatismos
<i>Lipoproteínas</i>	
Hipertiroidismo Traumatismos	Diabetes Hipotiroidismo Síndrome nefrótico

Tabla 4.5. Ejemplo de modificación de la fracción de fármaco libre al administrar de manera conjunta de dos fármacos (A y B).

	Antes del desplazamiento	Luego del desplazamiento	% de aumento de la fracción libre
Fármaco A			
% unido	95	90	
% libre	5	10	+100
Fármaco B			
% unido	50	45	
% libre	50	55	+10

Si el principio activo muestra una gran afinidad por elementos de los tejidos, el equilibrio global se desplazará hacia el extremo derecho y los niveles de fármaco en plasma tenderán a ser pequeños en relación a los niveles tisulares (ver Figura 4.7). C_p tenderá a disminuir, y el volumen aparente se disparará. Se dice coloquialmente que los tejidos “secuestran” unidades de masa de fármaco. Es el caso del antimalárico cloroquina, que por su gran afinidad por elementos de los tejidos (por ejemplo, los ácidos nucleicos) muestra un volumen de distribución elevadísimo. Por ejemplo, los niveles de este fármaco en hígado pueden ser hasta setecientas veces mayores que sus niveles en plasma. En estos casos los tejidos se constituyen en un reservorio de fármaco, y complicaciones similares a las mencionadas para el caso de las proteínas plasmáticas podrían acontecer si un fármaco desplaza a otro de un tejido o si ocurre una súbita disminución de los sitios de interacción inespecífica en el tejido (pensemos, por ejemplo, en un fármaco que se ha acumulado en el tejido adiposo de un paciente que súbitamente adelgaza).

Hasta aquí hemos considerado la posible falta de homogeneidad en los niveles de fármaco en el organismo a causa de interacciones inespecíficas entre el principio activo y elementos tisulares. Otra posible causa de dicha falta de uniformidad podría ser el transporte del fármaco por sistemas de transporte especializados, hecho que impediría el cumplimiento de la hipótesis del fármaco libre.

Todo lo que se ha discutido anteriormente explica que las concentraciones plasmáticas habitualmente no se corresponden con las concentraciones en el resto del cuerpo, lo que explica por qué llamamos al volumen aparente de tal manera denotando su falta de correspondencia con el volumen real. Como corolario, el volumen aparente no representa el volumen de un espacio anatómico real y es un parámetro farmacocinético ambiguo en tanto un mismo valor de este volumen puede significar cosas distintas. Por ejemplo, un principio activo podría tener un volumen aparente similar al del plasma debido a la dificultad para difundir fuera del endotelio capilar por poseer un elevado peso molecular, o podría tener ese mismo volumen por estar extensamente

unido a proteínas plasmáticas siendo la fracción libre en plasma (que intentará el equilibrio de distribución con la fracción libre en el espacio extravasal) muy pequeña.

Bibliografía

Rowland, M., Tozer, T. N. (1994). *Clinical Pharmacokinetics. Concepts and Applications*. Estados Unidos: Lippincott, Williams & Wilkins.

McNamara, P. J., Leggas, M. (2009). "Drug Distribution". En Hacker, M.; Bachmann, K.; Messer, W. (eds). *Pharmacology. Principles and Practice*. España: Elsevier.

Smith, D. A., Di, L., Kerns, E. H. (2010). "The effect of plasma protein binding on in vivo efficacy: misconceptions in drug discovery". *Nature Reviews Drug Discover*, 9. (pp. 930-939).

CAPÍTULO 4

Metabolismo y Excreción de Fármacos

Andrea V. Enrique, Carolina L. Bellera, Alan Talevi

Definición de Xenobióticos

El cuerpo ha desarrollado mecanismos para eliminar residuos metabólicos y protegerse de compuestos químicos extraños (a los que hemos dado en llamar xenobióticos). Los xenobióticos son compuestos químicos que se introducen en un organismo desde su entorno y que no tienen un rol fisiológico definido. Los aminoácidos y los lípidos esenciales, por ejemplo, tienen un rol fisiológico y no deben considerarse xenobióticos por más que sean incorporados necesariamente desde fuentes externas. En cambio, sí podrían considerarse xenobióticos aquellos compuestos con rol fisiológico que, incorporándose desde el entorno, alcanzan en el organismo concentraciones por encima del rango fisiológico.

Los fármacos son, mayormente, xenobióticos. Los mecanismos de los que dispone el cuerpo para reducir su exposición a agentes químicos extraños también limitan la exposición de esa categoría particular de xenobióticos que son los fármacos. Por ende, los mecanismos de defensa del cuerpo (barreras biológicas con permeabilidad selectiva, sistemas de biotransformación y excreción) limitan la biodisponibilidad de los principios activos. Ciertos principios activos con vida media corta, inclusive, son eliminados del cuerpo antes de distribuirse significativamente a todos los tejidos.

Es interesante subrayar que, de no existir estos mecanismos de eliminación de fármacos, una vez absorbido el principio activo permanecería como tal dentro del organismo hasta tanto lo permitiera su estabilidad química. No es extraño, entonces, que numerosas investigaciones tengan por objeto inhibir o regular hacia abajo, transitoriamente, algún proceso vinculado a la remoción del principio activo (por ejemplo, transportadores de eflujo). No obstante, los mecanismos que limitan la biodisponibilidad de fármacos en el cuerpo también condicionan la exposición a otros compuestos tóxicos (contaminantes ambientales, toxinas) y participan en la distribución, metabolismo y eliminación de compuestos endógenos y residuos metabólicos. Por lo tanto, es posible pensar que cualquier intervención destinada a reducir la actividad de los sistemas de protección del cuerpo producirá efectos adversos más o menos serios. En cambio, el diseño de principios activos con las características de disposición deseadas y el desarrollo de sistemas de entrega de fármacos no convencionales (terapias dirigidas, nanovehículos) (que

conservan su integridad en el torrente sanguíneo durante un tiempo definido y “escondan” al principio activo de los sistemas de eliminación) constituyen alternativas más prometedoras.

El objetivo final, directa o indirectamente, de los sistemas de eliminación de fármacos del organismo es excretar el principio activo (como tal, o bajo la forma de derivados químicos del mismo); es decir, expulsar físicamente la molécula del organismo. Las vías de excreción mayoritarias de fármacos son la bilis (los fármacos eliminados a través de la bilis eventualmente se excretarán en las heces) y la orina. Los procesos de biotransformación, considerados desde el punto de vista global, transforman el fármaco en un derivado químico considerablemente más polar, que no puede ser reabsorbido a nivel de los intestinos o los túbulos renales.

Como se desprende de la lectura de los Capítulos 1 y 2, para ser absorbido debidamente la mayoría de los fármacos deben poseer un adecuado balance hidrofílico-lipofílico: sin llegar a ser insolubles (porque lo que se transfiere es el fármaco libre en solución) deben poseer cierta hidrofobicidad que les permita acceder al torrente sanguíneo, y distribuirse al resto del cuerpo generalmente mediante fenómenos de difusión pasiva. Por otra parte, los fármacos más hidrofóbicos suelen tener mayor afinidad por los blancos moleculares. Para interactuar con el blanco molecular, el fármaco debe desolvatarse, por lo que la energía de interacción entre el fármaco y el receptor debe sobrepasar la energía de solvatación; la desolvatación será menos desfavorable conforme la molécula sea menos polar. Adicionalmente, lo más común es que la interacción entre el principio activo y el blanco molecular comprenda una combinación de interacciones coulombicas o puentes de hidrógeno e interacciones con bolsillos hidrofóbicos de este último. Al mismo tiempo, los compuestos hidrofóbicos tienden a ser retenidos en el organismo (es decir, suelen tener vidas medias de eliminación grandes) y a poseer mayores niveles de toxicidad.

Lo que estamos intentando establecer con la discusión anterior es que los mismos requisitos que en general debe cumplir un fármaco para absorberse, distribuirse e interactuar con su blanco molecular conspiran contra la excreción del mismo, por lo cual para la mayoría de los fármacos la biotransformación en derivados hidrosolubles es un proceso necesario para aumentar la tasa de eliminación.

Metabolismo. Reacciones de Biotransformación

El término biotransformación se refiere a cualquier alteración química del fármaco dentro del organismo catalizada por un sistema enzimático (enzimas de biotransformación). Llamaremos metabolito (o producto de biotransformación) al producto de una reacción de biotransformación. Las reacciones implicadas en la biotransformación pueden clasificarse esencialmente en reacciones de fase I (o de funcionalización) y reacciones de fase II (o de conjugación). Las primeras introducen un grupo químico reactivo en la molécula (o convierten un grupo existente en un grupo más reactivo) que la disponen a ser conjugada posteriormente mediante una

reacción de fase II, en la cual se conjuga una entidad química con un grupo endógeno muy polar (ácido glucurónico, glutatión, acetilo, glicina y otros). Aunque las reacciones de fase I y fase II suelen funcionar de manera concertada (como también suelen hacerlo la biotransformación y la excreción) es posible que para ciertos fármacos se produzca conjugación sin funcionalización previa (ver Figura 5.1).

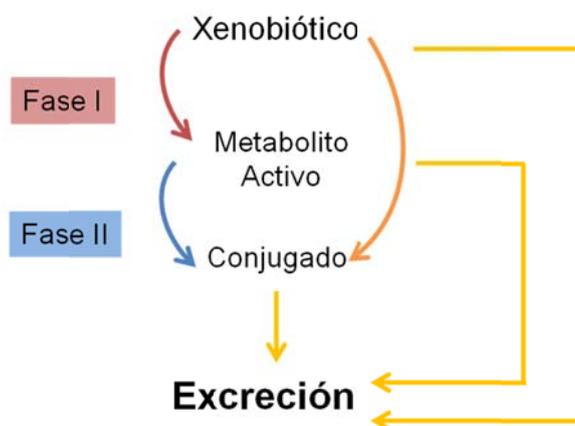


Figura 5.1. El camino que obedece un xenobiótico a fin de excretarse varía según la naturaleza del mismo; frecuentemente atraviesa varios caminos paralelamente.

Las reacciones de biotransformación alteran la estructura química de los fármacos dando como resultado metabolitos que pueden ser:

- Inactivos.
- Activos, ya sea frente al blanco molecular del fármaco original (ej: fluoxetina/norfluoxetina) u otro blanco molecular.
- Tóxicos (ej: acetaminofen/N-acetil-p-quinoneimina).

Mención aparte merece el caso particular de los profármacos, compuestos que necesitan de una transformación metabólica para tener actividad siendo inactivas en su estructura química original.

Generalmente, el metabolismo enzimático transforma fármacos hidrófobos en metabolitos de mayor hidrofiliidad, que pueden ser excretados fácilmente en bilis o en la orina.

Reacciones de fase I

Las reacciones de fase I son llamadas reacciones de funcionalización debido a que exponen, mediante reacciones de hidrólisis, o introducen, normalmente mediante reacciones de oxidación, grupos funcionales químicamente reactivos tales como $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, $-COOH$. Las enzimas involucradas en estas reacciones suelen ser: oxigenasas y oxidasas (como por ejemplo citocromo P450, flavina monooxigenasa, peroxidasa, monoamina oxidasa (MAO), alcohol deshidrogenasa, aldehído deshidrogenasa y xantina oxidasa); reductasas (ej: aldo-keto reductasa y quinona reductasa); enzimas hidrolíticas (ej: estereasa, amidasa, aldehído oxidasa y alquilhidrazina oxidasa) y enzimas antioxidantes (ej: superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa, epóxido hidrolasa, γ -glutamil transferasa, dipeptidasa y cisteína conjugado β -liasa).

En cuanto a la localización subcelular, se ubican mayormente en el retículo endoplasmático de las células en las que se produce la reacción, especialmente las que catalizan reacciones de óxido-reducción. En menor medida tienen lugar en la fracción soluble del citoplasma (citosol) y en la mitocondrias. Algunas reacciones catalizadas por peptidasas ocurren en los lisosomas. Las reacciones de hidrólisis ocurren en el plasma y en diversos tejidos.

El hígado es el órgano que expresa mayores niveles de enzimas que catalizan reacciones de biotransformación. Sin embargo, algunas enzimas metabólicas se expresan extensamente en otros órganos (incluso, en ocasiones, alcanzando mayores niveles de expresión que en el hígado). Otros órganos y tejidos que, aparte del hígado, contribuyen notablemente a la metabolización de xenobióticos son el intestino delgado, los pulmones y los riñones. Adviértase que todos ellos son órganos involucrados en la excreción o intercambio de materia con el entorno, por lo cual su contribución a la biotransformación de xenobióticos no carece de lógica evolutiva.

Algunos ejemplos de reacciones de biotransformación de fase I se encuentran en la siguiente tabla:

Tabla 5.1. Reacciones de Biotransformación de Fase I

Tipo de reacción	Ejemplo
Oxidación Microsomal	Hidroxilación sobre C
	Epoxidación
	Oxidación de N y S
	Desulfuración
	Desaminación
Oxidación no microsomal	Oxidación de Alcoholes y Aldehidos
	Aromatización de ciclos
	Desaminación por la MAO
	Reducción de Nitroderivados
Reducción	Azoreducción
	Deshalogenación reductiva
Hidrólisis	Hidrólisis de Aldehídos y cetonas
	Hidrólisis de Ésteres y amidas

Reacciones de fase II

Las reacciones de fase II son conocidas también como reacciones de conjugación o reacciones sintéticas porque en esta etapa los compuestos se conjugan con compuestos endógenos generalmente hidrofílicos como ácido glucurónico, aminoácidos, péptidos, sulfato y acetato.

Frecuentemente son sustrato de reacciones de conjugación metabolitos obtenidos tras una o más reacciones de fase I sobre el compuesto original; sin embargo, en algunos casos, el compuesto de origen en sí mismo puede estar sujeto directamente al metabolismo de fase II.

En esta etapa ocurren reacciones de glucuronidación, sulfatación, glutatión-conjugación, N-acetilación, metilación y conjugación con aminoácidos como glicina, taurina y ácido glutámico.

Las enzimas involucradas en estas reacciones son uridina difosfato-glucuronosiltransferasa (UDPGT), sulfotransferasa (ST), N-acetiltransferasa, glutatión S-transferasa (GST), metiltransferasa, y enzimas conjugadoras de aminoácidos.

En cuanto a la localización subcelular, las reacciones de fase II ocurren en la fracción microsomal, citosol, mitocondria y membrana nuclear de diversas células, dependiendo de la localización de las enzimas que participan. Ejemplos de reacciones de biotransformación de fase II se presentan en la Tabla 5.2.

Tabla 5.2. Ejemplos de reacciones de Fase II.

Tipo de reacción	Ejemplo
Glucuronidación	$ \begin{array}{ccc} \text{R-OH} & & \text{R-O-G} \\ \text{R-NH}_2 & \xrightarrow{\text{UDPGT}} & \text{R-N-G} \\ \text{R-SH} & & \text{R-S-G} \end{array} $
Sulfatación	$ \begin{array}{ccc} \text{R-OH} & & \text{R-O-SO}_3 \\ \text{R-NH}_2 & \xrightarrow{\text{ST}} & \text{R-N-SO}_3 \end{array} $
Aminoacidación	$ \text{R-COOH} + \text{H}_2\text{N-CH}_2\text{-COOH} \longrightarrow \text{R-CO-NH-CH}_2\text{-COOH} $
Glutathionización	$ \begin{array}{ccc} \text{R-CH-CH}_2 & \xrightarrow{\text{GST}} & \text{R-CH}_2\text{-CH-OH} \\ \quad \quad \quad \diagdown \quad \diagup & & \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \text{O} & & \quad \quad \quad \text{CH}_2 \\ & & \quad \quad \quad \\ & & \quad \quad \quad \text{GS} \end{array} $
Metilación	$ \text{R-OH} \xrightarrow{\text{Metiltransferasa}} \text{R-O-CH}_3 $
Acetilación	$ \text{R-NH}_2 \xrightarrow[\text{N-acetiltransferasa}]{\text{Acetil-CoA}} \text{R-NH-COCH}_3 $

Sistema del citocromo P450

El término citocromo P450 (o CYP450 o CIP450) alude a una superfamilia de enzimas (monooxigenasas) que son consideradas las más relevantes de entre las que catalizan reacciones de fase I sobre xenobióticos, participando en la biotransformación de un 75-85% de los fármacos del mercado. Además, juegan un rol importante en la biosíntesis y catabolismo de varios compuestos endógenos, tales como hormonas esteroideas, vitaminas liposolubles y ácidos grasos. Se trata de hemo-proteínas que en presencia de oxígeno catalizan reacciones de oxidación, mientras que ante una baja presión de oxígeno llevan adelante reacciones de reducción. A nivel subcelular, se localizan en la membrana del retículo endoplasmático de células de distintos órganos, especialmente hígado, riñón, pulmón, intestino y piel. También las encontramos a nivel mitocondrial, donde participan fundamentalmente en la biosíntesis de esteroides y el metabolismo de la vitamina D. El sistema del CYP450, además de la monooxigenasa en sí, incluye dos enzimas “auxiliares” que aportan el poder reductor (electrones) requerido en la reacción redox: la NADPH citocromo P50 reductasa y la citocromo b5, que a su vez puede ser reducida por la NADPH citocromo P50 reductasa o la NADH-citocromo b5 reductasa. La Figura 5.2 muestra la abundancia relativa de distintas enzimas del CYP450 en el hígado. La Figura 5.3 muestra el porcentaje de drogas del mercado en cuyo metabolismo participan distintas enzimas del citocromo. Dado que la velocidad con la que una enzima transforma un sustrato determinado estará dada tanto por la velocidad máxima de la enzima (que depende del número de recambio, es decir, número de moléculas de sustrato convertidas en producto por unidad de tiempo, y de los niveles de enzima) como por la afinidad del sustrato a la misma, existen enzimas (como CYP2D6) que a pesar de hallarse en cantidades relativamente pequeñas (2-5% del total) tienen una notable participación en el metabolismo de xenobióticos.

Aunque el hígado es el principal lugar de las oxidaciones mediadas por el CYP450, tales biotransformaciones (así como también otras reacciones de fase I, y reacciones de fase II) pueden también tener lugar en tejidos extrahepáticos. Como ya se mencionó, los lugares del metabolismo extrahepático de fármacos son frecuentemente las puertas de entrada o excreción de xenobióticos (por ej., pulmón, riñón, piel y mucosa intestinal). Es conocida la presencia de isoenzimas del sistema CYP450, especialmente de la isoenzima CYP3A4, en la mucosa intestinal (ver Tabla 5.3). Es asimismo conocido que diversos fármacos, sustratos de esta enzima –incluyendo por ejemplo antagonistas de calcio e inmunosupresores - muestran una baja y variable biodisponibilidad por vía oral debido a su metabolismo presistémico en el tracto intestinal. Si a ello agregamos que muchos de los sustratos de CYP3A4 sufren un proceso de extrusión activa hacia la luz intestinal mediado por bombas de transporte como la glicoproteína P (P-gp), podemos imaginar fácilmente la influencia que las variaciones inter- e intra-individuales en los niveles de actividad de estas proteínas tendrán a nivel farmacocinético. El problema se complica todavía más cuando consideramos que diversos componentes de la dieta, como por ejemplo compuestos presentes en el jugo de pomelo y en otros jugos de fruta, pueden inhibir el CYP3A4 y/o la P-gp, dando lugar a un aumento de la biodisponibilidad que en muchos casos puede ser de importancia clínica.

Tabla 5.3. Enzimas del citocromo P450 involucradas en metabolismo intestinal.

Enzima	Expresión preferencial
CYP3A4	Tracto gastro intestinal, Hígado
CYP2C9	Hígado, Intestino
CYP2D6	Hígado, Intestino, Riñón
CYP2C8	Hígado, Intestino
CYP2E1	Hígado, Intestino, Leucocitos

La biotransformación de fármacos por parte del citocromo habitualmente precede al metabolismo de fase II, siendo aquella –además– más lenta que las biotransformaciones de fase II. Como consecuencia de ello, habitualmente el metabolismo mediado por el CYP450 es la etapa limitante de la biotransformación de un fármaco. Un mismo sustrato puede ser metabolizado por distintas enzimas del citocromo, presentando, como es de esperar, distintas afinidades por enzimas diferentes. Además, una misma enzima del citocromo puede mediar la oxidación en distintos sitios de un mismo sustrato, a diferentes velocidades.

Las enzimas del CYP no son las únicas que llevan a cabo monooxidaciones (ni mucho menos reacciones de fase I), son sólo las más relevantes en términos generales. Otras enzimas que catalizan reacciones de monooxidación incluyen las alcohol deshidrogenasas (una de las cuales es la principal responsable del metabolismo de etanol), las aldehído deshidrogenasas, las monoamino oxidasas, la xantina oxidasa y las flavina monooxigenasas.

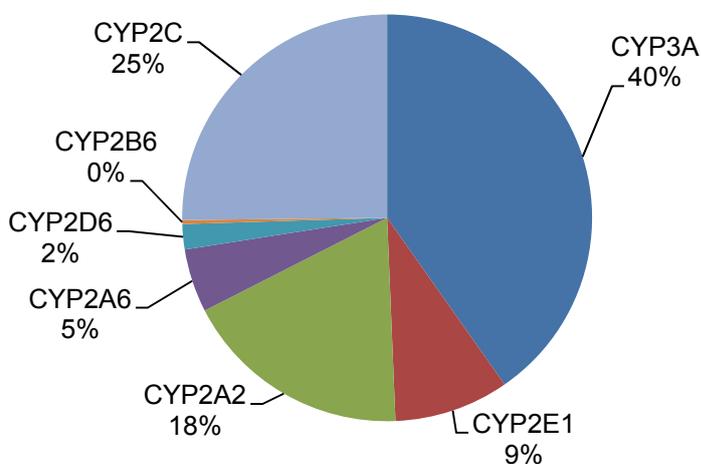


Figura 5.2. Abundancia relativa de distintas subfamilias y enzimas del CYP450 en hígado.

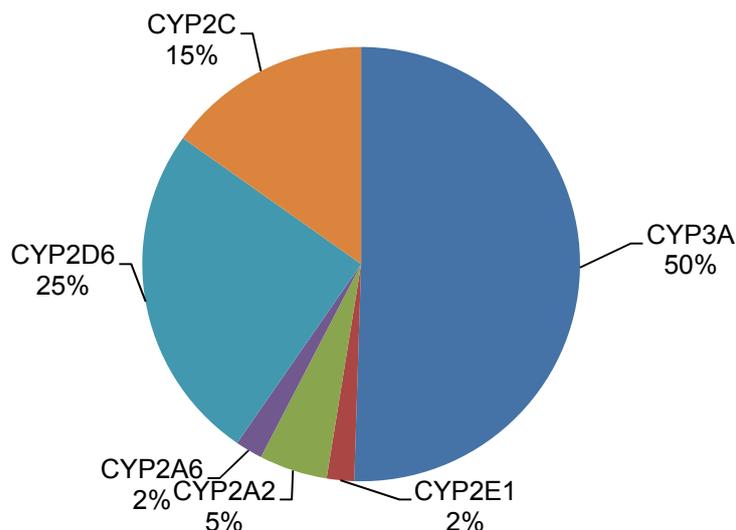


Figura 5.3. Contribución relativa de distintas subfamilias y enzimas del CYP al metabolismo de fármacos. Obsérvese la importancia de CYP2D6 pese a sus bajos niveles de expresión en hígado.

Efecto de primer paso

Los fármacos administrados por vía oral son mayormente absorbidos en el segmento duodenal del intestino delgado y transportados vía vasos mesentéricos a la vena porta y luego al hígado para pasar más tarde a circulación sistémica.

Durante la absorción, una porción significativa de la dosis de fármaco administrada puede ser eliminada por metabolismo a nivel de los enterocitos; metabolismo y / o excreción biliar en el hígado, o metabolismo en el pulmón, antes de alcanzar la circulación sistémica.

Este efecto de metabolismo presistémico se conoce como efecto de primer paso y puede tener relevancia clínica cuando la fracción metabolizada es grande o varía mucho de individuo a individuo (o en el mismo individuo en función del tiempo). Mientras que toda la dosis administrada por vía oral deberá atravesar forzosamente las paredes del tracto gastro-intestinal y el hígado antes de completar su absorción, por vía rectal sólo la fracción de la dosis absorbida por la vena hemorroidal superior sufrirá efecto de primer paso hepático. Debe destacarse que, si bien el metabolismo presistémico se manifiesta sobre todo por vía oral y que el intestino y el hígado suelen ser los órganos más relevantes en relación al efecto de primer paso, el término metabolismo pre-sistémico alude a cualquier biotransformación que sufra el principio activo antes de llegar a circulación sistémica. Por ejemplo, cuando se utiliza la administración transdérmica podría observarse efecto de primer paso a nivel de la piel.

Estos procesos metabólicos conllevan a que parte de la dosis absorbida no llegue de forma inalterada a la circulación sistémica lo cual implica una disminución en la biodisponibilidad.

El metabolismo presistémico puede ser afectado por:

- Sitio de absorción. Por ejemplo, si el lugar de absorción del fármaco no es el intestino el metabolismo de primer paso intestinal no será relevante.

- Tiempo de residencia intracelular de moléculas de fármaco en las células involucradas en el metabolismo. Cuanto más tiempo las moléculas de fármaco permanezcan en las células que producen la biotransformación, más extenso será su metabolismo.
- La sangre que irriga el órgano en el que ocurre la biotransformación puede actuar como un sumidero para llevar las moléculas de fármaco lejos de las células con capacidad metabólica, lo que reduce su tiempo de residencia intracelular. Los factores que causan cambios en la tasa de flujo de sangre portal también pueden afectar el grado de metabolismo presistémico.
- En el caso de la vía oral, el vaciamiento gástrico y la motilidad intestinal tienen asimismo influencia en la velocidad de absorción y, consecuentemente, pueden afectar el metabolismo de primer paso.
- El porcentaje de unión a proteínas plasmáticas.
- Por último, recordemos que los sistemas enzimáticos son sistemas saturables, y que la fracción de la dosis afectada por el efecto de primer paso *dependerá del flujo del fármaco hacia el órgano en cuestión*. Cuando un sistema metabólico se ve expuesto a una gran cantidad de fármaco por unidad de tiempo, el mismo podría saturarse y una mayor fracción del fármaco sobrevivirá, inalterada, al pasaje por el órgano. En este sentido, dado que el flujo de fármaco hacia el órgano que produce el efecto de primer paso dependerá directamente, en muchos casos, de la velocidad de liberación desde el vehículo, el vehículo farmacéutico puede afectar profundamente la magnitud del efecto de primer paso. Cualquier otro factor que modifique el flujo de fármaco hacia el órgano tendrá el mismo efecto (por ejemplo, el vaciado gástrico en el caso de administración oral, que condiciona las unidades de masa que por unidad de tiempo llegan al intestino y al hígado).

Por lo anterior resulta evidente también que la biodisponibilidad de un fármaco que experimentan un metabolismo de primer paso pronunciado por vía oral podría verse alterada en algunas situaciones de enfermedad hepática o gastrointestinal.

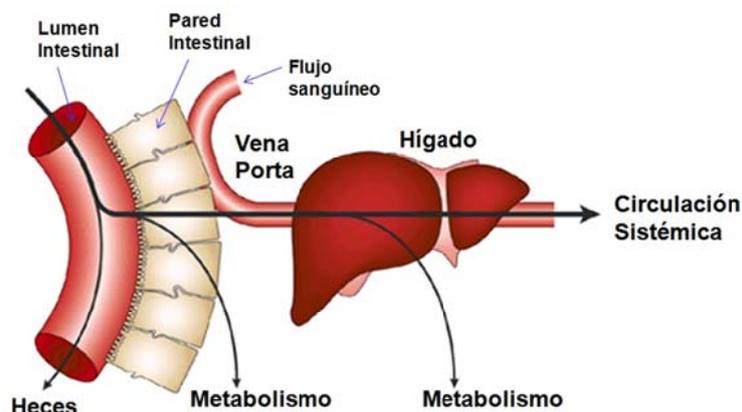


Figura 5.6. Diagrama de efecto de primer paso tras la administración oral de un fármaco.

La disponibilidad sistémica de un principio activo puede ser determinada por comparación de las áreas bajo las curvas de concentración versus tiempo después de una administración oral e intravenosa de dosis equivalentes (como se demostrará oportunamente en el módulo de farmacocinética del presente curso):

$$F = \frac{AUC_{\text{oral}}}{AUC_{\text{iv}}} \quad (5.1)$$

donde F es la fracción de la dosis administrada por la vía oral disponible en circulación sistémica. Una relación menor a 1 sugiere una absorción incompleta del fármaco, la cual puede deberse efectivamente a absorción incompleta (por ejemplo, por baja permeabilidad) o a metabolismo presistémico.

Fuentes de variabilidad en la capacidad metabólica

Existen diversos factores que inciden en la capacidad metabólica de un individuo, conduciendo a variabilidad interindividual (entre distintos sujetos) e intraindividual (en el mismo sujeto, conforme pasa el tiempo) en la respuesta a un mismo tratamiento. Esencialmente, podemos considerar fuentes de variabilidad de naturaleza intrínseca o constitutiva, factores ambientales, y factores que podríamos pensar como de naturaleza mixta (por ejemplo, una condición de salud dada surgida de la incidencia conjunta de factores genéticos y ambientales).

Algunos subgrupos poblacionales presentan diferencias en su capacidad metabólica respecto a la población general. Estas diferencias surgen del polimorfismo genético, es decir, un rasgo mendeliano que se expresa en al menos dos fenotipos en al menos 1-2% de la población. Cuando el polimorfismo genético afecta la cantidad o estructura de una enzima metabólica, aparecen en la población los llamados metabolizadores rápidos o lentos (con respecto al fenotipo salvaje), aunque pueden existir variantes polimórficas que no se traducen en un cambio en la actividad de la enzima codificada por el gen. El polimorfismo es especialmente relevante cuando afecta el principal camino metabólico de un fármaco. Un metabolizador pobre se verá expuesto a mayores niveles de fármaco sin metabolizar y a menores niveles de metabolito. En el caso de un metabolizador rápido ocurrirá exactamente lo contrario. CYP2D6, CYP2C9 y CYP2C19 son las enzimas del CYP que presentan mayor polimorfismo (por ejemplo, CYP2D6 tiene unas 90 variantes conocidas). Entre ellas, CYP2D6, que participa en el metabolismo de un 25% de los fármacos, es la más estudiada. La Tabla 5.4 muestra las variantes alélicas de esta enzima y su distribución en distintos grupos poblacionales.

El conocimiento del genotipo/fenotipo de una persona puede utilizarse para individualizar su tratamiento (por ejemplo, eligiendo el fármaco y régimen de dosificación más adecuado). En 2006 la FDA aprobó la comercialización de un test diagnóstico que utiliza microensayos para determinar –a partir de una muestra de sangre- el fenotipo del paciente en relación a CYP2D6 y CYP2C9. De este modo, si resulta que un paciente es un metabolizador lento de sustratos de CYP2C9, el médico

podría elegir administrar dosis relativamente pequeñas de un fármaco metabolizado principalmente por tal enzima, digamos, por ejemplo, el anticonvulsivante fenitoína.

Tabla 5.4. Principales variantes polimórficas de CYP2D6. La mutación T107I, por ejemplo, indica que un residuo de treonina (T) en posición 107 ha sido sustituido por una isoleucina (I).

Variante	Mutación	Consecuencia	Frecuencia (%)			
			Caucásicos	Asiáticos	Negros	Etíopes y Saudís
CYP2D6*xn	Duplicación/ multiplicación del gen	Aumento de la actividad enzimática	1-5	0-2	2	10-16
CYP2D6*4	Splicing defectuoso	Enzima inactiva	12-21	1	2	1-4
CYP2D6*5	Deleción del gen	Falta de la enzima	2-7	6	4	1-3
CYP2D6*10	P34S, S486T	Enzima inestable	1-2	51	6	3-9
CYP2D6*17	T107I, R296C, S486T	Distinta afinidad por sustratos	0	0	20-35	3-9

A nivel de factores extrínsecos o ambientales que alteran la capacidad metabólica de un paciente nos interesará, particularmente, comprender el concepto de *inducción e inhibición del metabolismo*. La exposición de un individuo a ciertos xenobióticos resulta a veces en el aumento selectivo de los niveles de algunas enzimas metabólicas, tanto de fase I como de fase II. La *inducción enzimática* es particularmente relevante cuando se administran a un paciente, simultáneamente, múltiples principios activos (polifarmacia) y alguno de ellos es un fármaco de estrecho margen terapéutico. La inducción del metabolismo de un fármaco determinado disminuye los niveles del mismo en el organismo (en relación a los niveles de fármaco que se alcanzan en condiciones de metabolismo basal, no inducido). Por otro lado, si los metabolitos de un fármaco son tóxicos, la inducción de su metabolismo puede conducir a la exacerbación de los efectos adversos al tratamiento. El fenómeno de inducción enzimática también explica por qué se desaconseja el consumo de alcohol conjuntamente con ciertos medicamentos o las diferencias en la capacidad metabólica entre fumadores y no fumadores.

El mecanismo fundamental a través del cual se pone de manifiesto la inducción enzimática involucra la promoción de la transcripción de los genes que codifican las enzimas inducidas. Se ha determinado que diversos receptores nucleares transducen los efectos de los agentes químicos inductores, exacerbando los mecanismos de defensa del cuerpo (por ejemplo, enzimas metabólicas

y transportadores de eflujo) frente a agentes químicos extraños. Entre los receptores nucleares asociados a la inducción de enzimas metabólicas encontramos el receptor X pregnano, el receptor de androstano constitutivo, y el receptor de aril hidrocarburos. La inducción es una función de las células intactas y no se observa cuando se utilizan fracciones celulares aisladas para evaluar el metabolismo, como los microsomas o la S9 (ver próxima sección). En general, los inductores aumentan el peso del retículo endoplasmático de los hepatocitos y el peso del hígado. En algunos casos, un xenobiótico induce su propio metabolismo (autoinducción).

Dentro de las consecuencias clínicas de la inducción metabólica se pueden enumerar los siguientes casos:

- Cuando el metabolito de un fármaco es inactivo, la inducción enzimática produce una disminución en la intensidad y/o la duración del efecto del fármaco cuyo metabolismo es inducido. Si la inducción es sobre su propia enzima biotransformadora, aparece la tolerancia farmacocinética (p. ej., barbitúricos). Además, si se dan conjuntamente dos fármacos, A y B, y A es el inductor del metabolismo de B, cuando se suspenda la administración de A aparecerá un aumento de la actividad farmacológica de B.
- Si el metabolito es la forma activa terapéutica del fármaco, la inducción enzimática provocará un aumento de dicha actividad, y si el metabolito produce un efecto tóxico, la inducción aumentará su toxicidad.
- Un fármaco inductor puede incrementar el metabolismo de una sustancia endógena (p. ej., glucuronidación de la bilirrubina que facilita su eliminación en el recién nacido). Puede también inducir la producción de una enzima sintetizante (p. ej., los barbitúricos inducen la síntesis de d-aminolevulínico-sintetasa, enzima clave en la síntesis de grupos hem, por lo que en enfermos con porfiria desencadenarán una crisis de porfiria).

Mención aparte merece el fenómeno de *inhibición enzimática*, que consiste en una reducción de la actividad de las enzimas microsomales tras la administración de un fármaco u otra sustancia. Cuando el fármaco original es la entidad farmacológicamente activa, la inhibición de las enzimas de biotransformación ocasionan mayores concentraciones plasmáticas de fármaco, prolongación del efecto terapéutico y mayor incidencia de toxicidad por una sobredosificación.

Los inhibidores del citocromo P-450 se clasifican según su mecanismo de acción en:

- *Inhibidores competitivos*: Algunos fármacos compiten por el sitio activo de la enzima pero no son sustratos por sí mismos. Por ejemplo la glibenclamida, potente inhibidor del CYP2C9, inhibe fuertemente el metabolismo de la warfarina y de la fenitoina, ambos catalizados por dicha isoenzima.
- *Inhibidor no competitivo reversible*: Un inhibidor no competitivo se une a un sitio diferente del cual se fija el sustrato, la unión del inhibidor no impide la unión del sustrato (y viceversa). La enzima se inactiva cuando el inhibidor está unido tanto si el sustrato está presente o no.

- *Inhibidores suicidas*: Los inhibidores suicidas cuando son metabolizados por la enzima dan lugar a un metabolito que se une irreversiblemente a ella y la inactiva. La presencia de otro sustrato que compite reduce la magnitud de la inhibición por parte de un inhibidor suicida. Es un tipo de inhibición irreversible o dependiente del tiempo; la magnitud de la inhibición depende del período de pre-incubación del inhibidor con la enzima. Este tipo de inhibición también se conoce como *inhibición basada en el mecanismo* ya que utilizan el mecanismo de la reacción enzimática normal para inactivar la enzima.

La importancia clínica de muchas interacciones por inhibición, dependerá en gran medida del margen terapéutico del fármaco inhibido. Si los niveles alcanzados están dentro del intervalo terapéutico las consecuencias pueden ser favorables; si no es así podría dar lugar a efectos tóxicos. Asimismo, el efecto de la inhibición dependerá, naturalmente, de la actividad farmacológica y la toxicidad relativa del fármaco y su metabolito (si el metabolito es más activo que el fármaco original, la inhibición de la enzima biotransformadora podría reducir el efecto farmacológico por incidir negativamente en la biodisponibilidad de la entidad química más activa).

Otros factores que inciden notablemente en la capacidad metabólica son: la edad, el nivel de diversas hormonas, y ciertas condiciones como el embarazo o la enfermedad.

Métodos experimentales para estudiar el metabolismo hepático

Existen una gran variedad de modelos que pueden ser utilizados para conducir estudios vinculados a la biotransformación de xenobióticos, cada uno de ellos con ventajas y limitaciones asociadas. A continuación presentamos una breve descripción de los que se utilizan con mayor frecuencia.

Fracción S9: Se trata de un método *in vitro* basado en la separación del sobrenadante que se obtiene al centrifugar un homogenato de hígado a 9000-12000g durante 10 minutos, lo cual permite remover los núcleos y mitocondrias. La fracción S9 contiene enzimas metabólicas citosólicas y microsomas, por lo que es capaz de producir reacciones de fase I y de fase II catalizadas por enzimas solubles y enzimas del retículo endoplasmático.

Microsomas: Se obtienen centrifugando la fracción S9 a 100000g (ver esquema en Figura 5.4), lo cual permite separar como pellet el retículo endoplasmático, donde se localizan importantes enzimas que catalizan reacciones de fase I, como las del citocromo P450, pero *sólo algunas* de las enzimas que catalizan reacciones de fase II (entre ellas las UGTs que catalizan las reacciones de conjugación con ácido glucurónico). Los microsomas pueden mantenerse estables durante largos períodos de tiempo a -80 °C y los ciclos de congelamiento y descongelamiento no afectan significativamente su actividad metabólica (hasta 10 ciclos), siempre y cuando se mantengan sobre hielo. Puede considerarse un método de *alta performance*, es decir, puede utilizarse como ensayo *in vitro* para evaluar la

estabilidad metabólica de un gran número de fármacos o candidatos en un tiempo relativamente pequeño. No es apto para evaluar el metabolismo de fase I y II de manera integral (particularmente, debido a la ausencia de varios sistemas solubles importantes que llevan a cabo reacciones de fase II).

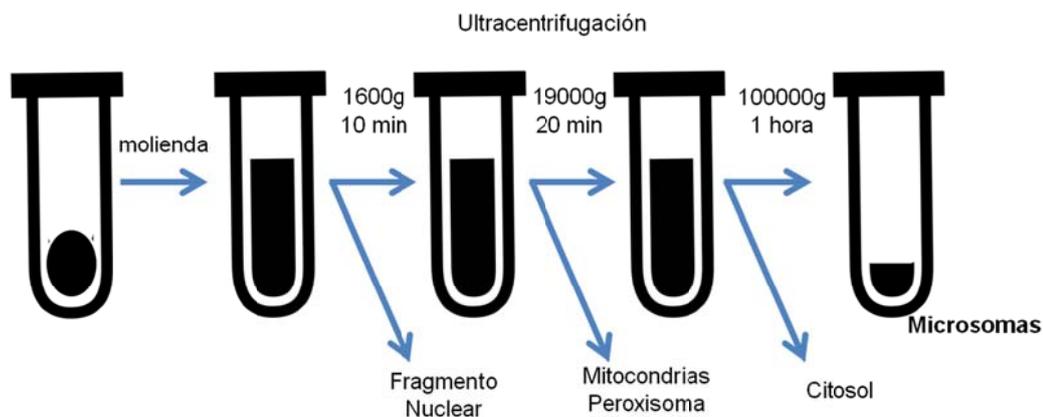


Figura 5.4. Esquema del proceso empleado para obtener microsomas hepáticos.

Enzimas purificadas/enzimas recombinantes: son útiles para definir qué enzima, específicamente, cataliza una reacción de biotransformación determinada. En el caso de las enzimas recombinantes, se expresan en distintas células huésped (por ejemplo, células de insecto o linfoblastoides); puede ocurrir que la afinidad de la enzima por un sustrato varíe dependiendo del sistema en el cual es expresado el gen (como consecuencia, por ejemplo, de cambios post-transcripcionales dependientes del sistema de expresión).

Hepatocitos: Una suspensión de hepatocitos puede obtenerse perfundiendo el hígado con una solución de colagenasa. Si bien se trata de un modelo experimental mucho más integral que los que mencionamos hasta aquí (se puede estudiar tanto metabolismo de fase I como de fase II y, además, el transporte celular del fármaco y sus metabolitos) la principal limitación es que la actividad metabólica de los hepatocitos aislados puede caer notablemente en el curso de unas pocas horas (está limitación ha sido resuelta parcialmente mediante los avances en las técnicas de criopreservación, posibilitando la disponibilidad comercial de hepatocitos de distintas especies). El aislamiento de las células desencadena también una regulación hacia abajo de la expresión de transportadores. También pueden utilizarse cultivos de hepatocitos obtenidos de líneas celulares perpetuas (por ejemplo, la línea HepG2), aunque suelen expresar las enzimas metabólicas en niveles menores a los que se observan en los cultivos primarios.

Los cultivos de hepatocitos permiten estudiar cómo varían los niveles de ciertas enzimas en función de las condiciones de cultivo. Por ejemplo, puede estudiarse si un agente químico determinado es un inductor del metabolismo hepático. Se trata de métodos no compatibles con el *screening* de alta performance.

Corte de hígado: la ventaja de este medio es que el corte de hígado posee todos los tipos celulares que aparecen en el hígado, manteniéndose además la comunicación célula-

célula y la arquitectura del tejido. Desde luego, permite estudiar tanto el metabolismo de fase I como el de fase II, y el transporte celular de los compuestos. Solamente cortes frescos son aptos para estudios del metabolismo. Se trata de un método de baja performance, que tiende a subestimar la capacidad metabólica real, por cuanto el metabolismo suele ocurrir preferentemente en las células de la periferia del corte.

Hígado perfundido: Permite estudiar, además del metabolismo de fase I y II y el transporte de compuestos, la excreción biliar y la influencia de factores como el flujo sanguíneo en la capacidad metabólica. Aunque es lo más cercano al estudio *in vivo*, permitiendo además el estudio del metabolismo de un fármaco en ausencia de influencias extra-hepáticas, requiere un equipamiento más sofisticado que los métodos anteriores, es difícil obtener el órgano para estudios de perfusión (en especial, el órgano humano), es un método de baja performance y sólo pueden utilizarse hígados frescos.

Estudios in vivo: Se utilizan animales con canulación biliar; midiendo el compuesto de origen y sus derivados metabólicos excretados en bilis y orina puede determinarse la contribución global del metabolismo al aclaramiento y las rutas metabólicas utilizadas. Son métodos de baja performance y laboriosos. Por otro lado, debe tenerse en cuenta que puede observarse variabilidad inter-especies significativa, por lo que las conclusiones a las que se llega estudiando una especie determinada puede que no sean extrapolables a otra. Por ejemplo, el paracetamol es altamente tóxico para los gatos (aún a dosis muy pequeñas). El principal metabolito de fase I del paracetamol es altamente tóxico, y se inactiva y elimina mediante conjugación con ácido glucurónico; sin embargo, la glucuronosil transferasa que cataliza esta reacción de fase II está ausente en el gato, por lo que el metabolito tóxico de fase I no se biotransforma y conduce a daño hepático, metahemoglobinemia y muerte del felino.

Mecanismos de Excreción Renal

La excreción es el proceso mediante el cual fármacos o metabolitos son removidos físicamente del organismo; puede realizarse a través de distintas vías: renal, biliar, glandular, pulmonar.

Para la mayoría de los fármacos, la orina es la principal vía de excreción. La cantidad de principio activo que se excreta por orina es la resultante de la filtración glomerular y secreción activa tubular, menos la reabsorción tubular (Figura 5.5).

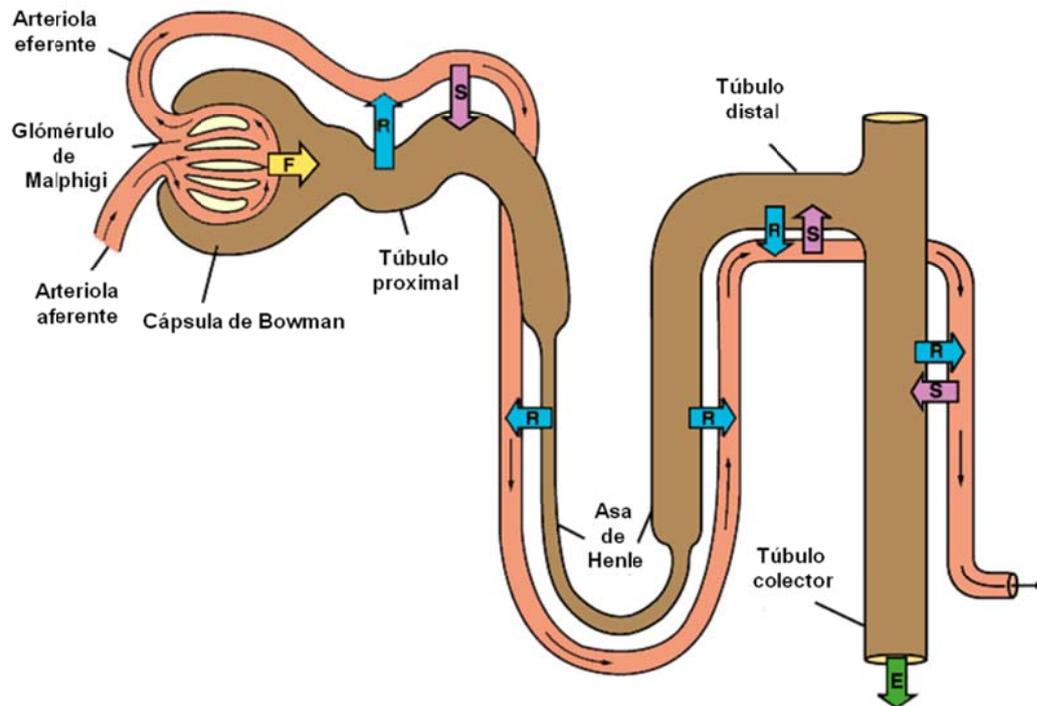


Figura 5.5. Principales componentes del nefrón y procesos vinculados a la excreción de principios activos. (F: filtración; R: resorción; S: secreción).

La *filtración glomerular* se produce en los capilares del glómulo renal, que poseen abundantes poros por donde pasan todas las moléculas, excepto las de gran tamaño y las unidas a las proteínas plasmáticas. Como consecuencia, la filtración aumenta cuando disminuye la unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas. El proceso de filtración es selectivo y la composición de líquido tubular inicial es un ultrafiltrado del plasma, ya que los componentes celulares de la sangre y las proteínas de peso molecular medio y alto son retenidos, mientras que el agua y electrolitos se encuentran en el túbulo en proporción similar a la del plasma. Además del tamaño, la carga eléctrica de la molécula también influye en su tasa de filtración. Las sustancias con carga positiva se filtran con mayor facilidad que aquellas en forma neutra, y éstas lo hacen, a su vez, más fácilmente que las que presentan carga negativa. Se cree que esto es debido a la carga negativa de las glicoproteínas que forman parte de la membrana basal glomerular, que repelerían a las moléculas de igual carga y atraerían a las de carga contraria.

La *secreción tubular* comprende la excreción activa de compuestos desde las células epiteliales hacia la luz tubular, siendo especialmente relevante a nivel del túbulo proximal. En el borde en cepillo del túbulo encontramos una serie de transportadores poliespecíficos (ver apartado correspondiente a transportadores de eflujo, más adelante en este mismo capítulo) que traslocan una diversidad de entidades químicas desde el interior de la célula hacia la luz tubular. Estos transportadores son, potencialmente, sitios de interacciones medicamentosas significativas.

La *reabsorción tubular* se produce principalmente por difusión pasiva cuando la reabsorción de agua en el túbulo 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 (ya que disminuye la reabsorción), mientras que la orina ácida favorece la eliminación de bases débiles. En algunos casos, el proceso de reabsorción se ve facilitado por sistemas de transporte especializados que funcionan en sentido contrario a los descritos en el párrafo anterior (fundamentalmente, proteínas transportadoras de aniones orgánicos).

Excreción biliar

Sigue en importancia a la excreción urinaria y está muy relacionada con los procesos de biotransformación. Se produce principalmente por secreción activa con sistemas de transporte diferentes para sustancias ácidas, básicas y neutras. Se eliminan principalmente por la bilis: a) sustancias con elevado peso molecular; b) sustancias con grupos polares, tanto aniones como cationes, que pueden estar presentes en el fármaco original o ser aportados por los procesos de biotransformación (glucuronatos o sulfatos); c) compuestos no ionizables con grupos lipofílicos e hidrofílicos que favorecen la secreción biliar; d) algunos compuestos organometálicos.

Los fármacos que se eliminan de forma inalterada hacia la luz intestinal a través de la bilis o del epitelio intestinal pueden reabsorberse pasivamente en el intestino a favor de un gradiente de concentración. También los metabolitos pueden contribuir a esta reabsorción de fármaco mediante la acción de la flora intestinal. Los principios activos conjugados por ejemplo como glucurónidos pueden hidrolizarse en el intestino por ciertas enzimas producidas por la flora intestinal (glucuronidasas) que liberan el fármaco original de su conjugado con ácido glucurónico. Estos procesos dan origen a una circulación enterohepática (Figura 5.6) en la que parte del fármaco metabolizado que pasa a la luz intestinal es reabsorbido, lo cual retrasa el descenso de las concentraciones plasmáticas y prolonga la duración del efecto.

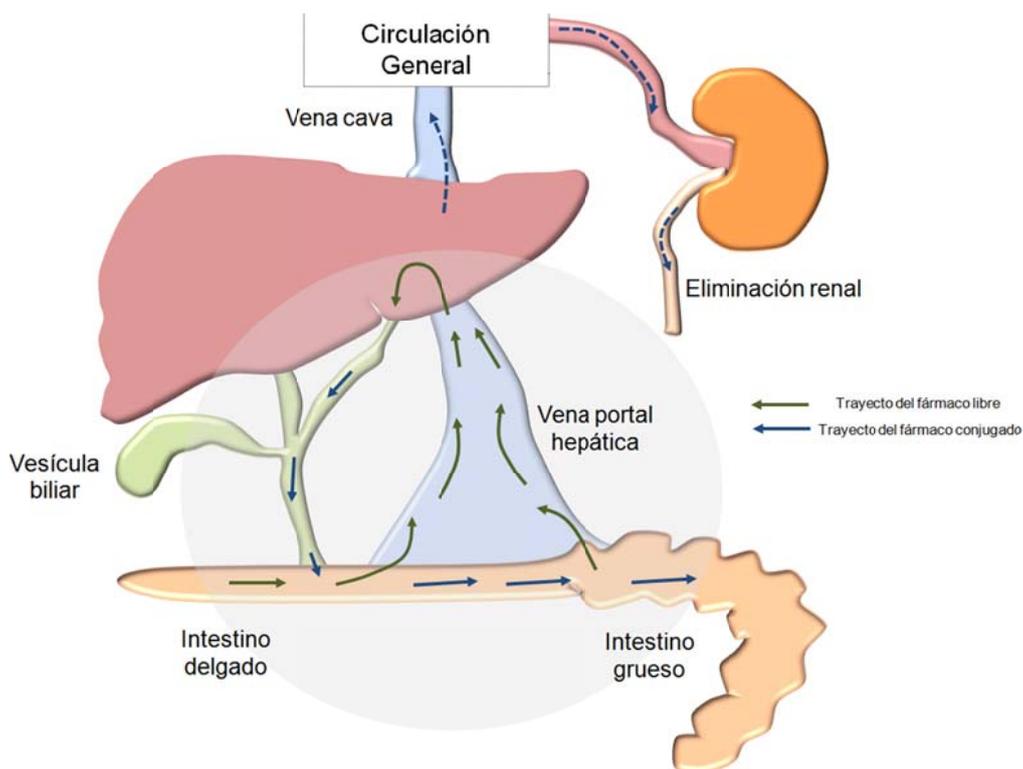


Figura 5.6. Esquema representativo de la circulación enterohepática.

Transportadores de eflujo

Existe una amplia diversidad de transportadores de fármacos, algunos de eflujo, otros de influjo. Aquellos que ayudan a la captación del fármaco por parte de la célula (es decir, cuyo sentido de transporte es desde el exterior celular hacia el citosol) suelen tener especificidad acotada; los que en cambio funcionan transportando moléculas de fármaco desde el interior celular hacia el exterior de la célula suelen tener amplia especificidad de sustrato.

En el capítulo correspondiente a Absorción de fármacos se discutió el aporte de aquellos transportadores que contribuyen a la absorción de fármacos; en el siguiente apartado nos vamos a dedicar exclusivamente a transportadores de eflujo, particularmente de los miembros de la superfamilia ABC.

Los transportadores de eflujo dependientes de ATP, son conocidos como transportadores ABC, debido a su pertenencia a una superfamilia de proteínas que tienen en común un dominio que une ATP (*ATP-Binding Cassette*). Al menos en los mamíferos, los transportadores de esta superfamilia actúan como “bombas exportadoras” de sus sustratos, es decir, sacan a sus sustratos de la células (también actúan a nivel de las membranas de algunas organelas, función que no discutiremos en el presente capítulo). La amplia presencia de estas proteínas prácticamente en todos los organismos vivos con una estructura muy conservada, sugiere un papel importante en la función celular. Algunos miembros de esta superfamilia participan activamente en el transporte de compuestos endógenos o fisiológicos, mientras que otros

tienen un rol relevante en la protección del organismo frente a xenobióticos y metabolitos potencialmente tóxicos.

La estructura básica que define a los miembros de esta familia de proteínas es la combinación de un dominio de unión ATP y diferentes dominios transmembrana. En mamíferos, las proteínas ABC funcionales contienen doce dominios transmembrana distribuidos en dos mitades homólogas, dos zonas de unión al ATP ubicadas en la parte citoplasmática y un sitio de glicosilación.

Algunos transportadores de la superfamilia han sido estudiados con mayor profundidad (Figura 5.7): glicoproteína P (P-gp, producto del gen ABCB1 o MDR1); las proteínas asociadas a la resistencia a fármacos MRPs (ABCCs, MRP1 a MRP6) y la proteína de resistencia de cáncer de mama BCRP/ABCG2. Todos ellos se localizan en la membrana plasmática, habitualmente en la membrana apical o luminal, y son capaces de transportar compuestos funcional y estructuralmente heterogéneos (diremos que presentan *amplia especificidad de sustrato* o *poliespecificidad*), así como diversos metabolitos de fase I y II. La salida (“eflujo”) de estos compuestos ocurre de una manera activa y dependiente de ATP y puede tener lugar en contra de gradiente de concentración.

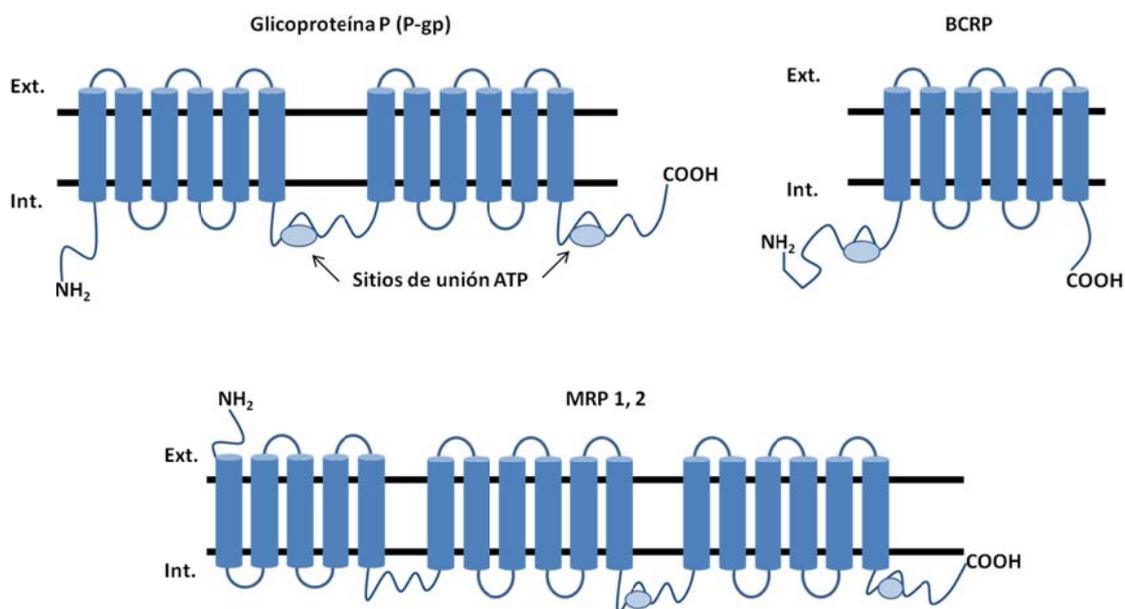


Figura 5.7. Esquema de la estructura de los transportadores de eflujo P-gp, BCRP y MRP.

A nivel intestinal, los transportadores de eflujo de la superfamilia ABC con mayores niveles de expresión son la P-gp, MRP1, MRP2, MRP3 y BCRP. MRP2 y BCRP se ubican en la membrana luminal de los enterocitos, restringiendo la absorción de sus sustratos y, colaborando con la traslocación de metabolitos de xenobióticos hacia el exterior celular. MRP1 y MRP3, en cambio, se ubican en la membrana basolateral, y estarían involucradas fundamentalmente en la detoxificación de metabolitos endógenos (evitando su acumulación dentro de la célula) y en la reabsorción de sales biliares. En relación a la biodisponibilidad oral de fármacos, P-gp, MRP2 y BCRP serían entonces los transportadores de eflujo más relevantes.

P-gp fue el primer transportador de tipo ABC descubierto, en 1976. Consta de 12 dominios transmembrana y dos sitios de unión para el ATP. Una estructura similar presentan los transportadores de eflujo MRP1 y MRP2, que contienen 5 dominios transmembrana adicionales y un grupo amino terminal localizado extracelularmente. La P-gp ejerce una función fisiológica crucial, concretamente protege a las células y órganos frente a xenobióticos y metabolitos tóxicos. Además de su expresión preferencial en la membrana apical de las células epiteliales (particularmente, en la punta de las vili) en el intestino delgado distal, se localiza también en la membrana de los canalículos biliares del hepatocito, la membrana luminal de las células del tubo proximal del riñón y en las células endoteliales de la barrera hematoencefálica, entre otros tejidos. La mayoría de sus sustratos tienen tres características comunes: son hidrófobos, presentan pesos moleculares relativamente elevados y un nitrógeno cargado positivamente a pH neutro.

Las MRPs son una familia formada por 12 proteínas de estructura similar. Sin embargo, solamente seis son transportadores ABC (MRP1-6). Los sustratos preferentes de este transportador son aniones orgánicos que incluyen fármacos conjugados con glutatión (GSH), glucuronatos o sulfatos. Además participa en el transporte de aniones anfifílicos no conjugados, junto con el glutatión libre. MRP2 se expresa preferentemente en el intestino delgado proximal, y, como en el caso de la P-gp, sus niveles de expresión aumentan conforme nos movemos desde las criptas hacia la punta de las vellosidades.

La BCRP, a diferencia del resto de los transportadores, sólo tiene 6 dominios transmembrana con un sitio de unión para el ATP (*medio transportador*), siendo funcional como homodímero; se localiza en la membrana apical de las células epiteliales de todo el intestino, también se expresa en colon, hígado, glándula mamaria, placenta, médula ósea, cerebro, pulmón, y riñón. Es el transportador de eflujo más ubicuo y con mayores niveles de expresión a nivel intestinal.

Tabla 5.5. Estructura, genes y distribución en tejidos e intestino de Transportadores ABC.

Nombre	Gen	Distribución en tejidos	Distribución en intestino	Especificidad de sustratos
P-gp	MDR1(ABCB1)	suprarrenal, cerebro, ojo, intestino, riñón, hígado, pulmón, placenta, testículos	Membrana del borde en cepillo (proximal<distal)	Compuestos hidrofóbicos neutros y cargados positivamente
MRP2	MRP2(ABCC2)	Hígado, intestino, riñón, cerebro, placenta, testículos	Membrana del borde en cepillo (proximal>distal)	Compuestos hidrofílicos incluyendo varios compuestos conjugados y algunos sustratos de P-gp

MRP3	MRP3(ABCC3)	Suprarrenal, hígado, páncreas, riñón	Membrana basolateral (proximal<distal)	Compuestos hidrofílicos incluyendo varios compuestos conjugados y algunos sustratos de P-gp
BCRP	BCRP(ABCG2)	Hígado, intestino, riñón, cerebro, placenta, testículos	Membrana del borde en cepillo (amplia distribución en todo el intestino)	Compuestos hidrofílicos, hidrofóbicos incluyendo varios compuestos conjugados y algunos sustratos de P-gp

Aclaramiento

El *aclaramiento* o *clearance* indica la capacidad del organismo o de un órgano en particular, para eliminar un fármaco de la circulación sanguínea. Expresa el volumen de plasma (o líquido biológico) que ese órgano o el organismo aclara por unidad de tiempo; *el clearance no es un indicador de la cantidad de fármaco que está siendo eliminado por unidad de tiempo, sino del volumen aparente de fluido de referencia que está siendo aclarado por unidad de tiempo.*

Aclaramiento sistémico o corporal

Matemáticamente, el aclaramiento puede considerarse como la relación entre la velocidad (instantánea) de eliminación del fármaco y la concentración plasmática. Al ser la eliminación del fármaco un proceso de primer orden o al menos de primer orden aparente, que depende de la concentración plasmática, el aclaramiento tiene la particularidad de ser constante (al menos para periodos de tiempo breves en los que no varíe la constante de la velocidad de eliminación). En el marco del modelo compartimental, el aclaramiento puede expresarse como el producto de la constante de la velocidad de eliminación y el volumen de distribución aparente. El aclaramiento plasmático sistémico (Cl_s) de un fármaco puede estimarse a partir del perfil concentración-tiempo de fármaco en plasma después de la inyección intravenosa en bolo:

$$Cl_s = \frac{(-dQ(t)/dt)}{C_p} = \frac{-\int_0^{\infty} [dQ(t)/dt]}{\int_0^{\infty} C_p(t) dt} = \frac{Q(0) - Q(\infty)}{AUC_{0 \rightarrow \infty, iv}} = \frac{D_{iv}}{AUC_{0 \rightarrow \infty, iv}} \quad (5.2)$$

$Q(t)$ es la función que describe la cantidad de fármaco en el organismo y $C_p(t)$ es la función que describe la concentración de fármaco en plasma respecto del tiempo. $Q(0)$ es igual a la dosis intravenosa (D_{iv}) y $Q(\infty)$ es cero (a tiempo infinito luego de la administración se habrá eliminado todo el fármaco). $AUC_{0-\infty,iv}$ es el área bajo la curva concentración de fármaco en plasma vs. tiempo desde tiempo cero a infinito después de una inyección intravenosa.

Aclaramiento en órganos

El aclaramiento sistémico o total de un fármaco es la resultante de sumar el aporte de varios órganos a la eliminación del fármaco, siendo los más importantes el hígado (responsable de la excreción en bilis y principal responsable de la metabolización) y el riñón (responsable de la eliminación en orina). El aclaramiento de un órgano refleja la habilidad de ese órgano de remover el fármaco de la sangre.

Así como el aclaramiento sistémico, el aclaramiento asociado a determinado órgano también puede ser visto como una constante de proporcionalidad que relaciona la velocidad de eliminación de un fármaco por el órgano en cuestión con la concentración de fármaco en la sangre que perfunde dicho órgano (ver Figura 5.8)

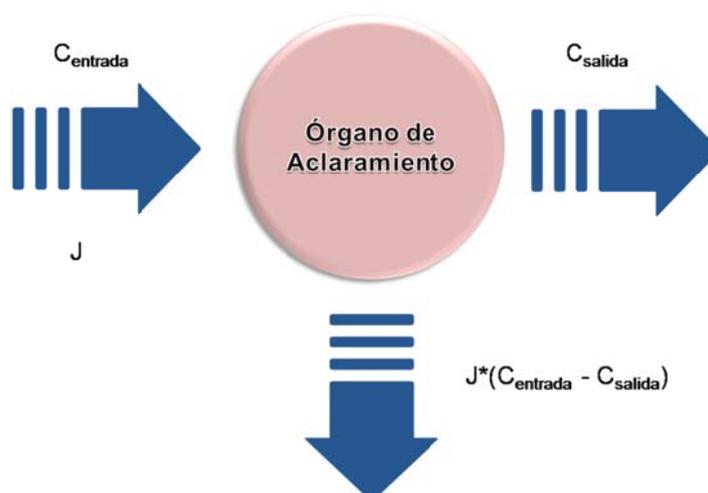


Figura 5.8. Representación esquemática de la perfusión sanguínea de un órgano de aclaramiento en estado estacionario. $C_{entrada}$ =concentración de fármaco en la sangre que llega al órgano. C_{salida} = concentración de fármaco en la sangre que sale del órgano. J = velocidad de flujo sanguíneo.

Basándose en el balance de masa en estado estacionario, la velocidad de eliminación del fármaco por el órgano es igual a la diferencia entre la tasa de entrada y salida de la droga a través del órgano.

$$\text{Velocidad de eliminación} = J C_{entrada} - J C_{salida} \quad (5.3)$$

De acuerdo con la definición de aclaramiento, el aclaramiento de un órgano puede ser descrito como una constante de proporcionalidad entre la velocidad de eliminación del fármaco por el órgano y la concentración de fármaco en sangre.

$$Cl_{(\text{órgano})} = \frac{\text{Velocidad de eliminación del órgano en estado estacionario}}{\text{Concentración de fármaco en la sangre que perfunde el órgano}} \quad (5.4)$$

$$Cl_{(\text{órgano})} = \frac{J \times (C_{\text{entrada}} - C_{\text{salida}})}{C_{\text{entrada}}} = J \times E \quad (5.5)$$

E es el factor de extracción y representa la fracción de fármaco que entra al órgano extraída durante la perfusión. E=0 significa que el órgano no remueve/elimina fármaco mientras E=1 indica eliminación completa del fármaco por ese órgano. En resumen, E refleja la eficiencia del órgano para remover fármaco de la sangre.

Aclaramiento Renal (Cl_r)

El aclaramiento renal de un fármaco resulta de cuatro procesos diferentes (ver Figura 5.5):

1. Filtración glomerular (Cl_f)
2. Secreción activa (Cl_{rs})
3. Reabsorción pasiva (F_r)
4. Metabolismo renal (Cl_{rm})

los cuales se relacionan según la ecuación 5.6:

$$Cl_r = (Cl_f + Cl_{rs})(1 - F_r) + Cl_{rm} \quad (5.6)$$

$$Cl_f = f_{u,b} GFR \quad (5.7)$$

donde GFR es la velocidad de filtración glomerular y $f_{u,p}$ es la relación entre la concentración de fármaco libre y la concentración total (unido a proteínas plasmática y libre) de fármaco en plasma.

1. Filtración glomerular:

Las moléculas de fármaco no unidas a componentes de la sangre son filtradas a través de los capilares glomerulares debido a la presión sanguínea de la arteria renal. Las moléculas menores de 15 Å de diámetro pueden pasar fácilmente a través de los glomérulos con una velocidad de aproximadamente un 20% del flujo sanguíneo renal total. Este proceso de filtración es representado por el Cl_f de un fármaco.

La sustancia endógena creatinina puede ser utilizada para evaluar el valor de GFR debido a que su unión a proteínas plasmáticas, secreción tubular y reabsorción son insignificantes.

2. Secreción activa:

La secreción activa de un fármaco ocurre principalmente en el túbulo proximal mediante transportadores localizados en las membranas tubulares.

Este proceso es representado por el Cl_{rs} de un fármaco. Este factor se ve afectado por J_r , $f_{u,b}$.

3. Reabsorción pasiva:

En general, la reabsorción de moléculas de fármaco en la sangre venosa renal se produce en el túbulo distal mediante un proceso difusional. El fármaco es reabsorbido antes de excretarse en la vejiga, por eso el aclaramiento renal debe ser corregido por la fracción de fármaco excretado en la orina que se reabsorbe (F_r). Este factor depende de la lipofilicidad y del grado de ionización de las moléculas. Por eso el pH urinario también desempeña un papel importante en la reabsorción de ácidos y bases débiles; el mismo puede variar con la dieta, ingesta de medicamentos y diversas enfermedades.

4. Metabolismo renal:

Aunque el metabolismo en el riñón es una vía de eliminación menor para la mayoría de los compuestos, juega un papel importante en la eliminación renal de varios medicamentos, especialmente la glucuronidación y conjugación con aminoácidos.

La extracción renal se define como la relación entre el aclaramiento renal y el flujo plasmático renal. Se considera que el aclaramiento de un fármaco con alta extracción renal es *no restrictivo*; esto es, el riñón es capaz de extraer todo el fármaco que se le presenta, independientemente de la unión a proteínas plasmáticas. En estos casos, la extracción se aproxima al máximo posible: el flujo plasmático renal, y diremos que la eliminación está limitada por perfusión. La mayoría de los principios activos excretados a nivel renal, sin embargo, son aclarados de manera *restrictiva*: la excreción se limita a la fracción de fármaco libre en plasma.

Aclaramiento Hepático (Cl_h).

El 75% de la sangre que llega al hígado lo hace mediante la vena porta, mientras que el 25% restante lo hace mediante la arteria hepática. El sistema de capilares altamente ramificados y discontinuos permiten el contacto directo entre los componentes de la sangre y todos los tipos de células del hígado incluyendo hepatocitos, células de Kupfer y células de almacenamiento de lípidos. Los hepatocitos expresan altos niveles de diversas enzimas metabolizadoras como citocromo P450 y UDPGT y expresan transportadores para una eficiente recaptación de fármacos y excreción hacia la bilis. En general, la excreción hepática de los fármacos involucra la vía del metabolismo y la excreción biliar. La excreción de un fármaco en la bilis se produce a través de las membranas que delimitan los canalículos biliares de los hepatocitos. El aclaramiento hepático de un fármaco es la suma de ambas contribuciones.

Ciertos factores fisiológicos, como el flujo sanguíneo hepático, la fijación a proteínas plasmáticas y la actividad enzimática de los hepatocitos pueden modificar el aclaramiento hepático. Además, las propiedades fisicoquímicas de los fármacos que incidan en su potencial excreción biliar, hacen que estos se clasifiquen según su capacidad de extracción en:

- Fármacos de alto aclaramiento hepático (alta extracción), con un valor mayor de 1000 ml/min. Para estos fármacos el valor de aclaramiento está determinado por el flujo hepático. Ej: morfina, verapamil, propranolol y lidocaína.
- Fármaco con bajo aclaramiento hepático (baja extracción). Para estos fármacos el aclaramiento no depende del flujo sanguíneo hepático sino de la capacidad intrínseca del órgano para metabolizar fármacos.

Los fármacos depurados eficientemente por el hígado como la clorpromacina, diltiazem, imipramina, lidocaína, propranolol entre otros, no tienen restringida su velocidad de eliminación por los procesos intrahepáticos, sino por la velocidad a la que pueden ser transportados por la sangre hasta los sitios hepáticos de eliminación.

En este caso los cambios del aclaramiento debidos a la inducción enzimática o a enfermedad hepática, no tienen en general excesiva relevancia en relación a la eliminación del principio activo. Los cambios en la unión a proteínas, por diferentes patologías o por interacciones competitivas tampoco ejercen efecto en el aclaramiento cuando los fármacos poseen una elevada extracción. De manera similar a lo que se discutió para el aclaramiento renal, estos fármacos se dice que presentan una *eliminación no restrictiva*. En cambio la depuración de fármacos con baja proporción de extracción hepática resulta muy afectada por las modificaciones del aclaramiento intrínseco. Algunos de los fármacos con baja extracción hepática se unen además en un porcentaje alto a proteínas plasmáticas (más del 80%). En este caso el aclaramiento hepático dependerá de los cambios en la capacidad metabólica, así como de la mayor o menor unión a proteínas plasmáticas. Se dice que estos fármacos presentan una *eliminación restrictiva*. Existe también la posibilidad de que los fármacos presenten una baja fracción de extracción hepática y una pobre unión a proteínas plasmáticas; en este caso el aclaramiento hepático dependerá de la capacidad metabólica del hepatocito pero será aproximadamente independiente de los cambios en el flujo sanguíneo y en la unión a proteínas del plasma.

Bibliografía

- Cascorbi, I. (2011). "P-glycoprotein: Tissue Distribution, Substrates, and Functional Consequences of Genetic Variations". En Fromm, M. F., Kim, R. B. (eds.). *Drug Transporters*. Alemania: Springer.
- Jia, L., Liu, X. (2007). "The conduct of drug metabolism studies considered good practice (II): *In vitro* experiments". *Current Drug Metabolism*, 8. (pp. 822-829).
- Khojasteh, S. C. (2011). *Drug Metabolism and Pharmacokinetics Quick Guide*. Alemania: Springer.
- Kwon, Y. (2002). *Handbook of Essential Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Drug Metabolism for Industrial Scientists*. Netherlands: Kluwer Academic Publishers.

- Liu, X., Jia, L. (2007). "The conduct of drug metabolism studies considered good practice (I): Analytical systems and *in vivo* studies". *Current Drug Metabolism*, 8. (815–821).
- Taft, D. R. (2009) "Drug Excretion". En Hacker, M., Bachmann, K., Messer, W. (eds). *Pharmacology. Principles and Practice*. España: Elsevier.

CAPÍTULO 5

Los procesos LADME según la ruta de administración

María Esperanza Ruiz

La absorción sistémica de un fármaco depende de las propiedades fisicoquímicas del mismo, de la naturaleza del medicamento en el que se encuentra incluido y de las características anatómicas y fisiológicas del sitio de absorción. Todas estas consideraciones son importantes en la fabricación y evaluación biofarmacéutica de medicamentos: el diseño de formas farmacéuticas requiere un conocimiento profundo de los factores fisiológicos y patológicos que afectan a la absorción del fármaco para asegurar la eficacia terapéutica y evitar posibles interacciones fármaco-fármaco y fármaco-nutrientes.

Rutas de administración de medicamentos

La vía de administración de un medicamento afecta directamente la biodisponibilidad del fármaco, lo que determina tanto el inicio como la duración del efecto farmacológico. En el diseño de una forma farmacéutica, se debe siempre tener en cuenta: (1) la ruta de administración pretendida; (2) la magnitud de la dosis; (3) las características anatómicas y fisiológicas del sitio de administración, tales como permeabilidad de las membranas y flujo sanguíneo; (4) las propiedades fisicoquímicas del sitio, como pH y presión osmótica de fluidos fisiológicos; y (5) la interacción del medicamento con el sitio de administración.

Cuando se desea la absorción sistémica de un principio activo, los medicamentos se suelen administrar por dos rutas principales: la vía **parenteral** (a través de la piel mediante inyección, evitando el sistema digestivo) y la **enteral** (directamente en algún punto del tracto gastrointestinal). En menor medida se emplean la vía pulmonar (o respiratoria) y nasal. Otras rutas de administración, como la oftálmica y la vaginal, no se incluyen aquí debido a su aplicación casi exclusiva para la administración local (y no sistémica) de fármacos.

1. Vías parenterales de administración de medicamentos

La administración parenteral de fármacos se realiza directamente a través de la piel, en o hacia la circulación sistémica. Es la forma de elección para administrar fármacos que no se absorben por vía oral (por ejemplo, heparina) o que resultan inestables en el tracto gastrointestinal (por ejemplo, insulina). Este tipo de administración también se utiliza para el tratamiento de pacientes inconscientes y bajo circunstancias que requieren un rápido inicio de acción.

Las vías parenterales tienen la más alta biodisponibilidad y no están sujetas a un metabolismo de primer paso ni a condiciones agresivas como el entorno gastrointestinal, a la vez que ofrecen el mayor control sobre la dosis real de fármaco que accede a circulación sistémica. Sin embargo, estas administraciones son irreversibles y pueden causar temor, dolor, daño tisular y/o infecciones.

La administración parenteral puede realizarse por inyección (pequeño volumen), infusión (volumen mayor) o implante, y si bien su objetivo típico es lograr efectos sistémicos, también puede emplearse localmente sobre un órgano o tejido específico inyectando el principio activo directamente en el sitio de acción, de forma de minimizar los efectos adversos sistémicos.

Las tres vías parenterales principales son la intravenosa (IV), intramuscular (IM) y subcutánea (SC), cada una con sus ventajas e inconvenientes.

1.1 Vía intravenosa (IV)

Administrar un fármaco por vía IV consiste en introducir una solución del mismo a través de una aguja, directamente en una vena. Es la mejor manera de entregar una dosis en forma rápida y precisa, ya que el fármaco ingresa directamente a la circulación sistémica sin la demora asociada al proceso de absorción, logrando su efecto terapéutico más rápidamente que por cualquier otra vía. Por la misma razón, esta ruta presenta una biodisponibilidad del 100%, ya que por lo general el principio activo alcanza el sitio de acción sin sufrir alteraciones debido al efecto pre-sistémico.

Existen tres métodos principales para administrar medicamentos por vía IV:

Inyección IV rápida: también llamada “bolo IV”, es la administración de una dosis por inyección directa en una vena, por lo que sólo admite volúmenes pequeños (menores a 10 ml). Después de la inyección en bolo IV, el fármaco se distribuye a través de la circulación al resto del cuerpo en pocos minutos (incluso se pueden observar efectos terapéuticos a los 15 segundos), lo que hace que se trate de una vía muy útil para emergencias.

Infusión IV lenta: consiste en administrar el medicamento en una vena, durante un período prolongado de tiempo (grandes volúmenes de solución). La dosis administrada en un determinado período de tiempo queda determinada por la velocidad de ingreso de la infusión al

organismo. Dicho ingreso se logra por gravedad o a través de una bomba de infusión, forzando a la solución a pasar a través de un catéter plástico insertado en una vena.

La administración IV puede realizarse en cualquier vena superficial, si bien lo más común es hacerlo en las venas del antebrazo (basílica y cefálica media) o, para mayor comodidad del paciente, en las de la muñeca (cefálica accesoria o antebraquial mediana). En ciertos casos puede ser necesario recurrir a una vía IV central, la cual consiste en un catéter ubicado en la desembocadura de la vena cava superior (aurícula derecha), como por ejemplo cuando no es posible canalizar vías periféricas, para tratamientos prolongados o cuando se deben administrar soluciones hipertónicas.

Características farmacocinéticas de la administración IV

Un ejemplo de perfil farmacocinético (concentración plasmática vs. tiempo) obtenido por vía IV rápida se observa en la Figura 6.1A. Luego del pico máximo de concentración se produce un decaimiento de tipo exponencial, donde la concentración de fármaco vuelve rápidamente a niveles subterapéuticos (es decir, por debajo de la concentración mínima efectiva). Es por esto que cuando se desean tiempos de efecto más prolongados por vía IV se trabaja en forma de infusión, logrando así niveles plasmáticos constantes del fármaco (Figura 6.1B), con la ventaja adicional de no presentar fluctuaciones significativas en las concentraciones séricas del principio activo, lo que sí ocurre con administraciones repetidas de bolo IV o IM (Figura 6.1C).

En el caso de drogas con vida media prolongada, para las que el inicio del efecto terapéutico por infusión IV podría ser muy lento, es común administrar una dosis de carga por inyección IV para acelerar dicho inicio, luego de lo cual las concentraciones del fármaco se mantienen dentro del rango terapéutico controlando la velocidad de la infusión por el tiempo necesario (Figura 6.1D).

Se debe tener en cuenta que si bien la inyección IV rápida permite obtener las mayores concentraciones en el menor tiempo, al inyectar las drogas directamente en la circulación venosa, los órganos muy vascularizados y perfundidos como el corazón, pulmones, hígado y riñones son sometidos a altas concentraciones en corto tiempo, lo cual puede producir efectos adversos no deseados. Es por ello que los profesionales de la salud que apliquen inyecciones IV deben hacerlo lentamente, vigilando de cerca al paciente para detectar posibles signos de intoxicación. Por ejemplo, la solución IV de fenitoína debe administrarse a una velocidad inferior a 50 mg/min, ya que administraciones más rápidas pueden provocar hipotensión, colapso cardiovascular o depresión del SNC.

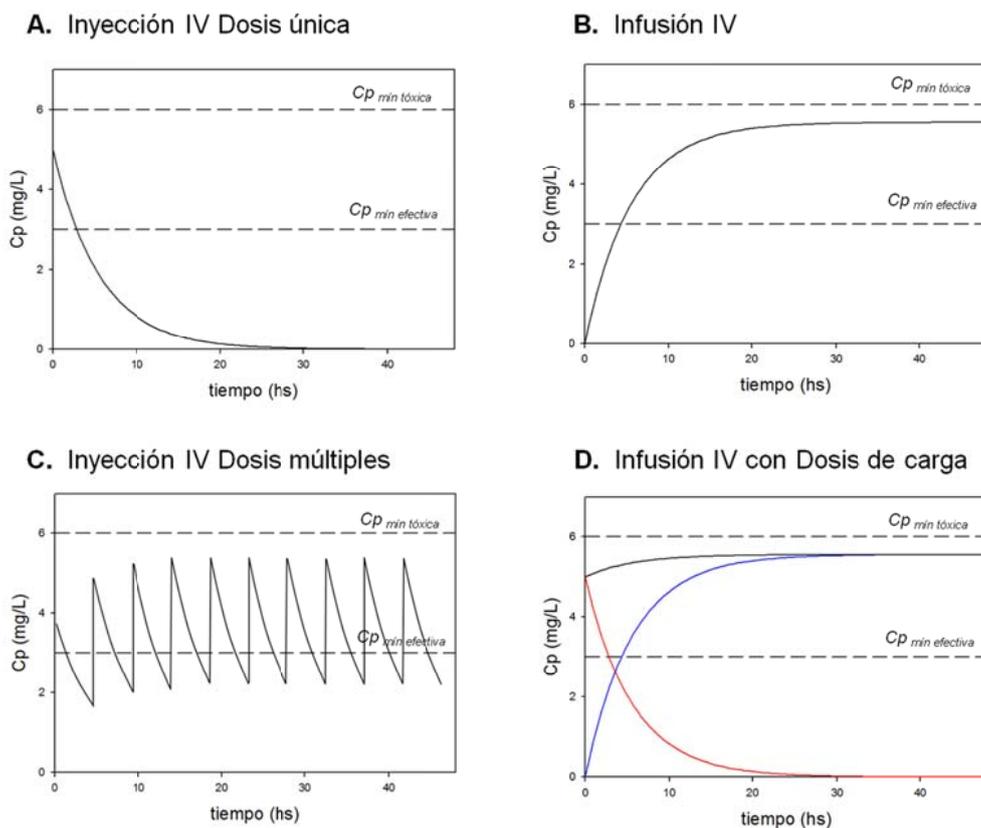


Figura 6.1. Perfiles farmacocinéticos simulados para: A. Inyección IV rápida en dosis única; B. Infusión IV lenta; C. Inyección IV rápida con múltiples dosis; D. Infusión IV lenta con dosis de carga. Para las simulaciones se consideró un modelo monocompartimental y un pa con volumen de distribución aparente (V_d) de 20 L y constante de eliminación (k_e) de $0,18 \text{ h}^{-1}$. C_p : concentración plasmática (mg/L); D_0 : dosis (mg); k_0 : velocidad de ingreso de la infusión (mg/h); τ : intervalo entre dosis repetidas (h); $C_{\text{mín toxica}}$: mínima concentración que presenta efectos tóxicos (mg/L); $C_{\text{mín efectiva}}$: mínima concentración con efecto terapéutico (mg/L).

Consideraciones fisicoquímicas y farmacotécnicas para la administración IV de fármacos

La vía de administración IV sólo es aplicable a soluciones acuosas, ya que las suspensiones y soluciones oleosas conllevan riesgo de embolia y/o tromboflebitis. Se debe tener especial cuidado a la hora de elegir el vehículo para solubilizar al fármaco, ya que aún en el caso de soluciones acuosas podría producirse la precipitación de un fármaco poco soluble durante la inyección, especialmente en aquellos casos donde el activo fue solubilizado mediante el uso de cosolventes o tensioactivos. Una solución parenteral bien formulada es aquella que, además de tener la dosis requerida del fármaco completamente disuelta en el vehículo, permite el mezclado de la droga en la circulación, sin riesgo de precipitación (por eso también resulta fundamental que la inyección del medicamento se realice lentamente, para favorecer dicho proceso de mezcla).

Por otro lado, existen vehículos capaces de generar efectos indeseados en poblaciones particulares: el fenobarbital, por ejemplo, suele prepararse en soluciones con porcentajes variables de propilenglicol (PG), solvente que puede generar hiperosmolaridad en niños. Adicionalmente, como la vía metabólica responsable de metabolizar al PG no se encuentra desarrollada completamente en niños menores de 4 años, inyecciones IV repetidas conteniendo PG podrían generar toxicidad en la población pediátrica.

En cuanto al pH de la formulación, lo ideal es formular los medicamentos a pH cercanos a los valores fisiológicos. Si, por razones de estabilidad o solubilidad de un ingrediente activo fuera necesario un valor de pH más extremo, debe vigilarse la velocidad y el volumen inyectado, ya que la inyección podría ir acompañada de dolor y/o irritación local. El inyectable de fenitoína se formula a pH 10-12 debido a la baja solubilidad de la droga a valores inferiores de pH, y por eso se deben extremar las precauciones durante su inyección IV para evitar la extravasación de la solución y el consiguiente daño tisular, que puede ir desde una simple irritación local hasta necrosis y ulceración.

En el caso de soluciones que posean una mayor osmolaridad que los fluidos fisiológicos (anestésicos, diuréticos, nutrición parenteral, etc), se recomienda su administración en venas de gran calibre e incluso mediante una vía IV central, de forma de lograr el rápido acceso al corazón y la consecuente dilución de la solución en un volumen mayor.

Finalmente, las infusiones prolongadas o el empleo de productos muy irritantes pueden lesionar la pared vascular y producir trombosis venosa. Por todo esto, esta vía se reserva para casos de necesidad, y para su empleo se imponen las máximas precauciones de asepsia y el control riguroso de la técnica.

1.2 Vía intramuscular (IM)

Consiste en la inyección del medicamento dentro del tejido muscular, la cual puede realizarse en diferentes zonas:

- Parte superior del brazo: músculo deltoides, admite aproximadamente 2 ml. Si bien puede resultar dolorosa para el paciente, esta zona de aplicación genera la mayor velocidad de absorción.
- Glúteos: músculo dorsoglúteo, es la zona que admite mayores volúmenes (7-8 ml aproximadamente) aunque con la menor velocidad de absorción debido a la mayor cantidad de tejido adiposo.
- Cara externa del muslo: músculo vasto lateral, admite alrededor de 5 ml. Es la zona recomendada para bebés y niños, ya que por su menor desarrollo muscular la zona del glúteo conlleva un riesgo elevado de daño nervioso.

Después de la inyección IM, el fármaco debe ser absorbido hasta alcanzar el torrente sanguíneo, por lo que existe una demora hasta el inicio del efecto terapéutico. La Figura 6.2 muestran comparativamente los perfiles de concentración plasmática vs. tiempo obtenidos luego de administrar una droga por vía IV, IM y oral. Como se vio anteriormente, luego de una inyección IV el fármaco alcanza la máxima concentración plasmática en forma instantánea, por lo que no suele verse un pico sino directamente un decaimiento exponencial.

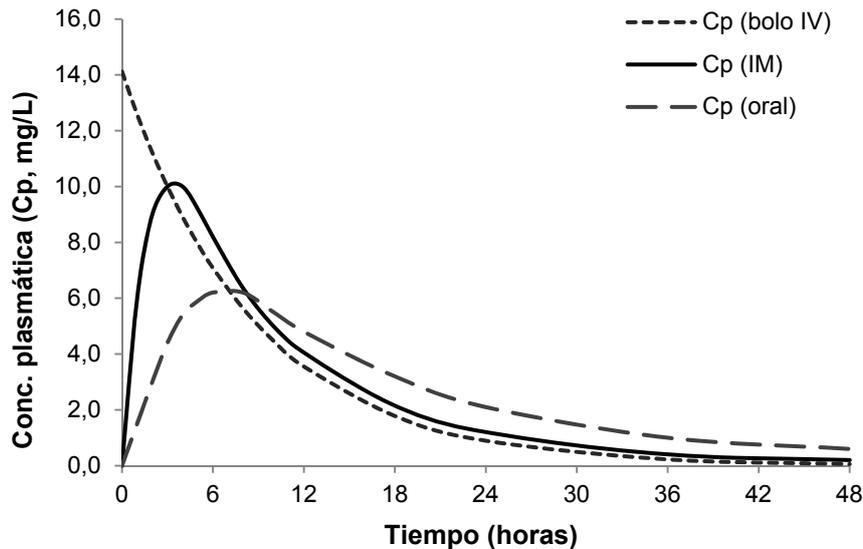


Figura 6.2. Perfiles típicos de concentración plasmática vs. tiempo para una misma droga administrada por tres rutas diferentes: bolo IV (guión corto), IM (línea continua) y oral (guiones largos).

Las vías IM y oral sí presentan una fase de absorción definida, en la que la concentración del fármaco se eleva lentamente hasta un máximo y luego disminuye de acuerdo con la vida media de eliminación. El tiempo correspondiente al máximo de concentración (tiempo de efecto máximo, t_{max}) se encuentra limitado por la velocidad de los procesos de liberación y absorción, por lo que en general $t_{max\ oral} > t_{max\ IM}$, debido a la mayor complejidad del proceso de absorción a partir del tracto gastrointestinal.

Debido a que la eliminación sistémica de un fármaco es esencialmente similar para las diferentes vías de administración, sólo la velocidad y magnitud de la absorción pueden ser modificadas por la formulación. En el ejemplo de la Figura 2, los valores de área bajo la curva (AUC) son aproximadamente iguales en los tres casos, lo que indica que las preparaciones orales e intramusculares son 100% disponibles. Sin embargo, es más común observar $AUC_{oral} < AUC_{IM} < AUC_{IV}$, debido a una absorción incompleta o al metabolismo presistémico.

La vía IM de administración de fármacos suele ser más segura respecto a la IV, sin embargo errores de aplicación pueden generar coágulos sanguíneos, abscesos, cicatrices, e incluso daño nervioso con posibilidad de parálisis (nervio ciático, por ejemplo).

Factores que modifican la absorción intramuscular de fármacos

I. Factores fisiológicos

Luego de la administración intramuscular de un medicamento, la absorción del fármaco se produce cuando éste difunde desde el tejido muscular al fluido circundante, y de allí a la sangre. Diferentes tejidos musculares tienen diferente irrigación sanguínea: el flujo de sangre al músculo deltoides, por ejemplo, es más alto que al músculo del glúteo. El flujo sanguíneo muscular también aumenta durante el ejercicio o en caso de cuadro febril. Por el contrario, la

presión arterial muy baja se acompaña de escaso flujo muscular y cierre capilar, lo que hace imposible la absorción. El tejido graso también retarda la absorción, por lo que los pacientes obesos pueden presentar formas inusuales de absorción luego de inyección IM. El comportamiento farmacocinético de la vía IM también puede alterarse en recién nacidos y prematuros, así como en el embarazo y en los ancianos.

II. Factores farmacotécnicos

Las inyecciones IM pueden ser formuladas para liberar al fármaco de forma lenta o rápida cambiando el vehículo de preparación. Las soluciones acuosas son de liberación inmediata: el fármaco se absorbe rápidamente a partir de la zona de la inyección. Un ejemplo de este tipo de inyectables son los sólidos liofilizados que se disuelven en un vehículo acuoso inmediatamente antes de su administración. El inicio del efecto suele demorarse alrededor de 30 minutos, con duración dependiente del tiempo de vida media del principio activo.

En el caso de activos ionizables y poco solubles, es conveniente siempre su preparación en soluciones buffer de pH cercano al fisiológico, ya que de lo contrario podrían precipitar en el sitio de inyección. La solución inyectable de fenitoína, por ejemplo, se suele administrar por vía IV no sólo porque su pH de formulación (cercano a 12) resulta extremadamente irritante para el músculo, sino también porque al ir ingresando al tejido muscular el pH del entorno desciende bruscamente provocando la precipitación de la fenitoína, que luego se redisuelve lentamente generando un proceso de absorción lento y errático.

Las drogas menos solubles, por el contrario, se inyectan disueltas en solventes tales como propilenglicol o aceites minerales, cuya viscosidad retrasa la difusión del fármaco al torrente sanguíneo. Adicionalmente, el fármaco puede tener que particionarse entre el vehículo y la fase acuosa sistémica para su absorción, lo que contribuye a la liberación relativamente larga y sostenida que se obtiene a partir de estos vehículos.

Estas características han sido aprovechadas para el diseño de preparados IM de absorción prolongada, que permiten intervalos entre dosis de varias horas, días o incluso semanas, tanto en forma de soluciones oleosas (ej. estradiol, testosterona) como suspensiones acuosas (ej. penicilina G procaína, metilprednisolona). Algunos fármacos, incluyendo péptidos y proteínas, han sido formulados como emulsiones, suspensiones, liposomas y nanopartículas para inyección IM, con el objetivo de lograr perfiles farmacocinéticos adecuados para cada activo.

En general, las soluciones hipertónicas están contraindicadas por esta vía (al igual que por administración subcutánea), debiéndose administrar por vía IV con las precauciones ya mencionadas.

1.3 Vía subcutánea (SC)

La administración SC de fármacos consiste en la inyección de los mismos debajo de la piel, en la capa adiposa que se encuentra debajo de la dermis, por lo que también ha sido llamada *administración hipodérmica*. Suele realizarse en la cara externa del brazo o del

muslo, o en la cara anterior del abdomen, y admite en general menores volúmenes de inyección que la vía IM. La Figura 6.3 muestra esquemáticamente los distintos sitios de administración parenteral de fármacos.

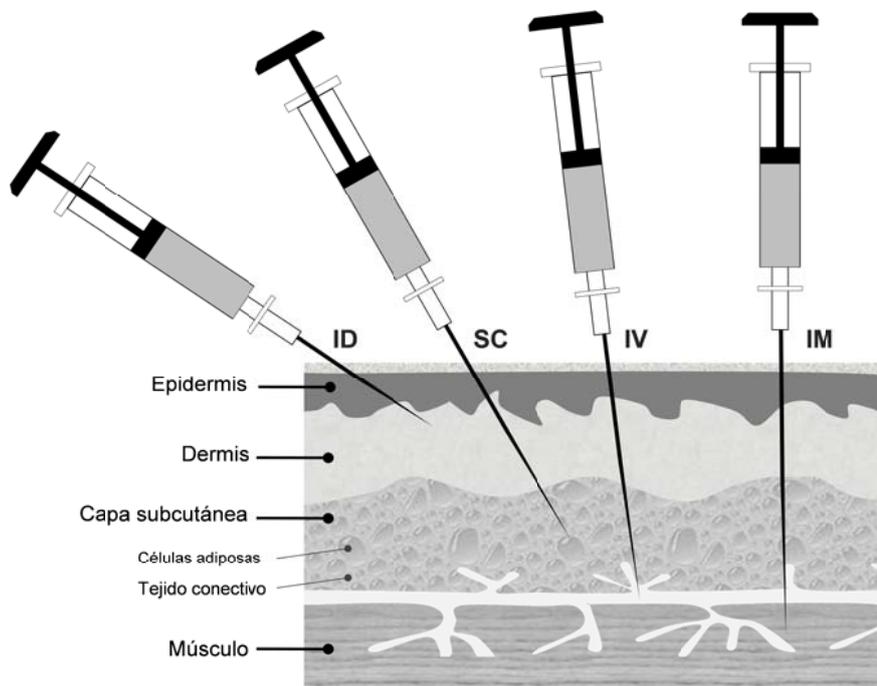


Figura 6.3. Esquema de las distintas zonas de administración parenteral de fármacos. ID: intradérmica; SC: subcutánea; IV: intravenosa; IM: intramuscular.

Las inyecciones SC son muy utilizadas para la autoadministración de medicamentos por parte de los pacientes (insulina, por ejemplo), ya que la incomodidad es menor respecto a las otras vías parenterales. En estos casos es muy importante el entrenamiento adecuado de los pacientes para minimizar el riesgo de infecciones y otros efectos adversos locales.

El proceso de absorción subcutánea

En el caso de moléculas pequeñas de fármacos (<1 kDa) la absorción se produce a través del endotelio vascular de los capilares sanguíneos debido a su gran permeabilidad y a la elevada tasa de filtración-reabsorción de fluido a través de los mismos (alrededor de 20-40 L/día, en comparación con aproximadamente 2-4 L/día de líquido drenado por la linfa). Sin embargo, en el caso de macromoléculas y pequeñas partículas (<100 nm aproximadamente) para las cuales el endotelio capilar resulta impermeable, la absorción se atribuye principalmente a los vasos linfáticos, los que proporcionan una vía alternativa de absorción desde el espacio intersticial.

El flujo sanguíneo condiciona la absorción y, como suele ser menor que el del territorio muscular, la misma es generalmente más lenta por vía SC que IM, aunque más rápida que por vía oral. La velocidad de entrada en la circulación puede reducirse provocando

vasoconstricción mediante aplicación local de frío o incorporando un agente vasoconstrictor, y puede acelerarse provocando vasodilatación y aumento del flujo mediante calor, masaje o ejercicio. Por ejemplo, a veces se combina una pequeña cantidad de adrenalina con un fármaco administrado por vía SC para restringir su ámbito de acción: la adrenalina actúa como un vasoconstrictor local disminuyendo la migración del fármaco (el anestésico lidocaína, por ejemplo) desde el sitio de administración.

Cuando el flujo sanguíneo es normal y la circulación capilar está en equilibrio, sólo la difusión es de importancia para la absorción, ya que a nivel SC el transporte activo no resulta relevante. Los factores limitantes de la absorción serán, por tanto, los factores que influyen en la difusión: el área de la membrana capilar absorbente, el coeficiente de difusión del fármaco, el gradiente de concentración y la distancia de difusión (espesor de la membrana capilar). Otros factores que pueden limitar la extensión de la absorción de fármacos desde el espacio intersticial incluyen susceptibilidad a la degradación enzimática en el sitio de la inyección, la captación celular por endocitosis, los mecanismos fagocíticos, o la posible precipitación y/o agregación del fármaco.

Formulaciones para administración subcutánea

Al igual que para la vía IM, las soluciones inyectadas deben ser neutras e isotónicas, pues en caso contrario resultan irritantes y pueden provocar dolor y necrosis. Pero a diferencia de la vía IM, no es aconsejable inyectar soluciones oleosas por vía SC, ya que pueden enquistarse y provocar un absceso estéril. Una de las características más interesantes de esta vía de administración la constituyen las formas de depósito SC y las de infusión SC continua, mediante las cuales se logra liberar al fármaco lentamente y así mantener niveles estables en sangre durante tiempo prolongado.

Entre los implantes SC más conocidos se destacan los dispositivos anticonceptivos conteniendo hormonas como levonorgestrel o etonogestrel, los cuales consisten en una barra de alrededor de 40 mm de largo y 2 mm de ancho de material plástico no biodegradable que actúa como membrana de liberación controlada. Se implantan quirúrgicamente (previa anestesia local) en la parte interior del brazo, desde donde van liberando el fármaco a lo largo de toda su vida útil (3-5 años según la presentación), luego de lo cual deben ser removidos.

Los sistemas para infusión SC constante permiten introducir pequeños volúmenes de soluciones a velocidad muy lenta en el tejido subcutáneo, como por ejemplo las bombas de insulina o los infusores de morfina.

Existen diversos tipos de bombas de insulina pero en general consisten en dispositivos mecánicos con control electrónico, pequeños y portátiles (el paciente los lleva consigo), que contienen un reservorio o cartucho de insulina del que toman el fármaco para enviarlo a través de un catéter hasta una cánula insertada subcutáneamente, generalmente en el abdomen. Estos sistemas permiten liberar insulina en el mismo sitio durante 3 ó 4 días, disminuyendo así la variabilidad asociada a las inyecciones. A lo largo de los años se han ido diseñando más y

mejores modelos, existiendo hoy en día dispositivos programables para permitir una infusión basal que puede variar a lo largo del tiempo (llegando incluso a ofrecer varios programas para distintas situaciones: días laborables, fin de semana, días premenstruales, etc.) y bolos de insulina a demanda, para cubrir la ingesta de alimentos.

Por último, los sistemas de infusión elastoméricos o infusores son dispositivos ligeros, que consisten en un recipiente plástico cilíndrico, dentro del cual se encuentra un globo o depósito elastomérico, en cuyo interior se introduce la medicación que se va a infundir, con lo que se produce el hinchado del globo. El globo distendido ejerce una presión constante y expulsa el contenido a través de un tubo conectado al catéter previamente implantado en el tejido SC del paciente, a velocidades típicas de 0,5 – 2 ml/h. Estos sistemas se emplean principalmente para la administración, tanto ambulatoria como hospitalaria, de fármacos analgésicos en pacientes oncológicos, bajo cuidados paliativos o en terapia del dolor.

1.4 Vías parenterales especializadas

En ciertos casos o patologías, puede ser necesaria la administración directa en una región, tejido u órgano determinado, de manera de lograr concentraciones elevadas del fármaco en el sitio de acción, de forma casi inmediata. La Tabla 6.1 presenta un resumen de estas vías parenterales especializadas.

Tabla 6.1. *Rutas especializadas de administración parenteral de medicamentos*

Ruta	Definición / Características
Intraespinal	<p>Epidural: adm. en o sobre la duramadre. El fármaco debe filtrar a través de la grasa y las venas para alcanzar las raíces nerviosas, por lo que se demora el inicio del efecto. Admite colocación de catéter permanente.</p> <p>Intratecal: adm. directa en el líquido cefalorraquídeo del espacio sub-aracnoideo (entre las membranas piamadre y aracnoides). Efecto inmediato sobre las raíces nerviosas, no admite catéter permanente.</p> <p>Estas vías se utilizan sobre todo para anestesia (ej. lidocaína, bupivacaína) y tratamiento del dolor (ej. analgésicos opiáceos).</p>
Intracerebro ventricular	<p>Adm. directa en los ventrículos cerebrales. Esta vía, al igual que la anterior, es una opción a la vía IV en el caso de fármacos activos en el SNC pero incapaces de atravesar la barrera hematoencefálica, cuando se requieren altas concentraciones de manera rápida (ej. antibióticos).</p>
Intraarterial	<p>Adm. directa en una arteria, generalmente para efectos locales sobre los órganos o tejidos irrigados. Ej. antineoplásicos inyectados en las cercanías del tumor, con disminución de efectos adversos sistémicos. También es útil para adm. vasodilatadores en embolias arteriales o medios de contraste para realizar arteriografías.</p>

Intracardíaca	Adm. directa en el corazón, se emplea sólo en caso de paro cardíaco (inyección de adrenalina en las cavidades cardíacas), ya que se podría producir lesión por inyección en un corazón en movimiento.
Intradérmica	Adm. en la piel, a nivel de la dermis, generalmente en la zona ventral del antebrazo. La absorción es casi nula debido a la baja irrigación de la dermis. Suele utilizarse para vacunas y para anestesia local, también con fines diagnósticos en pruebas de hipersensibilidad.
Intraarticular	Adm. directa sobre una articulación, generalmente para efectos locales. Ej. corticoides anti-inflamatorios para la artritis.
Intralinfática	Adm. en un ganglio o vaso linfático. Se utiliza por ej. para la adm de células madre durante el tratamiento de enfermedades autoinmunes, agentes antitumorales o con fines diagnósticos, para inyectar reactivos de contraste.
Intraósea	Adm. directa dentro de la médula de un hueso largo por inyección a través del mismo. Se emplea para lograr efectos sistémicos ya que el lecho vascular de estos huesos transporta rápidamente el fármaco al resto del organismo. Se emplea cuando la vía IV no es posible, por ej. en emergencia pediátrica, para administrar fármacos antibióticos, antiepilépticos, etc.
Otras	Intra-vitreal (en el humor vítreo del ojo), intra-cavital (cavidades ej pulmones), intra-abdominal o intra-peritoneal, intra-pleural, etc. A veces ponés intra con guión y a veces no uniformaría

2. Vías enterales de administración de medicamentos

2.1 Vía oral

La vía oral suele ser la forma preferida para la administración de medicamentos, ya que es a la vez conveniente y económica. No se requieren conocimientos ni suministros especiales (jeringas, agujas) para su empleo, una serie de instrucciones sencillas y básicas permiten a los pacientes la toma de sus medicamentos en forma segura, reduciendo las visitas a los centros de salud. Tales ventajas benefician tanto a médicos y pacientes, ya que conducen a un mayor cumplimiento y, en última instancia, a una mayor probabilidad de una terapia farmacológica exitosa.

Aunque algunos fármacos están orientados específicamente a sitios de acción gastrointestinales, tales como subsalicilato de bismuto para la acidez estomacal y ezetimibe para la reducción de la absorción de colesterol, la mayoría posee sitios activos fuera del tracto gastrointestinal (GI), los cuales por lo tanto deben acceder a la circulación sistémica para poder provocar un efecto farmacodinámico particular. Es decir, los fármacos tienen que ser absorbidos.

Los procesos fisiológicos normales del tracto GI pueden ser afectados por la dieta, las hormonas, el sistema nervioso autónomo, estados patológicos y diversos fármacos, entre otros factores. Por lo tanto, los medicamentos administrados por vía enteral serán afectados por los mismos factores. Adicionalmente, las propiedades fisicoquímicas y farmacológicas de la droga en sí también afectarán a su propia absorción en el tubo digestivo. Lo anterior, sumado a la posibilidad de pérdida de la dosis absorbida debido al metabolismo presistémico, dificulta la biodisponibilidad sistémica de las drogas administradas por vía oral.

El tracto gastrointestinal: consideraciones anatómicas y fisiológicas

Los principales procesos fisiológicos que ocurren a nivel GI son la secreción, la digestión y la absorción. La *secreción* incluye el transporte de fluidos, electrolitos, péptidos y proteínas hacia el lumen del tubo digestivo (ej. saliva, ácido estomacal, secreciones pancreáticas, etc.). La *digestión* es el desglose de los alimentos en estructuras más pequeñas, como preparación para su *absorción*, es decir para su ingreso desde el lumen GI hacia el resto del organismo.

Los fármacos administrados por vía oral pasan a través de las diversas partes del tracto digestivo (cavidad oral, faringe, esófago, estómago, intestino delgado e intestino grueso, ver Figura 6.4), y los residuos no absorbidos abandonan el cuerpo a través del esfínter anal. El tiempo de tránsito GI total puede variar de 0,4 a 5 días. Al igual para para los componentes de la dieta, el sitio más importante para la absorción de fármacos es el intestino delgado (si bien puede existir absorción en el colon o incluso en el estómago), y si no llega a completarse en dicha región, la absorción puede ser errática o incompleta.

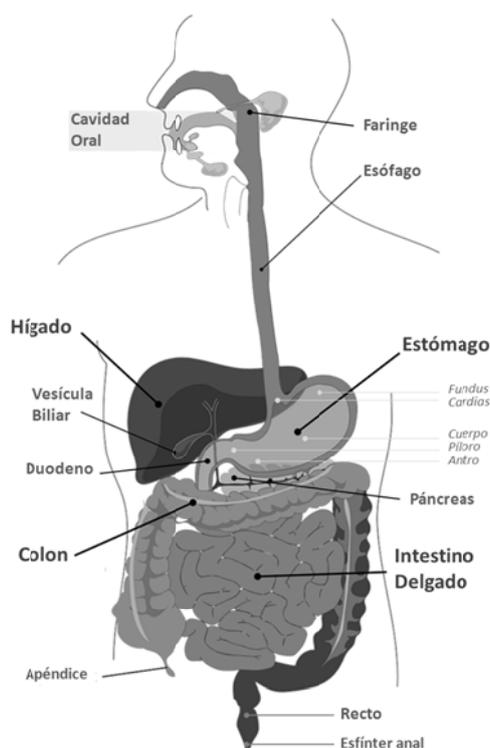


Figura 6.4. Esquema anatómico del tracto gastrointestinal humano.

Cavidad oral, faringe y esófago

Una vez ingeridos, los materiales alimenticios son reducidos a partículas más pequeñas y blandas por masticación e insalivación, formando el bolo que avanza hacia la faringe a través de la epiglotis durante el proceso de deglución. Algunos medicamentos siguen el mismo proceso, si bien la mayoría son deglutidos sin masticación previa. La saliva es la principal secreción bucal: tiene un pH cercano a 7 y se secretan alrededor de 1500 ml/día. Entre sus principales componentes se destacan la ptialina o amilasa salival y la mucina, glicoproteína que lubrica los alimentos, y también puede interactuar con drogas. La cavidad oral se continúa en la faringe, lugar donde se cruzan los aparatos respiratorios y digestivos, y luego en el esófago, el cual desemboca en un esfínter débil llamado cardias, en la parte inicial del estómago. Muy poca (o ninguna) disolución de fármacos se produce en el esófago debido a la naturaleza mucosa de sus secreciones, cuyo pH se encuentra entre 5 y 6 y poseen la función de lubricación para la deglución.

Estómago

El estómago está inervado por el nervio vago. Sin embargo, el plexo nervioso local, hormonas, mecanorreceptores sensibles a la tensión de la pared GI y quimiorreceptores controlan la regulación de las secreciones gástricas y del vaciado gástrico. Los jugos digestivos del estómago proceden de las glándulas gástricas, que cubren la casi totalidad de la pared del cuerpo gástrico. Dichas glándulas contienen tres tipos principales de células: células mucosas del cuello, responsables de generar el mucus viscoso y alcalino que protege la superficie estomacal, células parietales u oxínticas, encargadas de secretar ácido clorhídrico, y células peptídicas, productoras de pepsinógeno (precursor de pepsina). La gastrina, por su parte, se libera de las células G, más abundantes en la mucosa antral y en el duodeno.

De forma muy resumida, puede decirse que la distensión de la pared gástrica producida por la llegada de los alimentos (como asimismo la presencia de ciertos péptidos y proteínas) estimulan la liberación de la hormona gastrina, la cual a su vez estimula la producción tanto de ácido como de pepsinógeno, a la vez que potencia las funciones motoras del estómago. Recién secretado, el pepsinógeno no posee actividad, pero se convierte en pepsina, proteasa activa a pHs 1,8 – 3,5, al entrar en contacto con el ácido clorhídrico.

Una vez que los alimentos se han mezclado con las secreciones gástricas, el producto resultante recibe el nombre de quimo, cuyo aspecto es el de una pasta semilíquida y turbia, y que debe atravesar el esfínter pilórico para acceder al intestino delgado, en un proceso denominado vaciamiento gástrico.

Intestino delgado

En los seres humanos, el intestino delgado mide alrededor de 6 metros y en él se distinguen tres zonas anatómicas y continuas, denominadas duodeno, yeyuno e íleon. La característica más relevante del intestino delgado es su función absorbente, para lo que cuenta con una

enorme área superficial (superior a los 200 m²) disponible a los nutrientes. Esto es posible debido a que la mucosa intestinal se presenta en forma plegada hacia el interior, y dichos pliegues se encuentran recubiertos de vellosidades (*villi*) de alrededor de 1 mm de longitud, irrigadas por una arteriola y una vénula que confluyen formando una profusa red de capilares. Contienen también un vaso linfático ciego y sus paredes están compuestas por células columnares (enterocitos), cuya superficie luminal está constituida por las llamadas microvellosidades intestinales (*microvilli*), de alrededor de 1 μm de largo, que conforman el conocido ribete en cepillo intestinal (Figura 6. 5).

El duodeno es la porción inicial del intestino delgado (20-30 cm) a donde accede el contenido gástrico, y donde también vuelcan su contenido el páncreas y la vesícula biliar. El pH duodenal es de aproximadamente 6 a 6,5 debido a la presencia de bicarbonato que neutraliza el quimo ácido vaciado del estómago, y resulta óptimo para la digestión de los alimentos por las enzimas pancreáticas (proteasas, amilasas, lipasas). Los componentes tensioactivos presentes en la bilis son responsables de la dispersión de los componentes grasos de la dieta para su degradación por enzimas lipasas; los mismos favorecen la disolución de fármacos lipofílicos en esta zona del tracto GI.

El duodeno es un sitio donde muchos profármacos son enzimáticamente hidrolizados a su forma activa; estas mismas enzimas a su vez degradan fármacos (peptídicos, por ejemplo) imposibilitando su administración por vía oral.

Las porciones restantes, yeyuno e íleon, presentan pH creciente (alrededor a 8 en la zona más distal), diámetro interno decreciente y menor número de pliegues, si bien se conserva la capacidad absorbente de la mucosa.

Al igual que en el estómago, los movimientos peristálticos de contracción de las paredes musculares, proveen la fuerza que impulsa el contenido a lo largo del intestino delgado.

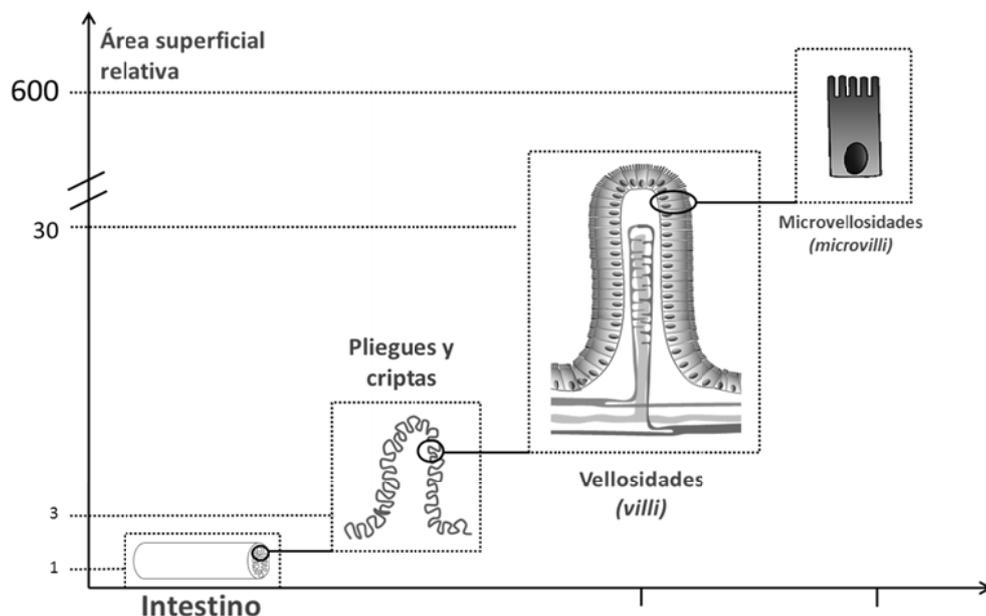


Figura 6.5. Esquema de las adaptaciones morfológicas del intestino delgado responsables del incremento del área superficial disponible para la absorción.

Colon

Separado del intestino delgado mediante la válvula ileocecal, el colon carece de microvellosidades por lo que la absorción de fármacos y nutrientes es muy limitada, si bien algunos fármacos como teofilina y metoprolol también pueden absorberse en esta región. La falta del efecto solubilizante del quimo y del fluido digestivo (el contenido cólico es sólido o semisólido por la constante reabsorción de agua) también atentan contra la disolución y/o absorción de fármacos.

Su principal función es convertir los alimentos en heces, absorber las vitaminas esenciales producidas por las bacterias intestinales, y recuperar el agua de las heces. Se encuentra recubierto de mucina, la que actúa como lubricante y protectora de la mucosa. Los fármacos que se absorben bien a nivel del colon son buenos candidatos para formas de dosificación de liberación sostenida. Los microorganismos aerobios y anaerobios del colon pueden metabolizar algunos medicamentos: L-dopa y lactulosa, por ejemplo, son metabolizados por las bacterias entéricas.

La absorción de drogas en el tracto gastrointestinal

Como se vio en el Capítulo 2, la absorción un fármaco puede producirse a través de diferentes mecanismos (difusión pasiva trans o paracelular, transporte activo, endocitosis) dependiendo de las características fisicoquímicas del fármaco, principalmente de su balance hidrofilia/lipofilia y de su tamaño. Pero independientemente del mecanismo de entrada, el resultado es el acceso del fármaco a los capilares sanguíneos (y linfáticos, aunque en menor medida) en contacto con la membrana basal de las células de la mucosa GI.

Con excepción del transporte vesicular o endocitosis, el cual admite el ingreso de material particulado no disuelto (macromoléculas, nanopartículas), los mecanismos de transporte requieren que, para ser absorbido, el fármaco se encuentre previamente disuelto en los fluidos GI. Por lo tanto, la absorción dependerá de la solubilidad de los fármacos, como así también de su capacidad de disolución si se encontraran como sólidos en la forma farmacéutica. Y una vez en solución, será la permeabilidad de la membrana GI a dicho fármaco la que limite el proceso de absorción. Si tanto la solubilidad la permeabilidad de un fármaco se logran mejorar, el resultado es un aumento en la tasa y el grado de absorción oral, es decir, de su biodisponibilidad.

Sin embargo, la biodisponibilidad oral de medicamentos puede verse influenciada por numerosos factores adicionales, tanto fisiológicos como farmacotécnicos.

Factores primarios que influyen la absorción oral de fármacos

Solubilidad

La solubilidad de un soluto es la cantidad máxima del mismo que puede disolverse en una cierta cantidad de solvente (o de solución) a una temperatura dada. Es una propiedad fisicoquímica estrechamente relacionada con el grado de ionización y el coeficiente de partición aceite/agua del soluto (droga), factores que también afectan directamente a la permeabilidad de la membrana a dicha droga. Esta relación solubilidad/permeabilidad es lo más importante a considerar en el caso de fármacos, ya que si bien las drogas lipofílicas presentan baja solubilidad acuosa, generalmente poseen una alta permeabilidad de membrana, y viceversa.

Otro ejemplo de esta relación se encuentra analizando la influencia del pH y del grado de ionización: las formas ionizadas son generalmente más solubles en agua que las no ionizadas, pero éstas últimas se absorben más fácilmente en el tracto GI por difusión pasiva. Por lo tanto, debido al pH del intestino delgado (5-8), los fármacos que sean bases débiles presentarán una absorción favorecida por predominio de la forma no ionizada, mientras que los ácidos débiles se encontrarán mayoritariamente en forma ionizada. Sin embargo, su disolución se verá favorecida, y la gran superficie de absorción del intestino delgado suele ser suficiente para compensar dicha desventaja y permitir la absorción completa de muchos fármacos débilmente ácidos.

Permeabilidad

La permeabilidad (P , cm/s) refleja las propiedades fisiológicas de la membrana GI hacia los solutos, por lo que la permeabilidad de un fármaco a través de dicha membrana determinará la fracción del mismo que es absorbida. Es una propiedad directamente relacionada con el mecanismo de transporte a través de la membrana GI, por lo que su expresión se modifica según se trate de difusión pasiva (ecuación 6.1), transporte activo (ecuación 6.2) o una combinación de ambos (ecuación 6.3).

$$P_{pasiva} = \frac{J}{C} = \frac{D \times K}{h} \quad (6.1)$$

$$P_{activa} = \frac{J}{C} = \frac{J_{max} \times C}{K_m + C} \times \frac{1}{C} = \frac{J_{max}}{K_m + C} \quad (6.2)$$

$$P_{total} = P_{pasiva} + P_{activa} \quad (6.3)$$

En las expresiones anteriores, C es la concentración de droga (mg/cm^3) K es el coeficiente de partición, D el coeficiente de difusión (cm^2/s), h el espesor de la membrana celular (cm), J es el flujo de droga ($\text{mg}/\text{s} \cdot \text{cm}^2$), J_{max} es el flujo máximo de droga y K_m es la afinidad de la droga por el transportador.

Puede verse que para un soluto dado que se absorba por vía pasiva, la permeabilidad será una constante, mientras que la permeabilidad total, (al igual que la permeabilidad por transporte activo) será independiente de la concentración sólo cuando $C \ll K_m$.

Velocidad de disolución

La disolución se define como la transferencia de masa desde un sólido al medio de disolución o solvente que lo rodea. Es una propiedad dinámica que se modifica en el tiempo, y fisicoquímicamente puede representarse como el proceso inverso a la cristalización: desintegración de la estructura cristalina bajo la acción del disolvente que la rodea.

Si una forma de dosificación posee al fármaco en estado sólido (cápsulas, comprimidos, suspensiones, etc), el mismo debe disolverse en el tracto GI antes de que la absorción tenga lugar. Para fármacos de baja solubilidad y alta dosis, será un proceso lento, y la velocidad de disolución será el paso limitante de la velocidad para la absorción.

Como ya se vio en el capítulo 1, la velocidad de disolución de un fármaco puede representarse mediante la siguiente expresión, derivada por Nernst y Brunner en el año 1904 a partir de la teoría de Noyes y Whitney (1897) por aplicación de la ley de difusión de Fick:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{D \times A}{V \times h} (C_s - C) \quad (6.4)$$

Donde C es la concentración de droga (mg/cm^3), A es el área superficial del sólido a disolverse (cm^2), D el coeficiente de difusión (cm^2/s), V el volumen de disolvente (cm^3), h el espesor de la capa estanca (cm) de solución saturada, de concentración C_s . Como en el tracto GI el medio fluido y la agitación no pueden modificarse, las principales variables para incrementar la velocidad de disolución son el área superficial ofrecida al solvente (a su vez relacionada al tamaño y porosidad de las partículas) y la solubilidad. Por lo tanto, existen numerosas estrategias para intentar acelerar el proceso de disolución (micronización, ionización, uso de surfactantes o desintegrantes, entre otras).

Resta aclarar una vez más que la disolución de un fármaco a partir de un medicamento es un proceso complejo, que de ninguna forma puede predecirse con expresiones tan sencillas como la ecuación 6.4. Los modelos de Noyes-Whitney y Nernst-Brunner, originalmente derivados para sólidos puros de geometrías definidas, son muy útiles ya que nos permiten estudiar los factores que afectan la disolución de sólidos, pero si lo que se desea es una expresión matemática del proceso de disolución, se suele recurrir a las técnicas de modelado matemático, ajustando ecuaciones conocidas a datos experimentales.

Factores secundarios que influyen la absorción de fármacos:

I. Factores biológicos

Vaciado gástrico

Cuando un medicamento es ingerido, el mismo alcanza rápidamente el estómago, pero sólo luego de que se produzca el vaciado gástrico (VG) será capaz de alcanzar la porción inicial del intestino delgado. Debido a que el duodeno tiene la mayor capacidad para la absorción de drogas, una demora en el tiempo de VG posiblemente se traduzca en una menor velocidad (y generalmente también cantidad) de droga absorbida, es decir, en una menor biodisponibilidad.

El VG ocurre tanto en ayunas como luego de la ingestión de comidas, sin embargo los patrones de motilidad son diferentes en ambos casos. En **ayunas**, o al finalizar el período postprandial, la actividad motora se realiza bajo el control del complejo motor migratorio (CMM), patrón eléctrico y motor encargado del vaciamiento de alimentos sólidos no digeribles. El CMM tiene una duración aproximada de 100 minutos y consta de cuatro fases:

1. La fase I (o de quietud relativa) constituye el 50-60% del ciclo y se caracteriza por su inactividad, sólo con algunas ondas contráctiles ocasionales que no generan movimientos propulsivos;
2. La fase II (o de contracciones intermitentes) constituye un 20-30% del ciclo y es cuando aumenta la frecuencia de las contracciones, si bien siguen siendo irregulares y no generan fenómenos propulsivos.
3. La fase III (o de contracciones intensas) tiene una duración aproximada de 10 minutos y es cuando se generan ondas contráctiles propulsivas regulares y frecuentes. Durante esta fase el píloro permanece totalmente relajado, lo que permite el vaciamiento del contenido gástrico que no alcanzó a ser transformado en quimo (sólidos no digeribles).
4. Fase IV (o de desaceleración), es un período muy corto, alrededor de 5 minutos, donde el estómago retoma a fase I.

Si finalizado el ciclo no se ha producido la ingesta de alimentos, el mismo vuelve a comenzar, por lo que el CMM se produce cíclicamente durante todos los períodos interdigestivos. En los períodos **postprandiales**, es decir luego de la ingesta *de cualquier bebida o sustancia digerible*, se interrumpe el CMM y predominan contracciones regulares. Para atravesar el píloro, una partícula deben tener menos de 2-3 mm (90% de las partículas que lo atraviesan tienen menos de 0,25 mm), partículas más grandes se vacían más lento y con una cinética mucho menos previsible.

La figura 6.6 representa esquemáticamente las contracciones típicas en ayunas y luego de la ingesta de alimentos.

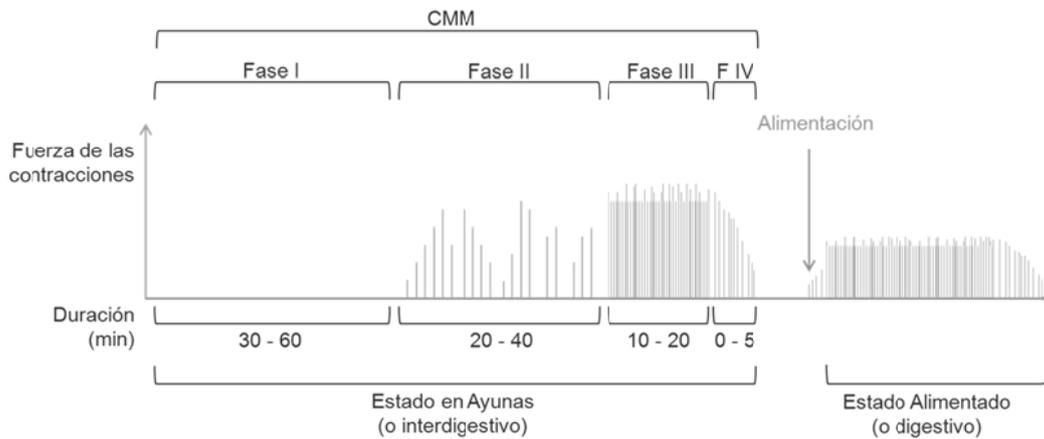


Figura 6.6. Patrones de motilidad típicos del estómago en estado en ayunas y digestivo.

La llegada de un medicamento al estómago, por lo tanto, se verá acompañada de la interrupción del CMM, ya que normalmente los medicamentos se toman en forma concomitante con algún líquido o alimento. Como el agua se vacía rápidamente, sin participación motora del antro, debido al gradiente de presión entre el fundus y el duodeno, mientras que los alimentos siempre requieren un tiempo mayor para su vaciado, es comprensible la indicación habitual de administrar los medicamentos en ayunas, con agua, ya que de esa manera se garantiza, en la mayoría de los casos, la mayor velocidad de absorción del fármaco y un efecto farmacológico relativamente rápido.

Son muchos los factores que influyen sobre el vaciado gástrico, la tabla 2 a continuación presenta un resumen de los principales.

Tabla 6.2. Breve descripción de los principales factores que influyen el vaciado gástrico.

Factores dependientes del individuo	
Sexo	En general, las mujeres presentan mayores tiempos de VG que los hombres
Estado emocional	El estrés aumenta la velocidad de VG; la depresión y la fatiga, en cambio, la disminuyen
Posición del cuerpo	Si el paciente se encuentra acostado, el VG se ralentiza si está hacia el lado izquierdo y se acelera si la posición es sobre el lado derecho
Enfermedades	La diabetes, el hipotiroidismo, y algunas lesiones GI (úlceras duodenales o pilóricas, estenosis pilórica) aumentan el tiempo de VG. En el hipertiroidismo, por el contrario, el VG se produce más rápidamente
Ejercicio	El ejercicio intenso puede aumentar el tiempo de VG
Factores dependientes del alimento ingerido	
Tipo de alimento	En general, la actividad inhibitoria sobre el VG de los tipos de alimentos sigue el siguiente ordenamiento: lípidos > proteínas > hidratos de carbono, y es un efecto proporcional a la concentración.
Estado físico/ viscosidad	En general, la velocidad de VG de los alimentos sigue el siguiente ordenamiento: líquidos > semisólidos > sólidos

pH	Por encima de cierta concentración, los ácidos y las bases son inhibidores del VG. A valores fisiológicos de pH no llegan a observarse dichos efectos, sí en estado de hiperclorhidria o tras la administración de elevadas dosis de antiácidos.
Volumen	La velocidad de VG responde a la presión y a la distensión de la pared estomacal, por lo que volúmenes mayores aceleran el inicio del VG. Sin embargo, pasado dicho período inicial, el proceso se ralentiza, y el resultado es el retraso del VG.
Temperatura	Las comidas frías se consideran digestivas por acelerar el VG
Presión osmótica	Altas concentraciones de ciertos iones, azúcares y electrolitos tienen a retardar el VG

Otros

Drogas	Los fármacos con acción sobre el sistema nervioso autónomo suelen afectar el VG: los colinérgicos y bloqueantes adrenérgicos activan el VG, mientras que por el contrario los anticolinérgicos y los adrenérgicos lo inhiben.
--------	---

En el caso de fármacos con alta solubilidad y alta permeabilidad, la velocidad de vaciado gástrico controlará la velocidad de absorción y el inicio del efecto terapéutico. Por otro lado, la velocidad de VG será directamente proporcional a la concentración máxima en plasma e inversamente proporcional al tiempo requerido para alcanzar dicha concentración.

Motilidad intestinal y tiempo de tránsito GI

La motilidad intestinal se compone principalmente de dos tipos de movimientos: los de propulsión y los de mezcla. Los movimientos de propulsión o peristaltismo, responsables del avance del contenido GI, determinan el tiempo de tránsito, mientras que los de mezcla aumentan la velocidad de disolución del fármaco a la vez que favorecen su contacto con la superficie endotelial para la absorción. Ambos movimientos son estimulados por la presencia de alimento en el intestino. Por lo tanto, administrar los medicamentos en ayunas y con un volumen de agua potencia sus propiedades de absorción no sólo por la mayor velocidad de VG sino también por el menor peristaltismo intestinal.

El tiempo de tránsito GI o tiempo medio de residencia (*MRT, mean residence time*) es un factor muy importante para la absorción de fármacos. Si el fármaco avanza demasiado rápido a través del tracto GI, su absorción puede ser incompleta, lo que resulta especialmente crítico en el caso de principios activos poco permeables y medicamentos de liberación prolongada y/o retardada. Aumentar el tiempo de residencia en el tracto GI (o disminuir la motilidad) conduce a un mayor potencial de absorción del fármaco. Tiempos excesivos, sin embargo, podrían originar pérdidas de dosis por degradación enzimática o bacteriana. El MRT estomacal es de aproximadamente 1,3 h, mientras que en el intestino delgado el MRT ronda las 3 h.

Componentes, volumen y propiedades de los fluidos gastrointestinales

En cuanto a los componentes de los fluidos GI, existen muchas sustancias endógenas capaces de afectar la absorción de un fármaco. La mucina gástrica puede combinarse con ciertos fármacos (tetraciclinas, por ejemplo) y disminuir su biodisponibilidad. Las sales biliares, por su parte, pueden disminuir la absorción de ciertos fármacos catiónicos por formación de

complejos insolubles, a la vez que por su acción tensioactiva pueden favorecer la absorción de fármacos liposolubles.

Otros componentes presentes en los fluidos GI capaces de afectar la BD de un fármaco son las enzimas digestivas (proteasas, lipasas, esterases, descarboxilasas, entre otras), cuya actividad puede ser aprovechada para el diseño de profármacos (ésteres, más comúnmente), inactivos en su forma original pero activos luego de un paso de degradación enzimática.

La flora bacteriana intestinal también es un factor a tener en cuenta, debido a su elevado potencial metabólico. Más predominante en la zona del colon, la flora GI humana se caracteriza por llevar a cabo reacciones de tipo hidrólisis y reducción. La hidrólisis de los conjugados glucurónidos de fármacos excretados en la bilis regeneran al fármaco, que puede reabsorberse dando lugar a un ciclo enterohepático del mismo (ver más detalles en el Capítulo 4).

Quizá el aspecto más relevante de los fluidos GI en cuanto a su influencia en la absorción de fármacos sea el pH, ya que el mismo es capaz de modificar el grado de ionización de un fármaco, su solubilidad y velocidad de disolución. El pH GI depende de la salud general del individuo, condiciones de enfermedad, edad, tipo de alimentación, estado prandial, a la vez que puede ser modificado por ciertos fármacos. Por ejemplo, los anticolinérgicos y bloqueadores H_2 aumentan el pH gástrico, por lo que pueden disminuir significativamente la biodisponibilidad de algunos fármacos débilmente básicos con solubilidad pH-dependiente.

Alimentos

El estudio de las interacciones entre alimentos y fármacos es una tarea compleja, en extremo dependiente de qué alimento y fármaco se considere, y especialmente relevante en el caso de fármacos de estrecho margen terapéutico. Se trata de interacciones muy diversas y frecuentes, aunque a menudo difíciles de detectar, no sólo por la diversidad de alimentos que un paciente ingiere sino también porque presentan elevada variabilidad inter (en incluso intra) individual.

A continuación se presentan algunos ejemplos típicos de interacciones alimentos/medicamentos:

- Las comidas con alto contenido graso estimulan la secreción de sales biliares, las que a su vez pueden aumentar la solubilidad y/o biodisponibilidad de ciertos fármacos liposolubles como espironolactona o griseofulvina.
- Un alto contenido de proteínas puede aumentar el pH gástrico y, por tanto, disminuir la disolución de fármacos débilmente básicos
- Comidas altas en calorías disminuyen la velocidad de vaciado gástrico, por lo que retrasan la velocidad de absorción y la aparición del efecto terapéutico. Para otros fármacos como la nitrofurantoína esto puede resultar beneficioso ya que una mayor residencia estomacal favorece la disolución completa del activo.
- Ciertos componentes de los alimentos pueden combinarse con los fármacos (complejación, adsorción) para reducir la biodisponibilidad de los mismos. Algunos

ejemplos típicos son las tetraciclinas con los iones Ca(II) y Mg(II) de la leche y la adsorción de digoxina a la fibra dietaria.

- Los alimentos también puede influir sobre la biodisponibilidad de un fármaco a nivel presistémico. Los jugos de fruta, típicamente el de pomelo, inhiben irreversiblemente a diversas enzimas del Citocromo P450 (especialmente el CYP3A4 a nivel intestinal) como así también a ciertos transportadores de eflujo (Pgp, MRPs), provocando un aumento en la biodisponibilidad de los sustratos de dichas enzimas o transportadores. El etanol en forma aguda resulta inhibidor enzimático, mientras que su consumo crónico produce inducción metabólica (fases I y II).

Edad

En los recién nacidos, por ejemplo, la absorción de fármacos es significativamente menor debido a que sus fluidos GI son menos ácidos, y presentan menor volumen de líquido intestinal, menor velocidad de vaciado gástrico, y menor área superficial y flujo sanguíneo intestinal.

II. Factores farmacotécnicos

Tanto los excipientes como la forma farmacéutica pueden afectar la absorción del fármaco. En los comprimidos, por ejemplo, la adición de agentes disgregantes puede mejorar la velocidad de disolución del principio activo. Los agentes tensioactivos, tales como Tween-80, pueden aumentar la solubilidad de fármacos poco solubles, a la vez que pueden mejorar la permeabilidad del fármaco. Otro ejemplo son los recubrimientos entéricos, los cuales resisten la acción de los fluidos gástricos y se disgregan cuando el pH se incrementa a nivel intestinal, evitando así la degradación ácida de ciertos fármacos. Este tipo de recubrimientos se emplea también para proteger a la mucosa gástrica, ya que muchos fármacos administrados por vía oral son irritantes para el estómago, pudiendo causar náuseas, dolor o sensación de ardor estomacal. Sin embargo, dado que los comprimidos con recubrimiento entérico mantienen su integridad a nivel estomacal, y por otro lado poseen un tamaño mayor a los 2-3 mm, los mismos abandonarán el estómago en la fase III de algún CMM posterior a la administración, hecho que conduce a la biodisponibilidad errática de este tipo de formas farmacéuticas.

El tipo de formulación, vehículo o forma farmacéutica está directamente relacionado a las características de absorción del fármaco. Por ejemplo, aquellos medicamentos en los que el fármaco se encuentra disuelto (soluciones, jarabes, cápsulas blandas) tendrán generalmente una mayor velocidad de absorción que aquellos formulados con el fármaco en estado sólido (comprimidos, suspensiones), en tanto el proceso de liberación no es necesario o es muy rápido. También es posible modular la biodisponibilidad de un fármaco a través de las características farmacotécnicas del medicamento. Las formas clásicas de liberación intestinal prolongada y retardada son el ejemplo más conocido, aunque no se tratarán aquí con detalle. Otro ejemplo lo constituyen las formulaciones donde se intenta la liberación gástrica del

fármaco mediante el retraso del vaciado gástrico, especialmente útiles para fármacos de acción local en el estómago (misoprostol, antiácidos, ciertos antibióticos utilizados en el tratamiento de úlceras gástricas asociadas a *Helicobacter pylori*); con estrecha ventana de absorción (furosemida, atenolol, L-dopa); inestables al pH intestinal (captopril); y/o insolubles al pH intestinal (ej. bases débiles, diazepam, verapamil). Ejemplos de este tipo de vehículos son:

- Sistemas de baja densidad: retrasan el vaciado gástrico por mantenerse “flotando” en el estómago tiempos prolongados (algunos hasta por 12 h), lo que se consigue incorporando aire a la formulación (producción de gas por efervescencia, cámaras de aire) o empleando materiales de baja densidad (sustancias grasas, aceites, espumas).
- Sistemas mucoadhesivos: constituidos principalmente por polímeros hidrofílicos, que en contacto con el fluido gástrico forman una capa gel con capacidad de interaccionar con la mucosa gástrica. Estos sistemas son más usados para otras vías de administración (bucal, vaginal, transdérmica), ya que las características del tracto GI (motilidad, pH, mucina gástrica, imposibilidad de ejercer presión) hacen que sea difícil lograr la adhesión.
- Sistemas expansibles: son sistemas inicialmente pequeños pero que se hinchan en contacto con los fluidos GI, pudiendo incrementar su volumen entre 2 y 50 veces, frecuentemente como resultado de la absorción osmótica de agua. Estudios animales realizados con productos de este tipo, basados en hidrogeles superporosos, demostraron tiempos de residencia gástrica de 2-3 h (en ayunas) y hasta de 24 h con alimentos.

2.2 Vía bucal y sublingual

Hay dos sitios principales dentro de la cavidad bucal que pueden ser utilizados para la absorción sistémica de fármacos: la región sublingual (SL) y la región bucal, esta última ubicada entre la mucosa oral y el arco mandibular. Estas dos zonas, a diferencia de las demás regiones bucales (como el paladar duro, las encías o la superficie dorsal de la lengua) no poseen epitelios queratinizados, por lo que son más favorables para la absorción de fármacos.

La característica principal de estas vías de administración es la rapidez de inicio del efecto terapéutico, lo que se debe al elevado flujo tanto sanguíneo como linfático de la cavidad oral. Adicionalmente, las sustancias absorbidas a dicho nivel alcanzarán la circulación general sin pérdidas debidas a un primer paso hepático, ya que el drenaje venoso bucal desemboca en la vena cava superior.

Algunas ventajas de la administración de fármacos a través de la mucosa oral son:

- Se logra un inicio rápido del efecto terapéutico, no solo por la elevada irrigación de la zona sino también a la falta de factores GI que retrasan la absorción (vaciado gástrico, presencia de alimentos, enfermedad gástrica, etc.).

- Se elude la circulación portal, lo que permite mejorar la biodisponibilidad de un fármaco (respecto a la vía oral) evitando el primer paso de metabolismo intestinal y hepático.
- No se expone el principio activo al medio agresivo GI, por lo que es posible la administración bucal de algunos fármacos (peptídicos, por ejemplo) que de lo contrario serían degradados por el pH o las enzimas GI.
- Puede realizarse en pacientes inconscientes, con dificultades en la deglución, náuseas o síndrome de malabsorción.

Por otro lado, la mayor limitación de este tipo de administración es que, debido al pequeño tamaño de la cavidad oral, únicamente fármacos muy potentes podrán ser eficaces por estas vías. La mucosa bucal ofrece alrededor de 200 cm² de área para la absorción de fármacos, es decir unas diez mil veces menos que el duodeno.

Otra desventaja es la dificultad para mantener al medicamento en el sitio, así como la necesidad de que el paciente se abstenga de tragar, hablar o beber durante la administración para no afectar el tiempo de residencia en que el medicamento se encuentra en contacto directo con la mucosa. Esta vía se encuentra restringida para fármacos amargos o de mal sabor, ya que además de la incomodidad del paciente, este tipo de fármacos genera excesiva producción de saliva, lo que aumenta el riesgo de deglución del fármaco.

Si bien la absorción puede producirse por cualquiera de los mecanismos para y transcelular estudiados, predomina la difusión pasiva de fármacos desde la fase acuosa salival a través de las membranas de las células de la mucosa oral. Por lo tanto, se absorben bien aquellos fármacos de polaridad intermedia, ya que una lipofilia excesiva limita la disolución del fármaco, de la misma manera que el exceso de polaridad limita la difusión a través de las membranas. También es importante el grado de ionización: se absorben mejor los compuestos menos ionizados al pH salival.

Formas farmacéuticas de absorción sublingual y bucal

Si bien existen numerosos productos en el mercado destinados a estas vías de administración, sólo una pequeña fracción corresponde a productos de acción sistémica, mientras que la mayoría son de acción tópica (no tratados aquí).

Las tabletas o comprimidos SL suelen ser de rápida disolución, de manera de que el principio activo sea absorbido rápidamente evitando pérdidas por deglución. Adicionalmente deben ser pequeños, sin ángulos, sin filos e insípidos, para no estimular la salivación del paciente. Los productos de administración bucal, por el contrario, suelen ser de liberación prolongada, por lo que se formulan como parches o comprimidos mucoadhesivos para mayor comodidad durante el contacto prolongado con la mucosa oral.

Un ejemplo de fármacos administrados por esta vía son los cardioactivos nitroglicerina y dinitrato de isosorbide, indicados para el tratamiento de angina de pecho, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto agudo de miocardio y otras enfermedades vasculares periféricas. Son fármacos potentes, capaces de lograr su efecto (vasodilatación coronaria y alivio del trabajo del

ventrículo izquierdo por reducción el retorno venoso) con tan sólo una pequeña dosis absorbida. Administrados por vía bucal o SL, se logra la rapidez de acción necesaria, con las ventajas adicionales de:

- El efecto puede ser detenido fácilmente, lo que no ocurre cuando se emplean las vías parenterales.
- Se evita el extenso metabolismo que sufren estas drogas durante su paso por el hígado cuando se administran por vía oral.

La Figura 6.7 muestra los niveles séricos de nitroglicerina (NTG) obtenidos luego de su administración por vía sublingual, oral y transdérmica. Se ve que por vía SL, se alcanza el máximo de concentración antes de los 10 min. Sin embargo, la tasa de eliminación del fármaco también es rápida, por lo que dicha ruta sólo es adecuada para el tratamiento agudo. Los tratamientos crónicos se realizan por vía oral, a pesar de que se requieren dosis relativamente altas para superar la eliminación presistémica del fármaco.

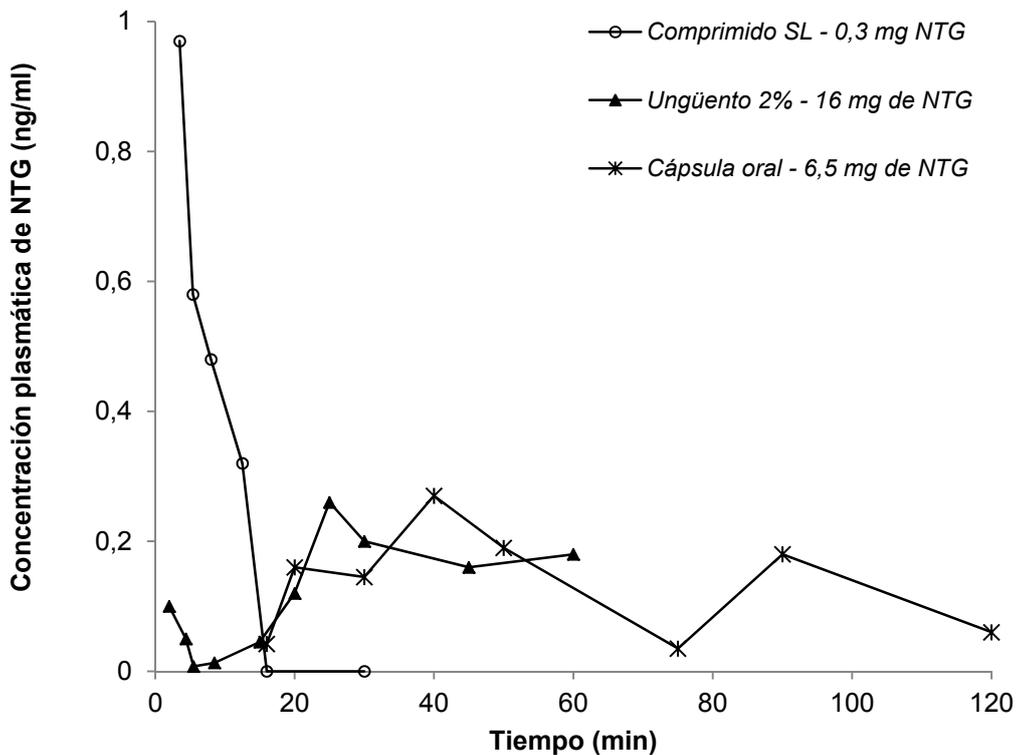


Figura 6.7. Concentraciones plasmáticas de nitroglicerina (NTG) luego de la administración de un comprimido sublingual de 0,3 mg de NTG (círculos abiertos), cápsula oral de 6,5 mg de NTG (asteriscos) y un ungüento al 2%, equivalente a 16 mg de NTG (triángulos negros). Adaptada de Blumenthal HP et al. Br. J. Clin. Pharmacol.4, 241-2 (1977).

2.3 Vía rectal

El recto es la porción final del intestino grueso, de aproximadamente 15 cm de longitud, desde el colon hasta los esfínteres anales. Puede utilizarse como ruta de administración de medicamentos con efectos tanto locales como sistémicos, si bien aquí nos centraremos en los últimos.

El epitelio rectal está formado por células no queratinizadas y carentes de vellosidades o villi, presentando una superficie disponible para la absorción del orden de 200-400 cm², significativamente menor a la mucosa duodenal. En general, el recto se encuentra vacío, ocupado tan sólo por unos mililitros de un fluido de pH entre 6 y 8, sin capacidad buffer, y muy viscoso por la presencia de mucina. Esta característica de la zona rectal es una limitante para la absorción de fármacos, ya que se dificulta la disolución previa de los mismos.

Las estructuras anatómicas rectales se encuentran profundidas por las arterias hemorroidales, que a su vez drenan en las venas hemorroidales superior, media e inferior. Las dos últimas convergen en la vena hipogástrica y de allí acceden a la vena cava inferior, por la que transportan su contenido al corazón, mientras que la vena hemorroidal superior se une a la circulación mesentérica, que alimenta a la vena porta hepática y de allí al hígado. Este es el motivo por el cual la absorción de fármacos a través de esta vía suele ser errática y variable, ya que dependiendo de la zona donde se produzca parte de la dosis del fármaco puede acceder directamente a la circulación sistémica mientras que otra fracción puede ser metabolizada previamente.

Existen numerosas circunstancias de importancia terapéutica en las que la vía rectal de administración de fármacos puede ser preferida frente a otras, entre ellas:

- La presencia de náuseas y vómitos
- Incapacidad de deglución (pacientes inconscientes)
- La presencia de enfermedades del tracto GI superior que afectan la absorción de fármaco oral
- Sabor desagradable (factor particularmente importante en los niños)
- El logro de un efecto sistémico rápido dando un medicamento en una solución adecuada (como alternativa a la inyección), con la ventaja adicional de que dicho efecto puede ser rápidamente interrumpido en casos de toxicidad o sobredosis.
- La tasa de absorción del fármaco no está influenciada por la comida ni por el vaciado gástrico.
- Se evita parte del metabolismo de eliminación tanto entérico como por el primer paso hepático, lo que puede resultar en un aumento significativo de la BD en el caso de fármacos extensamente metabolizados (como el anestésico lidocaína, ver Figura 6.8).
- Se evita el contacto con los fluidos digestivos del tracto GI superior, responsables de la degradación de ciertos fármacos.

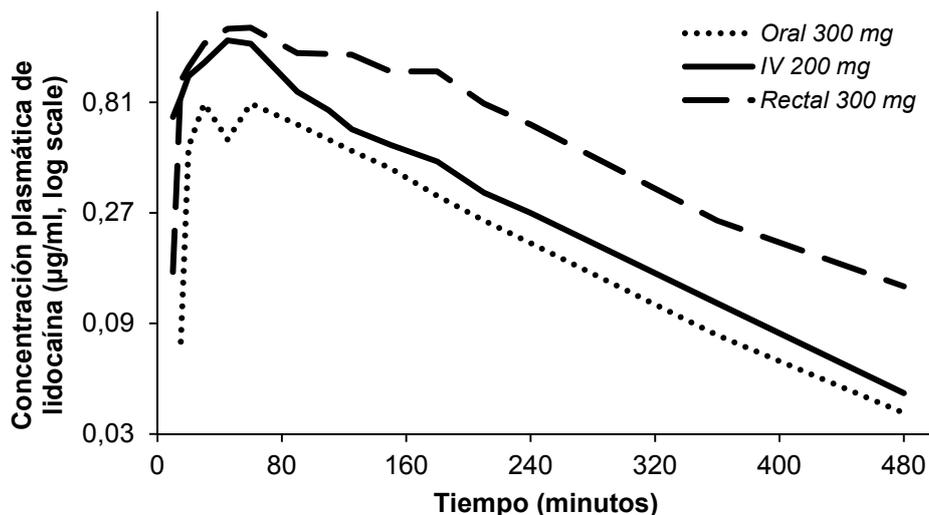


Figura 6.8. Concentraciones plasmáticas de lidocaína luego de su administración a un voluntario sano por vía IV (cuadrados grises), oral (rombos) y rectal (triángulos). Adaptada de Boer, AG et al. Clin. Pharmacokinet 7, 285-311 (1982).

Hay, sin embargo, algunos inconvenientes asociados con la administración rectal de medicamentos, incluyendo:

- La interrupción de la absorción por la defecación, lo que puede ocurrir especialmente cuando el fármaco es irritante
- El área superficial reducida puede limitar la absorción, de la misma manera que el escaso contenido de fluido del recto puede originar problemas de disolución de fármacos
- Es posible la degradación de ciertos pa por los microorganismos en el recto
- La aceptabilidad del paciente puede ser un problema

La Figura 6.8 muestra como, en el caso del anestésico y antiarrítmico lidocaína, la administración de 200 mg por vía rectal presenta una biodisponibilidad similar, e incluso mayor, que la de idéntica dosis del activo administrada por vía oral.

Absorción de fármacos por vía rectal

El mecanismo predominante para el ingreso de fármacos y otros xenobióticos a nivel rectal es la difusión pasiva a través de las membranas celulares epiteliales, no considerándose relevantes otros mecanismos de transporte. Debido al área superficial reducida y a los menores tiempos de permanencia del medicamento, las características fisicoquímicas del fármaco y los aspectos tecnológicos y biofarmacéuticos de las formulaciones son factores críticos para la absorción.

En general, los fármacos lipofílicos se absorben mejor que los hidrofílicos, ya estos últimos lo hacen en forma lenta e incompleta. En el caso de moléculas ionizables, la máxima absorción se produce a valores de pH donde la ionización es mínima.

En cuanto a la forma farmacéutica, las más empleadas son las formas de dosificación sólidas, tanto supositorios (con base emulsión o suspensión) o cápsulas de gelatina (de soluciones o suspensiones), y las formas líquidas o enemas, tanto de soluciones o suspensiones, y clasificados según el volumen en macroenemas (> 100 ml) o microenemas (1-20 ml).

La absorción de fármacos a partir de soluciones acuosas y alcohólicas puede ocurrir muy rápidamente, lo que ha demostrado ser de gran valor terapéutico, por ejemplo en la rápida supresión de los ataques convulsivos agudos con diazepam. Cuando las drogas se presentan en solución medicamentosa, la absorción por el recto no representa ningún problema, excepto cuando el fármaco es demasiado polar para difundir a través de la pared intestinal. Se ha demostrado que en tales casos, la combinación con potenciadores de la absorción (por ejemplo, ácido salicílico) aumenta considerablemente la disponibilidad sistémica de tales fármacos en animales de experimentación.

Por otro lado, la absorción a partir de supositorios es generalmente más lenta y muy dependiente de la base de supositorio, el uso de tensioactivos u otros aditivos, tamaño de partículas del ingrediente activo, etc. En general, un supositorio cuya base es soluble en agua (polietilenglicol, glicerina) se disuelve y libera el fármaco; mientras que bases oleosas de bajo punto de fusión deben fundir a la temperatura corporal para liberar el fármaco. Algunos supositorios contienen un agente emulsionante que mantiene el aceite graso emulsionado y el medicamento disuelto en él. La Figura 6.9 muestra la influencia de la forma farmacéutica sobre la BD del fármaco prometazina.

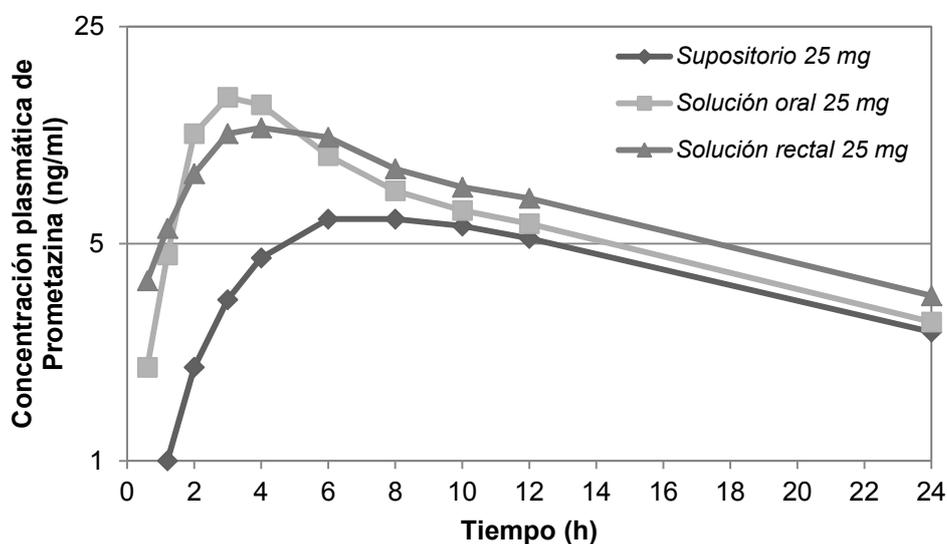


Figura 6.9. Concentraciones plasmáticas de prometazina luego de la administración de 25 mg a un voluntario humano mediante una solución oral (triángulos), solución rectal (cuadrados) y supositorio (rombos). Adaptada de Boer, AG et al. Clin. Pharmacokinet 7, 285-311 (1982).

3. Otras vías de administración de medicamentos

3.1 Vía inhalatoria o pulmonar

La vía de administración pulmonar se ha utilizado clásicamente para administrar fármacos destinados a patologías del tracto respiratorio (enfermedad pulmonar obstructiva crónica o EPOC, asma, fibrosis quística, etc), si bien su empleo puede extenderse a principios activos con sitios de acción fuera del sistema respiratorio, como es el caso de la insulina inhalable. Los pulmones poseen una gran superficie para la absorción sistémica de fármacos: la barrera alveolar-capilar. Ésta es una membrana muy permeable y altamente irrigada, con menos de 0,5 μm de espesor, que ofrece alrededor de 100 m^2 para la absorción.

Los pulmones humanos, sin embargo, también tienen medios eficaces de eliminación de partículas depositadas. En las vías respiratorias superiores, el epitelio ciliado contribuye al barrido mucociliar, por el cual las partículas son arrastradas desde las vías respiratorias hacia la boca. Ya en los pulmones, los macrófagos alveolares son capaces de fagocitar partículas poco después de su deposición. Por tanto, una terapia de inhalación efectiva (sobre todo si se desea que sea de liberación prolongada) requiere un medio de evitar o suspender los mecanismos de eliminación natural de los pulmones hasta que el fármaco logre ser absorbido.

Las principales ventajas de administrar medicamentos por inhalación incluyen la rápida absorción y rápido inicio de la actividad (muy importante para fármacos broncodilatadores y antiinflamatorios, por ejemplo) así como también la localización de la actividad del fármaco en el pulmón con mínima toxicidad sistémica, lo que es particularmente importante en el caso de los corticosteroides antiinflamatorios, como beclometasona, budesonida, fluticasona, etc.

En cuanto a las pérdidas presistémicas del fármaco, en general se acepta que son menores por vía respiratoria que por vía oral, pero se trata de un aspecto que debe ser analizado para cada fármaco. La mayoría de los sistemas enzimáticos metabolizadores del hígado también están presentes en el pulmón, y si bien el contenido enzimático del pulmón es menor que el hepático, el flujo de sangre normalizado por el peso del tejido es casi diez veces mayor en el pulmón, por lo que dicho órgano puede hacer una contribución significativa a la depuración metabólica de compuestos dentro de la circulación sistémica.

Todos los dispositivos empleados para suministrar fármacos a través del árbol bronquial generan un aerosol. Este es un sistema de dos fases relativamente estable que consta de materia condensada y finamente dividida en una fase continua gaseosa. La fase dispersa condensada puede ser un líquido (niebla), sólido (suspensión) o una combinación de los dos, y en virtud de los requisitos de tamaño para ser efectivos por esta vía, pueden considerarse una dispersión coloidal.

Existen tres dispositivos principales para administrar los medicamentos por vía inhalatoria:

- Inhaladores en envase presurizado, que mediante el accionamiento de una válvula entregan dosis de volúmenes fijos

- Nebulizadores, capaces de convertir una solución acuosa o suspensión de fármaco micronizado en un aerosol, ya sea por una corriente de aire de alta velocidad o por energía ultrasónica.
- Inhaladores de polvo seco, tanto en envases individuales como multidosis.

La absorción de fármacos a nivel pulmonar

El destino de los compuestos extraños dentro del pulmón depende en gran medida de su solubilidad y lipofiliidad. Dependiendo de su tamaño, las partículas insolubles, tales como polvos y microorganismos, pueden quedar atrapadas en las secreciones mucosas o ser rápidamente fagocitadas por los macrófagos alveolares, mecanismos que aseguran la esterilidad de los alvéolos a pesar de la inhalación rutinaria de grandes cantidades de microorganismos. Por el contrario, los compuestos que logran disolverse en el agente tensioactivo pulmonar son susceptibles de absorberse por transporte activo y/o difusión pasiva a través tanto de los poros acuosos como de las zonas lipídicas de las membranas epiteliales.

Los compuestos lipófilos volátiles y no volátiles son rápidamente absorbidos a través de las membranas lipídicas, y el abundante flujo sanguíneo de la zona asegura que los compuestos sean luego transferidos rápidamente a la circulación sistémica. La absorción de compuestos hidrófilos es generalmente más lenta y tiende a disminuir al aumentar el peso molecular, realizándose a través de los poros acuosos de diversos tamaños presentes en el epitelio pulmonar. Ciertos compuestos hidrofílicos que no se absorben bien por vía GI sí lo hacen por vía respiratoria, como el cromoglicato de sodio y la gentamicina.

Además, existen al menos dos sistemas de transporte activo a nivel pulmonar, uno para aminoácidos y otro para aniones orgánicos. El cromoglicato de sodio es transportado por este último, por lo que se considera que su absorción se produce tanto de forma pasiva como activa.

Se debe tener en cuenta que evaluar la absorción pulmonar de compuestos no volátiles es un proceso complejo, ya que mediante el uso de aerosoles solamente entre el 5 y el 20% de la dosis administrada logra depositarse en pulmón, mientras que parte de la dosis remanente puede alcanzar la circulación sistémica a través del tracto gastrointestinal, complicando la interpretación de los resultados.

Factores que influyen sobre la deposición pulmonar de fármacos

La morfología de pulmón es tal que para lograr la deposición efectiva de drogas es necesario controlar numerosas variables, entre ellas tamaño y densidad de las partículas. El tamaño de partícula del aerosol es crítico para determinar el grado de penetración en los bronquiolos. Para obtener la máxima eficacia, las partículas/gotas que contienen el fármaco deben ser de un tamaño tal que asegure su depósito en las regiones inferiores del pulmón, es decir, 2-5 μm de diámetro. En el caso de partículas más grandes ($> 5 \mu\text{m}$), la inercia las hace viajar una determinada distancia sin modificar su trayectoria, por lo que luego impactan y se depositan, no avanzando en general más

allá de la cavidad orofaríngea. Las partículas pequeñas ($< 5 \mu\text{m}$), avanzan más profundamente en los bronquiolos y logran alcanzar la membrana alveolar, por mecanismos de sedimentación o difusión (éste último sólo válido para partículas de tamaño $\ll 0,5 \mu\text{m}$).

La figura 6.10 muestra esquemáticamente la deposición de partículas inertes en las distintas regiones del tracto respiratorio (orofaríngea, bronquial y alveolar), en función del tamaño de las mismas (datos modelados). Se ve que la deposición total tiene un mínimo en $0,5 \mu\text{m}$, ya que para ese diámetro todos los mecanismos de deposición son ineficientes: las partículas son demasiado grandes para ser transportadas por difusión y demasiado pequeñas para ser depositadas por sedimentación y/o impactación. A partir de un diámetro aerodinámico $> 1 \mu\text{m}$ las partículas aumentan su deposición por sedimentación, logrando el máximo de deposición alveolar cuando su diámetro es aproximadamente $3 \mu\text{m}$. Para diámetros mayores predomina la deposición bronquial y orofaríngea, por lo que se considera óptimo el intervalo $1 - 5 \mu\text{m}$.

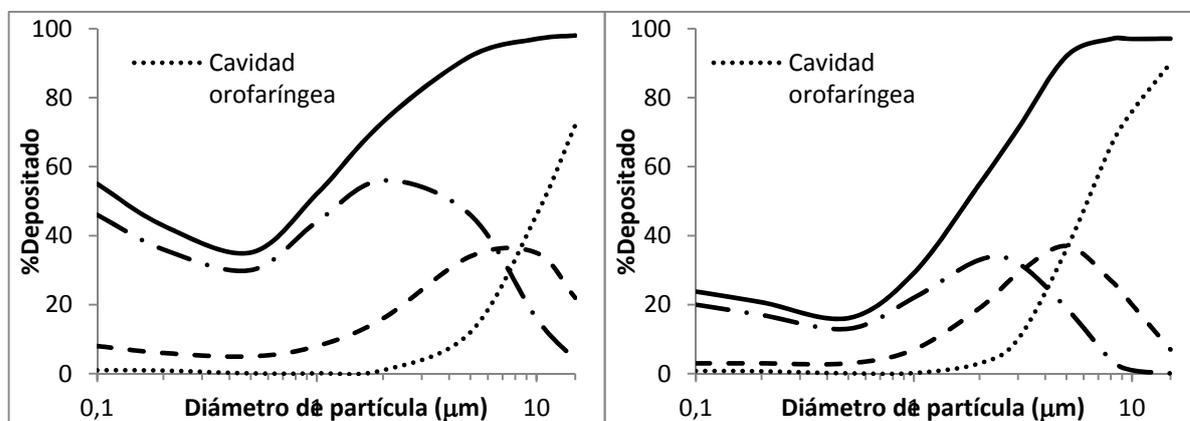


Figura 6.10. Se muestran datos modelados para partículas monodispersas de deposición regional en función del tamaño de partícula, para un pulmón sano. Volumen de inhalación: 1,5 L. Izquierda: flujo 200 ml/s. Derecha: flujo de 1000 ml/s. Adaptada de Scheuch G et al. Adv. Drug Deliv. Rev. 58, 996-1008 (2006).

Sin embargo, la densidad, la porosidad, la higroscopicidad y la carga de dichas partículas también son algunos de los aspectos adicionales a tener en cuenta para optimizar la biodisponibilidad de formulaciones inhalables.

Por último, existen factores fisiológicos capaces de influir en la biodisponibilidad (deposición, absorción) de los fármacos inhalables, tales como la mucosidad de las vías respiratorias (muy variable entre individuos, e incrementada en algunas patologías) o el patrón respiratorio, por mencionar algunos. En la Figura 6.10 puede verse que la deposición de las partículas se modifica con el caudal de aire inspirado: a mayor caudal (gráfico de la derecha), disminuye la deposición extratorácica de las partículas, pero también lo hace la máxima deposición alveolar obtenida.

3.2 Vía nasal

Por vía de administración nasal nos referimos a la absorción de fármacos a nivel de la mucosa nasal, no al ingreso de los mismos por vía respiratoria, lo que ya se ha tratado en la sección anterior. Se trata de una forma de administración que puede emplearse para terapias

tanto locales como sistémicas, y que se presenta como una vía alternativa, no invasiva, especialmente útil en el caso de fármacos extensamente metabolizados o lábiles en el medio GI. Se encuentra limitada, sin embargo, a pequeños volúmenes administrados (25-200 μ l), por lo que se requiere que el fármaco posea elevada solubilidad en agua para alcanzar la dosis efectiva en ese pequeño volumen. Adicionalmente, el activo debe poseer un peso molecular <1 kDa para que pueda ser absorbido, y no debe resultar irritante ni dañar la mucosa nasal.

La Tabla 6.3 presenta algunos ejemplos de medicamentos administrados por esta vía, desde vasoconstrictores locales para la rinitis hasta productos biológicos e incluso una vacuna de administración nasal.

Tabla 6.3. Ejemplos de medicamentos administrados por vía nasal

<i>Fenilefrina, nafazolina</i>
Fármacos vasoconstrictores, de acción local, en forma de gotas
<i>Bromuro de Ipratropio</i>
De acción tanto local como sistémica. En pacientes con rinitis perenne, aproximadamente 10% del fármaco se absorbe por vía intranasal
<i>Triamcinolona, fluticasona, Beclometasona, Dexametasona</i>
Corticosteroides antiinflamatorios de acción local y sistémica. Se emplea para la rinitis alérgica, y se administra por pulverización
<i>Levocabastina</i>
Antagonista del receptor H1 de histamina, con acción local y sistémica. Se emplea en forma de aerosol.
<i>Cromoglicato de Sodio</i>
En forma de spray o solución nasal, este fármaco estabiliza los mastocitos evitando la liberación de mediadores químicos de la inflamación, por lo que se utiliza para la profilaxis y tratamiento de la rinitis
<i>Virus vivos (atenuados) de la influenza</i>
Vacuna para la gripe en forma de spray nasal
<i>Tartrato de Butorfanol</i>
Analgésico opioide. Se administra como spray nasal como medicación preoperatoria o preanestésica, así como para el alivio del dolor durante el parto y para la migraña o dolor de cabeza.
<i>Productos biológicos</i>
Insulina, Calcitonina, Buserelina, Desmopresina, Nafarelina; Oxitocina (hormonas peptídicas), Interferón-alfa recombinante D (proteína)

La cavidad nasal se inicia en las fosas nasales, las cuales reúnen y dirigen el ingreso de aire. Detrás se encuentra la región que contiene los cornetes y el epitelio nasal, terminando finalmente en la nasofaringe, donde termina el tabique que divide la cavidad nasal en dos mitades y la cavidad se convierte en una sola.

La mucosa nasal es una zona muy vascularizada y de fácil acceso, cuyo epitelio está constituido principalmente por células ciliadas, como así también por glándulas mucosas y células caliciformes (o de Globet) encargadas de producir y almacenar la mucosidad nasal (Figura 6.11). Se trata de una zona no queratinizada (a pesar de su continuidad con el exterior) que actúa como barrera para la absorción de sustancias extrañas y fármacos.

Sin embargo, las sustancias que ingresan por vía nasal rara vez logran un contacto prolongado con la superficie de las células debido a la presencia del moco, que forma una capa en la parte superior de la mucosa, y es impulsado por las cilias de las células epiteliales, por lo que toda sustancia que ingresa con el flujo de aire puede asociarse con el fluido periciliar y ser forzada hacia atrás en la nasofaringe hasta su deglución.

Otro problema asociado a la administración nasal de fármacos es la posible irritación de la mucosa. Aunque es improbable que la dosificación esporádica dañe el epitelio y/o las cilias, aplicaciones crónicas pueden conducir a problemas de irritación y toxicidad (causados por el ingrediente activo o por otros componentes de la formulación, como los conservantes), y en última instancia pueden dañar las cilias y comprometer las defensas del organismo.

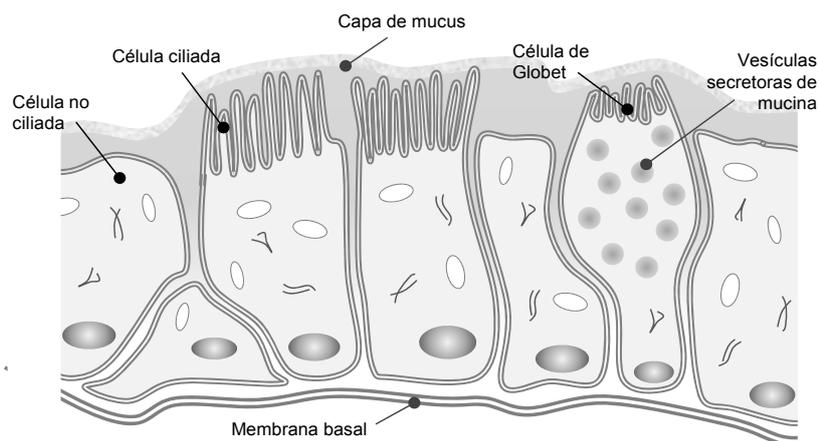


Figura 6.11. Representación esquemática del epitelio nasal (columnar, no queratinizado), donde se observan las células ciliadas responsables del mecanismo de aclaramiento mucociliar.

Factores fisiológicos que influyen sobre la absorción nasal de fármacos

Al igual que en el caso de fármacos administrados por vía pulmonar, la absorción nasal de los compuestos se produce principalmente por difusión pasiva (principios activos poco polares), aunque también existe pasaje a través de poros (moléculas muy polares con peso molecular <1 kDa, como el cromoglicato de sodio) o, más raramente, transporte activo.

El mayor obstáculo para la absorción por esta ruta es el proceso conocido como aclaramiento mucociliar de sustancias. Dicho mecanismo de defensa avanza a una velocidad

cercana a los 5-6 mm/min, por lo que en general ninguna partícula logra permanecer en contacto con la mucosa nasal durante más de 30 min.

Se trata de una vía de administración con gran variabilidad interindividual, ya que son numerosos los factores fisiológicos que pueden intervenir en la absorción de un fármaco: las dimensiones de la cavidad nasal (determinan la superficie disponible para la absorción), flujo sanguíneo, capacidad metabolizadora de la mucosa, y la composición y volumen de las secreciones nasales. Son particularmente importantes ciertos factores patológicos, principalmente los cuadros alérgicos y/o infecciosos, que modifican mucho el nivel de secreción mucosa nasal, como así también la vascularización de la zona.

Factores tecnológicos que influyen sobre la absorción nasal de fármacos

En la mayoría de las formulaciones nasales, se intenta determinar el sitio de la deposición modificando variables como diámetro de partícula y distribución de tamaño, y la velocidad de las partículas de aerosol.

Las partículas inspiradas son propensas a la tracción hacia abajo de la gravedad, por lo que las partículas grandes y densas no logran penetrar profundamente en la cavidad nasal. Por otro lado, el mecanismo de impactación es más probable que tenga lugar cuando la corriente de aire que lleva una partícula de aerosol cambia de dirección, por lo que debido a la forma de la cavidad nasal, predomina la deposición de partículas dentro de la región nasal anterior, donde ocurre muy poca absorción.

Sin embargo, si bien la mucosa nasal posterior posee mayor permeabilidad, depositar un fármaco en dicha zona implicará una eliminación ciliar más rápida. En general, se acepta que las drogas de absorción lenta deben ser depositados en la parte anterior de la nariz, mientras que las que se absorben rápidamente es conveniente depositarlas en la parte posterior de la nariz.

Las formas farmacéuticas más comúnmente usada por esta vía son las soluciones (gotas nasales) y los aerosoles (spray nasales, tanto de soluciones como de suspensiones), si bien existen otras, como formulaciones en polvo, gel, crema o, más sofisticadas, microesferas o liposomas. Las gotas son de fácil formulación y aplicación, aunque es difícil medir la dosis aplicada. Los aerosoles, por el contrario, se envasan en dispositivos adecuados capaces de entregar una dosis medida. En ciertos casos, la elección del tipo de formulación puede depender del sitio en el que debe ser depositado el fármaco (los aerosoles d

Otros factores capaces de modificar la absorción nasal de fármacos son el pH, la viscosidad, osmolaridad y presencia de ciertos excipientes especializados. En cuanto al pH, para evitar la irritación de la mucosa, el mismo debe estar entre 4,5 – 6,5. Sin embargo, en el caso de activos ionizables, puede considerarse formular a un pH fuera de dicho rango para optimizar la absorción del mismo (maximizando la proporción de la forma no ionizada).

La expulsión de drogas por las cilias puede reducirse (por lo menos hasta cierto punto) mediante la utilización de formulaciones con materiales mucoadhesivos (por ejemplo, ácido

poliacrílico, polímeros de celulosa). Estos se adhieren a la capa de moco prolongando el tiempo de contacto del medicamento con la superficie epitelial.

Por otro lado, se pueden emplear también sustancias modificadoras de la permeabilidad de la mucosa (promotores de la absorción), tales como sales biliares, ácidos grasos, surfactantes, quelantes como el EDTA, solventes orgánicos (DMSO, etanol), entre otros. Son muchas las sustancias y los mecanismos por los que se puede promover la absorción de un fármaco, sin embargo el aspecto toxicológico es fundamental, ya que la mayoría de dichas sustancias son irritantes, y no se cuenta con datos de seguridad por su uso a largo a plazo.

Bibliografía

- Desai, A., Lee, M. (eds). (2007) *Gibaldi's Drug Delivery Systems in Pharmaceutical Care*. Estados Unidos: ASHP.
- Doménech Berrozpe, J., Martínez Lanao, J., Plá Delfina, J.M. (1998). "Biofarmacia y farmacocinética. Vol. 2". *Biofarmacia*. España: Síntesis.
- Florence, A.T. (1990). En Salole E. G. (ed.). *Routes of drug administration*. Editorial Wright.
- Guyton, A.C., Hall, J.E. 2006 *Fisiología Médica*. (11a. ed.). Madrid: Elsevier.
- Krishna, R., Yu, L. (2007). *Biopharmaceutics applications in drug development*. Alemania: Springer.
- Shargel, L., Yu, (1993). *A.B.C. Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics*. (3ra. ed.). Estados Unidos: Prentice-Hall International.

CAPÍTULO 6

Los procesos LADME y la nanotecnología

milia Alberdi, Alan Talevi

Explicaciones para el actual interés en la nanotecnología

La *Nanotecnología* es la tecnología aplicada al control, manipulación, estudio y manufactura de estructuras y dispositivos en la escala nanométrica, es decir, utilizando materiales cuyo tamaño se encuentra, en al menos una dimensión, entre 1 y 1000 nanómetros. Implica la intervención a nivel atómico, molecular y supramolecular para crear y emplear sistemas con características que difieren marcadamente de las propiedades de un mismo material en escalas superiores. Al disminuir el tamaño de un material a la nanoescala, la relación área/volumen aumenta, siendo la superficie expuesta, por lo tanto, muy importante. La gran área superficial permite la manifestación de peculiares fenómenos de superficie. Por otra parte, por debajo de cierto tamaño crítico los materiales manifiestan propiedades ópticas y electrónicas particulares en tanto, a esa escala, las mismas pueden estar dominadas por fenómenos cuánticos. Tales propiedades novedosas posibilitan múltiples e inesperadas aplicaciones de materiales ya conocidos. Por ejemplo, sustancias opacas se vuelven transparentes (cobre); materiales inertes se transforman en catalizadores (platino); materiales estables se transforman en combustibles (aluminio); sólidos se vuelven líquidos a temperatura ambiente (oro); aislantes se vuelven conductores (silicona).

Si bien desde el punto de vista físico el comportamiento diferencial de los nanomateriales se observará hasta aproximadamente tamaños de 100 nm, en un contexto biológico las nuevas propiedades (generalmente vinculadas a la distribución del nanoobjeto en el organismo) pueden mantenerse hasta por lo menos los 200-300 nm. La definición de "nanoobjeto" excluye moléculas cuya estructura no está manipulada en la nanoescala para conseguir nuevas propiedades dependientes de su tamaño.

Transporte de fármacos

El desarrollo de medicamentos cuyos principios activos sean transportados de manera selectiva hacia sitios específicos del cuerpo (terapias dirigidas), de manera de maximizar la

seguridad y eficacia del tratamiento, es uno de los grandes desafíos actuales de las Ciencias Farmacéuticas.

Hoy día gran número de fármacos de potencial uso en terapéutica poseen características biofarmacéuticas inadecuadas, las cuáles dificultan su llegada a la biofase en tiempo y forma.

Una estrategia para mejorar las limitaciones intrínsecas de tales activos es el empleo de vehículos o vectores que mejoren sus perfiles biofarmacéutico y farmacocinético, sorteando inconvenientes tales como: escasa solubilidad, inestabilidad fisicoquímica, rápida eliminación, o incapacidad del fármaco de atravesar ciertas barreras biológicas. Adicionalmente, el empleo de vehículos adecuados permitiría limitar la toxicidad inespecífica (*off target*, fuera del blanco molecular) del tratamiento.

Los objetivos anteriores no siempre se consiguen empleando los vehículos y formas farmacéuticas convencionales, planteándose la necesidad de recurrir a otros sistemas innovadores, que denominaremos sistemas de liberación avanzada o de última generación. Debe destacarse que los nanovehículos descritos con posterioridad en el presente capítulo no son los únicos sistemas de liberación avanzada que se han estudiado para la entrega de agentes terapéuticos. Particularmente, podemos mencionar el uso de vectores virales como vehículo para el transporte de agentes terapéuticos de origen biotecnológico (tales como terapias génicas). No obstante, la descripción de tales vectores excede los alcances de este volumen, que se enfocará en vehículos para el transporte y liberación de pequeñas moléculas tipo-fármaco, es decir, de ingredientes farmacéuticos activos convencionales.

La nanotecnología y el transporte de fármacos: las posibilidades de la distribución y liberación dirigidas

Los *nanosistemas* son sistemas transportadores de fármacos en los que el vehículo es un dispositivo de escala nanométrica (nanovehículo).

La expectativa generada en relación al transporte de fármacos empleando la nanotecnología se explica por el hecho de que una vez que el principio activo se encuentra incorporado o conjugado al nanovehículo, su farmacocinética y biodistribución dejarán de depender exclusivamente de su propia estructura molecular, para ser función del tamaño, composición, carga y estructura superficial del nanovehículo.

En contacto con un sistema biológico, las propiedades diferenciales de una nanoobjeto no necesariamente se acotarán a la manifestación de fenómenos puramente fisicoquímicos (superficiales o electrónicos), sino que también serán relevantes sus propiedades en relación a los procesos LADME, incluidos su reconocimiento y captura por mecanismos de fagocitosis y pinocitosis celulares y su capacidad para atravesar barreras anatómicas y/o fenomenológicas, como la pared intestinal, la piel o la barrera hematoencefálica.

Cuando se emplean nanotransportadores para administrar un fármaco, el activo puede alcanzar la circulación sistémica en un estado que no es el de fármaco libre. *En otras palabras, la liberación del fármaco desde un nanovehículo podría acontecer luego de su absorción.* En estas circunstancias, y por primera vez en la historia, un vehículo farmacéutico tendría incidencia directa

sobre la distribución y eliminación de un principio activo en el organismo. La nanotecnología abre la posibilidad de trasladar el paradigma tradicional de liberación-absorción-distribución por el de absorción-distribución-liberación. Esto explica que un fármaco incorporado en un nanovehículo pueda ver su perfil farmacocinético completamente modificado.

Debe subrayarse una vez más que los sistemas de liberación convencionales restringían al fármaco a una distribución básicamente inespecífica: para que el ingrediente activo accediese al sitio de acción, todo el organismo era potencialmente expuesto al mismo. Naturalmente, para compensar esta distribución inespecífica el activo debía ser administrado en dosis mucho mayores que las necesarias para el hipotético caso de conseguir una distribución absolutamente específica (en cuyo caso el fármaco sólo estaría presente en la biofase). Más aún, tejidos ajenos al blanco terapéutico se veían expuestos al fármaco, con la consiguiente posibilidad de que se produjeran interacciones inespecíficas. Se desprende que los vehículos tradicionales presentaban limitaciones intrínsecas desde el punto de vista de la toxicidad del tratamiento (eventos inespecíficos) y también desde el punto de vista económico (necesidad de administrar dosis altas para compensar volúmenes de distribución elevados surgidos de la distribución inespecífica).

Como ya se sugirió, además de la posibilidad de lograr una distribución dirigida el uso de nanotransportadores podría permitir la superación de ciertas barreras bioquímicas como por ejemplo los transportadores de eflujo poliespecíficos de la superfamilia ABC. Dicho de otro modo, la incidencia de la nanotecnología en el proceso de distribución no se limita únicamente a la posibilidad de lograr una distribución dirigida específicamente hacia los tejidos blanco del tratamiento, sino que también comprende la posibilidad de superar ciertas barreras biológicas accediendo a tejidos que, anteriormente, estaban vedados para ciertos ingredientes farmacéuticos activos. A continuación discutiremos las características particulares de los procesos LADME para nanovehículos de uso farmacéutico.

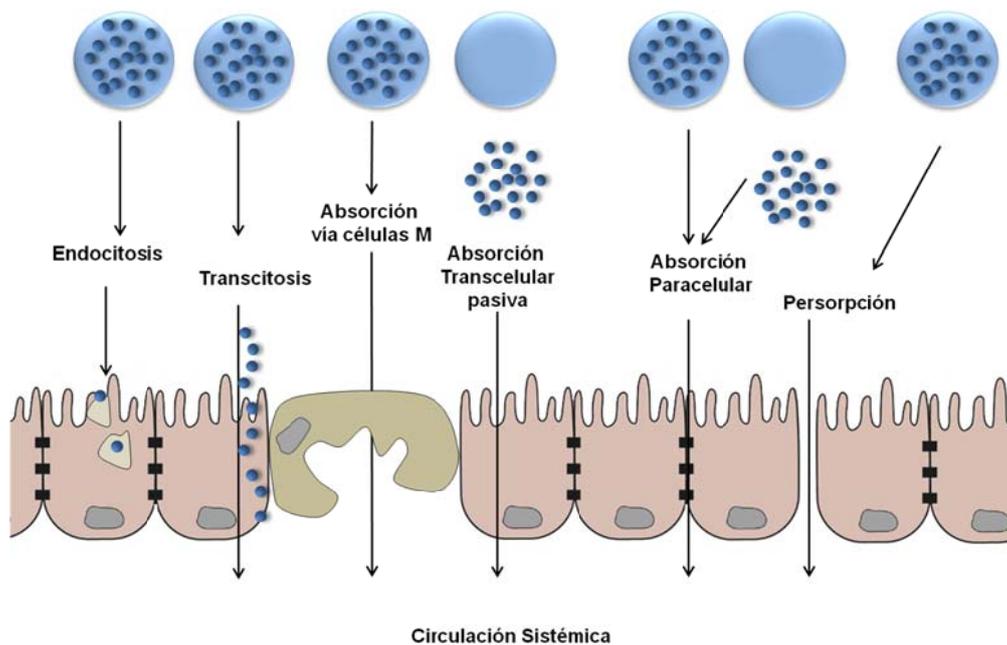


Figura 7.1. Esquema de diferentes procesos de absorción de fármacos administrados mediante nanovehículos.

Absorción de fármacos administrados mediante nanovehículos

Las características del proceso de *absorción* de un fármaco incorporado a un nanosistema dependerán de la vía de administración elegida y de las características fisicoquímicas del nanovehículo en cuestión. Al igual que en el caso de formas farmacéuticas convencionales, si el nanosistema se administra por vía intravenosa, no experimentará absorción, pues ya se encontrará en la vía sistémica inmediatamente luego de ser administrado.

Las vías más comúnmente estudiadas para la administración de nanosistemas son: intravenosa, intraperitoneal, intranasal, pulmonar, tópica y, con menor frecuencia, la oral.

Las barreras iniciales que debe atravesar el nano-sistema dependerán de la vía elegida. Por ejemplo, el tamaño suele ser el principal determinante en el caso de nanosistemas dirigidos hacia el tejido pulmonar, mientras que las estrategias para el éxito de la vía oral se concentran en preservar la estabilidad del sistema a lo largo de las condiciones del tracto gastrointestinal.

El complejo fármaco-nanotransportador puede alcanzar la circulación sistémica a través de mecanismos como la transcitosis y la ruta paracelular. En el caso de administración oral, se ha discutido que el nanovehículo podría alcanzar el sistema linfático vía células M (una ruta de absorción poco estudiada hasta el momento) (Figura 7.1).

Una vez en contacto con los tejidos biológicos, los nanosistemas podrían interactuar con la membrana plasmática de células y desencadenar su internalización; la *endocitosis* es el mecanismo más frecuentemente postulado para la captación celular del nanovehículo.

Se trata de un proceso biológico altamente conservado a través de las especies y los diferentes tipos de células, por medio del cual éstas internalizan (incluidos en vesículas denominadas *endosomas*) nutrientes y señales de transducción y modulan la composición de la membrana plasmática. Este proceso comienza con la invaginación de la membrana para incorporar el objeto a internalizar, seguido de la “marcación” de esta porción de membrana con proteínas específicas, para conformar el endosoma.

Posteriormente a su endocitosis, los nanomateriales podrán ser transportados hacia diferentes destinos celulares y extracelulares. Cuando el destino del contenido del endosoma es el exterior de la célula hablaremos de transcitosis. Se trata de una combinación de endocitosis y subsecuente exocitosis a través de la membrana contralateral, que será relevante para transportar macromoléculas y otros sistemas de gran tamaño (como los nanovehículos) a través de células polarizadas. Debemos recordar que la vía difusión a través de la membrana celular estará muy restringida para elementos de alto peso molecular; por lo tanto, la transcitosis será un proceso fundamental para que un nanosistema atraviese epitelios y endotelios utilizando la vía transcelular y, por ende, para la absorción y distribución de un fármaco vehiculizado en un nanosistema.

Los nanoobjetos captados por una determinada célula mediante endocitosis podrán estar sujetos a transcitosis y/o alcanzar distintos compartimentos intracelulares tales como lisosomas (donde ocurrirán reacciones de degradación) o diferentes organelas (mitocondrias, aparato de Golgi, etc).

La endocitosis puede ocurrir a través de diferentes mecanismos bioquímicos y morfológicos (Figura 7.2), tales como endocitosis mediada por clatrina, mediada por caveolas, macropinocitosis y endocitosis independiente de caveolas y clatrina, siendo variable la especificidad de cada uno de ellos (es decir, algunos tipos de endocitosis son activados selectivamente por ciertos ligandos). La endocitosis desempeñada por fagocitos profesionales, tales como macrófagos, neutrófilos, monocitos y células dendríticas se denomina fagocitosis. El estudio de las vías endocíticas que intervienen en la internalización celular de nanoobjetos es de suma importancia ya que determinan su destino intracelular, y por ende su eficacia y potencial toxicidad. Es bien aceptado que este proceso es dependiente del tipo celular y de la composición y dosis del nanoobjeto.

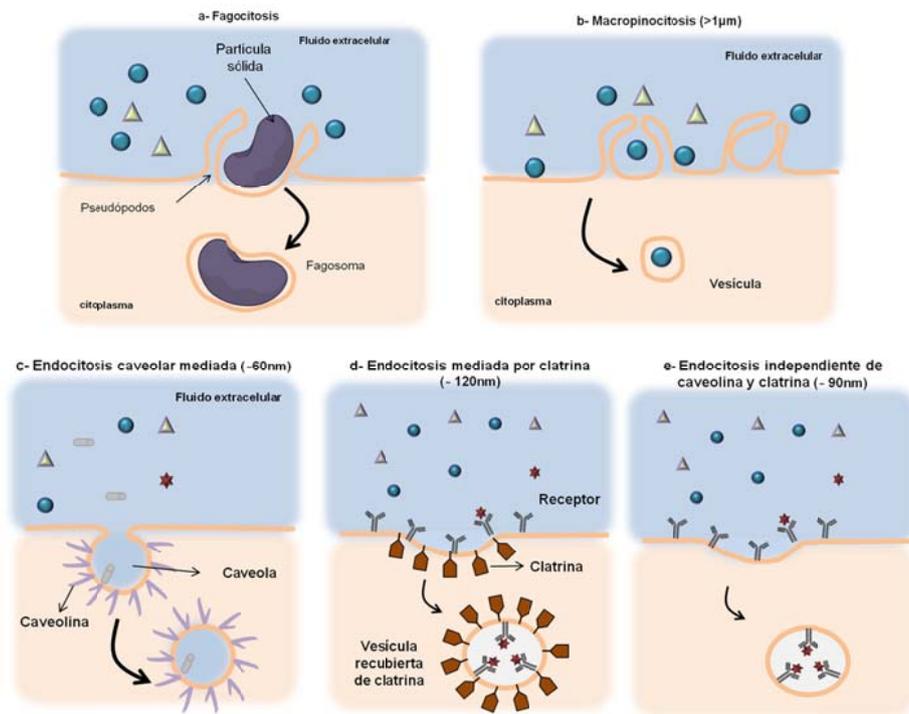


Figura 7.2. Esquema de los diferentes mecanismos mediante los cuales puede ocurrir endocitosis.

Por último, es fundamental resaltar que las modificaciones superficiales de los nanoobjetos condicionan su vía de internalización celular y consecuentemente su destino intracelular. De lo anterior se desprende que un diseño racional de los nanotransportadores es elemental para determinar su destino en los organismos vivos.

Distribución y liberación del principio activo conjugado a un nanosistema

Como se viene discutiendo, uno de los fundamentos del uso de nanosistemas para transporte y entrega selectiva de fármacos es el hecho de que los nano-transportadores

podrían entregar una dosis concentrada del activo en la vecindad de la biofase y de esta forma, reducir la exposición de otros tejidos al mismo. Pese a que este principio puede aplicarse teóricamente para el tratamiento de desórdenes muy diversos, debe destacarse que hasta el momento la gran mayoría de los esfuerzos para el desarrollo de terapias dirigidas basadas en nanosistemas se han enfocado en tratamientos antineoplásicos.

La cesión dirigida de fármacos hacia ciertos blancos puede conseguirse aprovechando las características fisiopatológicas distintivas del tejido enfermo. Las estrategias incluyen: a) su distribución dirigida de manera pasiva; b) la distribución dirigida de manera activa y; c) el uso de sistemas inteligentes (*smart systems*) en los cuales la distribución y/o liberación es dirigida mediante sistemas estímulo-respuesta. Asimismo, pueden contemplarse sistemas multifuncionales que combinen de manera generalmente sinérgica los mecanismos anteriores (Figura 7.3).

La distribución y liberación de fármacos dirigida de manera pasiva (muchas veces conocida como “*targeting pasivo*”, por su denominación en inglés “*passive targeting*”) aprovecha la irregular, defectuosa y permeable vasculatura de tejidos tumorales, así como la ausencia de drenaje linfático en los mismos, para localizar preferencialmente el complejo fármaco-nanotransportador en células cancerosas (el conocido “efecto de permeabilidad y retención aumentada”, efecto EPR). Un enfoque similar podría concebirse para el tratamiento de otras patologías en las que también se encuentra aumentada la permeabilidad vascular (por ejemplo cuando existen eventos inflamatorios).

La distribución y liberación dirigida de manera activa (muchas veces conocida como “*targeting activo*”, por su denominación en inglés “*active targeting*”) se logra conjugando los nanotransportadores con ligandos (anticuerpos, azúcares, péptidos, vitaminas u otros) que se unen selectivamente a receptores que están expresados preferencialmente en los tejidos blanco. Por ejemplo, algunos tipos de células cancerígenas sobre-expresan receptores de transferrina y folato. Como parte de una estrategia de “*targeting activo*” se conjugan entonces nano-transportadores con transferrina, ácido fólico o anticuerpos para estos receptores.

Pese a ser alternativas promisorias, existen una serie de cuestionamientos al uso del *targeting activo*, surgidos tanto de la experimentación *in vivo* como de la experiencia clínica. Uno de ellos se refiere a los niveles de expresión de los receptores específicos; la expresión de los mismos puede ser transitoria, insuficiente y/o inespecífica. La sobre-expresión de receptores en tumores no sucede sincrónicamente en todas las células tumorales y no conduce necesariamente a una mayor acumulación de nanoobjetos derivatizados; las células normales, mucho más numerosas, pueden competir exitosamente frente a las tumorales por la captura del nanoobjeto. Asimismo, la endocitosis mediada por receptores que sucede a la interacción ligando-receptor, aunque veloz, es un proceso saturable. Diversos estudios han sugerido que la “decoración” con ligandos podría incrementar la transcitosis de nanopartículas más allá de la vasculatura tumoral, acercándolas al núcleo tumoral. Sin embargo, los nanoobjetos derivatizados o estéricamente estabilizados tienden a presentar un radio hidrodinámico mayor que podría dificultar su penetración en el tumor. Un tercer cuestionamiento se refiere al hecho

de que la incorporación de anticuerpos a la superficie de nanoobjetos es un reto estructural que aún no ha podido ser superado a escala industrial.

Por último, los sistemas inteligentes aprovechan “señales” o peculiaridades en la vecindad del sitio de acción del fármaco (como cambios de pH, ambiente reductor) para liberar el fármaco de forma localizada. Tales estímulos pueden surgir de características patofisiológicas de los tejidos afectados por determinada enfermedad (por ejemplo, la elevada tasa metabólica de las células cancerígenas suele dar lugar a un descenso en el pH de los tejidos tumorales) o pueden provenir del exterior (por ejemplo, bajo la aplicación de estímulos físicos como radiación de longitud de onda específica, ultrasonido, campos magnéticos o temperatura).

Debe subrayarse que el transporte y cesión dirigida de fármacos pueden tener como objetivo final alcanzar el nivel tisular, celular o incluso subcelular (en este último caso serían útiles en terapias génicas y el tratamiento de patologías en las que están involucradas organelas celulares, como por ejemplo enfermedad mitocondrial). Adicionalmente, los sistemas coloidales también se estudian para mejorar la distribución de drogas hacia tejidos caracterizados por una vasculatura de baja permeabilidad. Particularmente, se ha invertido gran esfuerzo en mejorar el pasaje de fármacos a través de la barrera hematoencefálica, para activos cuyo sitio de acción yace en el sistema nervioso central. Algunas de las estrategias incluyen el recubrimiento de nanopartículas poliméricas con polisorbato, la conjugación de nanopartículas poliméricas con anticuerpos o péptidos que interactúan con receptores de transferrina expresados a nivel cerebral y la conjugación de nanopartículas de albúmina con apolipoproteínas (Apo E, AII, CII, B y J) entre otras.

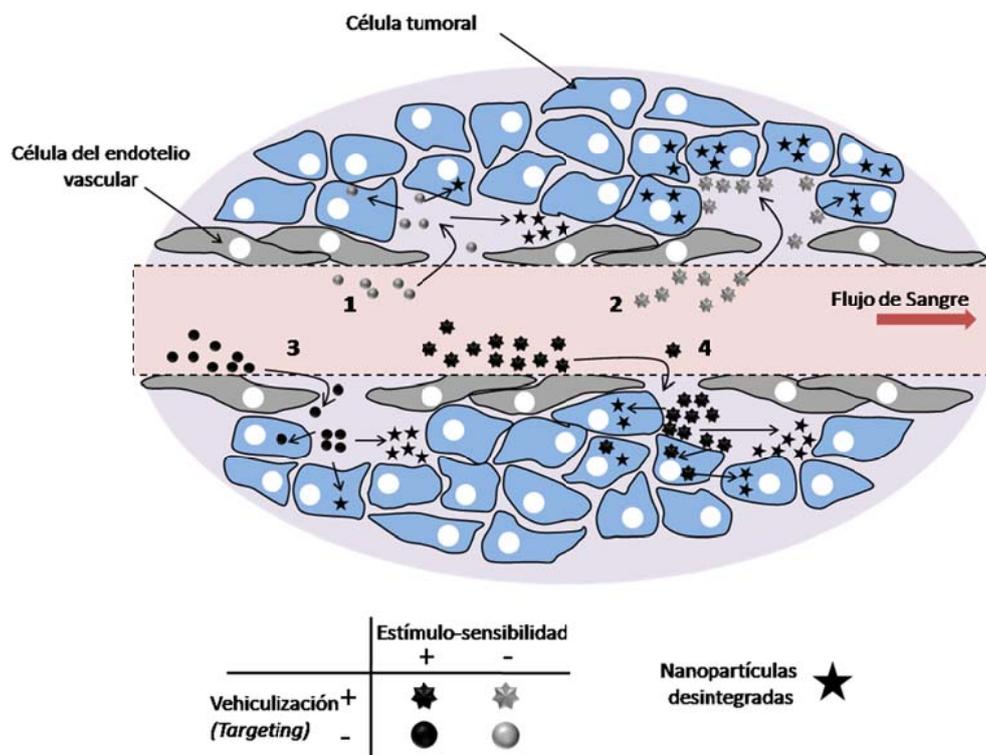


Figura 7.3. Distintas estrategias de targeting para terapias anticancerígenas; se ha observado que el uso combinado de distintas estrategias mejora la localización.

El proceso de liberación dependerá de cómo haya sido incorporado el fármaco al nanosistema. Como se ha mencionado, existen varias opciones al momento de conjugar el activo con el nanovehículo. Entre ellas, se pueden distinguir dos grandes categorías de métodos de carga de moléculas activas en el nanotransportador: la primera incluye a la encapsulación física o la adsorción del fármaco a través de uniones no covalentes. La segunda incluye formas de unión del fármaco a la matriz del nanotransportador a través de enlaces covalentes.

Dependiendo de la forma en que se incorpore el fármaco al nanotransportador y de la composición del sistema, la liberación del activo ocurrirá por uno o más de los siguientes mecanismos: difusión, reacción química y activación y transporte del solvente.

La liberación a través de difusión tendrá lugar cuando el ingrediente activo se haya incorporado al nanosistema como un reservorio central rodeado de una capa de naturaleza generalmente polimérica, o cuando el fármaco se haya distribuido uniformemente en una matriz de composición homogénea, en cuyo caso deberá difundir a través del componente mayoritario del nanovehículo.

La liberación a través de una reacción química tiene lugar cuando el polímero sufre degradación por las condiciones del medio fisiológico, o cuando al encontrarse el fármaco unido al transportador por un enlace covalente tiene lugar la ruptura del mismo.

En el caso de activación por solvente, la misma sucede cuando la matriz del transportador (en la cual se haya disperso el fármaco) sufre hinchamiento por contacto con el medio o por efecto osmótico causado por el desplazamiento del solvente hacia el interior del nanosistema, facilitando este proceso la liberación.

La eliminación de principios activos conjugados con nanosistemas

La disposición del complejo nanovehículo-fármaco deberá considerarse de manera independiente con respecto a aquellas moléculas de fármaco que ya han sido liberadas del nanovehículo (encontrándose, por tanto, en estado libre). Mientras que la disposición del fármaco libre no diferirá cualitativamente de lo estudiado ya para vehículos convencionales, la distribución y eliminación del complejo fármaco-vehículo presentará características absolutamente particulares para el caso de sistemas de liberación avanzados.

En el capítulo correspondiente hemos considerado que la eliminación de fármacos, en formas farmacéuticas convencionales, se compone de dos vías: metabolismo (eliminación bioquímica) y excreción (eliminación física). Ocasionalmente, la excreción es facilitada por la presencia de bombas de flujo dependientes de ATP.

Como se ha explicado, los nanosistemas de transporte de fármacos pueden conservar su integridad luego de alcanzar circulación general y la cinética de liberación del fármaco puede ser diseñada, de manera tal de obtener tiempos medios de circulación sanguínea prolongados.

En relación a la eliminación bioquímica del fármaco (mediante biotransformación o excreción facilitada por transportadores de eflujo), las interacciones entre el fármaco y las enzimas metabólicas y/o los transportadores de eflujo estarán impedidas mientras el mismo se encuentre encapsulado o incorporado dentro del transportador.

En relación a la excreción de nanoestructuras, la vía de excreción más frecuente será la urinaria. Según lo reportado en gran número de estudios, existe acuerdo en que partículas con radio hidrodinámico menor a 5.5-6 nm son rápidamente excretadas en la orina. Así, aquellas cuyos diámetros se encuentren por encima de este umbral tenderán a incrementar el tiempo de vida media del fármaco debido a que no serán eliminadas por vía urinaria. Por otro lado, la membrana basal del glomérulo, al estar compuesta principalmente por glucosaminoglucanos (polisacáridos de carga negativa), posee permeabilidad selectiva hacia moléculas cargadas, siendo que las macromoléculas cargadas positivamente serán filtradas más eficientemente que aquellas aniónicas.

Aunque las nanoestructuras de cierto tamaño podrán escapar a la filtración glomerular, el mayor inconveniente al que se enfrentarán será la captación de ellas por el sistema fagocítico mononuclear (SFM). Este sistema es una parte del sistema inmune que se compone principalmente por macrófagos y monocitos y se localiza mayoritariamente en nódulos linfáticos, pulmones, bazo e hígado. El mismo, tiene la capacidad de fagocitar no sólo microorganismos, sino también cuerpos extraños (entre ellos a las nanoestructuras). Tal aclaramiento de las nanopartículas luego de su llegada a circulación puede ocurrir muy rápidamente, incluso dentro de los 5 minutos posteriores al acceso al torrente sanguíneo. Es conocido desde hace tiempo que las propiedades de superficie y tamaño son los principales determinantes de la distribución y eliminación de los nanosistemas. Las nanopartículas “desnudas” (sin modificaciones superficiales) adsorben rápidamente proteínas plasmáticas (principalmente opsoninas) y como consecuencia son rápidamente removidas del torrente sanguíneo por el SFM.

En resumen, el principal mecanismo de aclaramiento de fármacos transportados por nanosistemas no se corresponde con aquellos mecanismos que efectúan la eliminación de fármaco libre en sistemas convencionales, sino que es mayormente la respuesta inmune la que condiciona el tiempo de circulación sistémica de los nanosistemas; ocasionalmente, para el caso de nanopartículas particularmente pequeñas, la eliminación renal puede ser relevante.

Eludiendo la opsonización y el sistema fagocítico mononuclear: sistemas sigilosos

En la sección anterior se discutió que, una vez en circulación sistémica el destino del nanosistema (fármaco conjugado con o encapsulado en un nanotransportador) será, en gran

parte, la remoción por parte del SFM la responsable de la eliminación. En otras palabras, luego de acceder a circulación el nanosistema será reconocido por el sistema inmune del “huésped” y se desencadenará su remoción por parte de los fagocitos. Esto se da a través de la adsorción de proteínas del plasma (pertenecientes al sistema inmune) a la superficie de los “cuerpos extraños” (en este caso los nanosistemas) que se encuentran en la circulación, haciendo a éstos “visibles” a los fagocitos, proceso conocido como opsonización.

El nivel y la naturaleza exacta de las proteínas plasmáticas que se unen a la superficie de una nanoestructura está condicionado por el tamaño, forma, y otras propiedades de la misma como hidrofobicidad y carga superficiales. Lo anterior condiciona la reacción inmune que se desencadena en el organismo. Las inmunoglobulinas y proteínas del complemento son las principales colaboradoras en el reconocimiento de partículas extrañas por las células del SFM.

Para incrementar la probabilidad de éxito en el transporte de fármacos es necesario minimizar la opsonización y mejorar el tiempo de circulación de nanotransportadores *in vivo*. Esto puede conseguirse recubriendo los nanovehículos con polímeros o surfactantes hidrofílicos, o formulándolos con copolímeros biodegradables de características hidrofílicas, como polietilenglicol (PEG), óxido de polietileno, poloxamina, poloxámero o polisorbatos (Tween ®20 o Tween ®80).

El PEG es un polímero que ha mostrado ser de gran utilidad para este fin. Los nanotransportadores “recubiertos” con PEG (“pegilados”) se vuelven “invisibles” al reconocimiento de las células del sistema inmune y por ello experimentan tiempos medios de circulación sanguínea mayores a sus análogos “desnudos”. Aparentemente, este fenómeno se logra a través de efectos estéricos y también osmóticos de las cadenas de polímero que dificultan la adsorción de proteínas.

Sin embargo, se han encontrado ciertas limitaciones en el uso de nanopartículas recubiertas con este polímero. Algunos estudios señalan que luego de la administración repetida de sistemas “pegilados” en animales de laboratorio se desencadena una respuesta inmune que conduce a la rápida remoción del nanosistema recubierto desde el torrente sanguíneo (aclaramiento sanguíneo acelerado, en inglés “accelerated blood clearance”, ABC). De todas maneras, existen evidencias que este fenómeno dependerían de la naturaleza y composición del nanotransportador. A su vez, el nivel de inducción de respuesta inmune (a causa de la inducción de IgM anti-PEG) estaría relacionado con el intervalo de tiempo entre una dosis y otra.

Tipos de nanosistemas propuestos como vehículos farmacéuticos de última generación

Se ha dicho ya que un nanosistema dado el activo puede incorporarse de diferentes maneras: encapsulado, adsorbido o unido químicamente a la superficie del dispositivo. También, un nanosistema puede estar directamente compuesto por la droga nanoestructurada, en cuyo caso hablaremos de nanocristales del principio activo.

Desde el punto de vista de la morfología o arquitectura de los nanovehículos, podemos mencionar los siguientes tipos básicos de nanosistemas (Figura 7.4): liposomas, dendrímeros, micelas, nanoemulsiones, nanopartículas y nanogeles. Algunos de estos sistemas pueden estar compuestos por materiales de muy distinta naturaleza; tal es el caso de las nanopartículas, cuya composición puede incluir materiales poliméricos, lipídicos o inorgánicos. Otros sistemas, por su definición, están restringidos a un determinado tipo de material; por ejemplo, el término nanogeles se refiere a estructuras obtenidas a partir de compuestos de naturaleza polimérica. A continuación se expone una breve descripción de cada uno de ellos; debe mencionarse que los nanosistemas de última generación suelen ser híbridos, en el sentido de que conjugan distintos tipos de materiales e incluso distintos tipos de nanosistemas en un sistema de mayor complejidad.

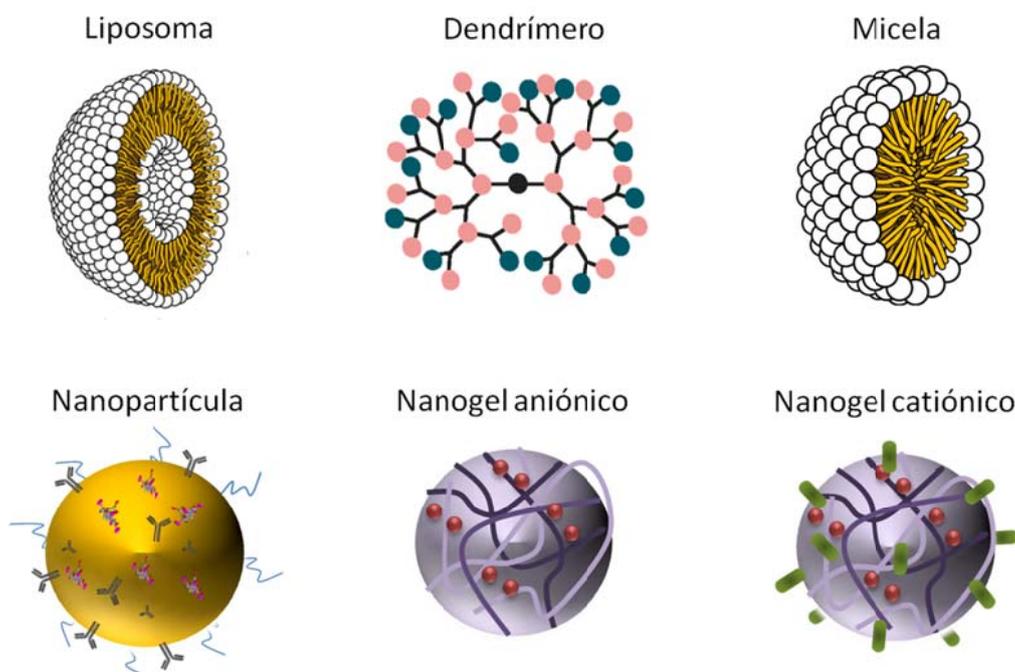


Figura 7.4. Esquema de diferentes tipos de nanosistemas

Liposomas: han sido utilizados como sistemas de transporte de fármacos desde la década del 60. Se pueden definir como vesículas en las que un ambiente acuoso es encerrado por una membrana lipídica, cuyos componentes fundamentales son, generalmente, fosfolípidos. Su tamaño puede variar desde unos 30-40 nm hasta el orden de los micrómetros, y pueden ser uni o multilamelares. Las propiedades de los liposomas varían dependiendo de su tamaño, composición lipídica y carga superficial, y del método empleado para su preparación.

El fármaco a transportar puede ser incorporado en el interior acuoso del liposoma o puede estar asociado a la membrana lipídica del mismo, ya sea por interacciones físicas o mediante uniones químicas covalentes.

Por ejemplo, la doxorubicina es un fármaco anticancerígeno cuyo uso clínico se ve limitado por sus intolerables efectos adversos, el más peligroso de los cuales es su cardiotoxicidad. Este efecto se haya relacionado con la administración de dosis reiteradas. Cuando se

administra a pacientes doxorubicina encapsulada en liposomas recubiertos con polietilenglicol, la dosis y frecuencia de administración disminuyen gracias a la mejor habilidad del sistema de penetrar en el tejido maligno. La dosis acumulada es menor y de esta manera el riesgo potencial de cardiotoxicidad se ve reducido.

Dendrímeros: El término “dendrímero” procede del griego *dendron* que significa “árbol” o “rama”. Se pueden definir como complejos poliméricos de estructura muy ramificada y forma generalmente esférica (aunque pueden obtenerse dendrímeros asimétricos y dendrímeros tipo moño) que se caracterizan por su particular y bien definida arquitectura tridimensional, su alta capacidad de funcionalización y su baja polidispersión. .

Los dendrímeros constan de una estructura tipo núcleo-capa, la cual posee tres componentes topológicos principales: a) un núcleo focal; b) capas de unidades constitutivas ramificadas que se repiten dando lugar a las llamadas “generaciones” (cada capa o ciclo de ramificación constituye una generación) y una capa periférica funcionalizada que podrá usarse para ligar químicamente moléculas de fármaco u otros ligandos. Las ramas dendríticas confieren arquitectura globular o semiglobular y una potencial superficie altamente funcionalizada.

Los dendrímeros pueden obtenerse a partir de diversos materiales. Por ejemplo, en los dendrímeros tipo polipropileno-imina (PPI), el núcleo es 1,4-diaminobutano; para los dendrímeros poliamidoamina (PAMAM), el núcleo es bien amonio o bien 1,2 etilendiamina. El fármaco a transportar puede ser asociado al dendrímero de varias formas: por encapsulación (inclusión en el núcleo), por oclusión dentro de los canales del dendrímero o por unión química a la superficie (ver Figura 7.5).

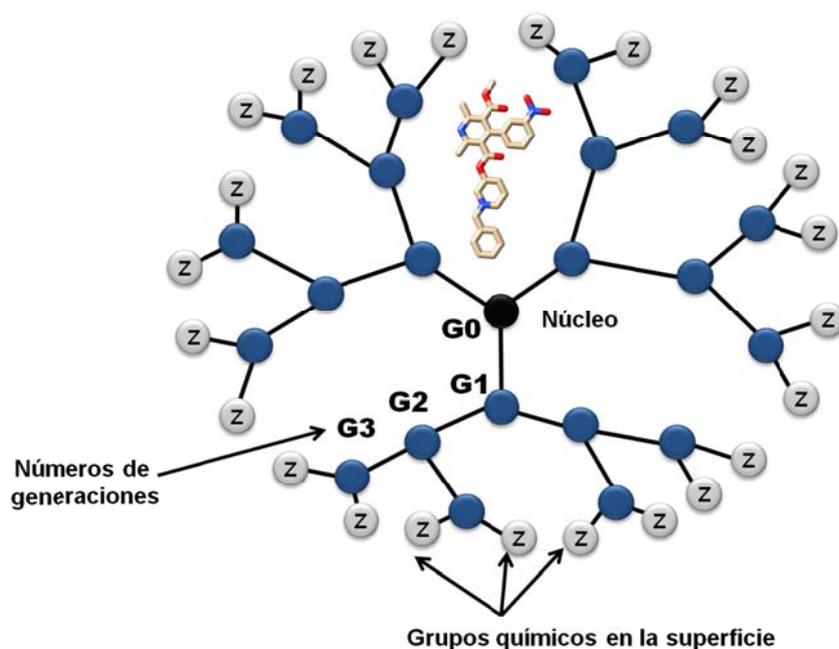


Figura 7.5. Esquema de la estructura de un dendrímero

Micelas: son autoensamblados supramoleculares de sustancias anfífilas que, en ambientes acuosos, poseen estructuras de tipo “carozo-cáscara” (en inglés, “core-shell”). La mayoría de las micelas de tamaño nanométrico estudiados como sistemas transportadores de fármacos se componen de polímeros anfífilos. La fuerza impulsora para el autoensamblado de los anfífilos en el medio acuoso son sus interacciones hidrofóbicas, cuando su concentración supera la concentración micelar crítica.

Los sistemas transportadores de fármacos micelares, según su composición, en su mayoría se pueden clasificar en cuatro grupos: micelas de fosfolípidos, de polímeros plurónicos (copolímeros de un óxido de polietileno y una porción hidrofóbica como un óxido de polipropileno), de poli(L-aminoácidos) y de poliésteres.

Nano-emulsiones: son dispersiones de fase oleosa en agua donde la fase dispersa se compone de gotículas de tamaño nanométrico, estabilizadas por un agente tensioactivo (surfactante y co-surfactante).

Las nano-emulsiones son atractivas como formulaciones farmacéuticas debido a que se forman espontáneamente (por lo que suelen ser de fácil preparación), son termodinámicamente estables y ópticamente transparentes. El tamaño nanométrico de las gotas de la fase dispersa previene su sedimentación y/o coalescencia durante el almacenamiento del medicamento. Por otra parte, las nano-emulsiones, debido al tamaño nanométrico de sus gotículas, proveen un área de contacto de fase oleosa-agua mucho mayor que en el caso de las emulsiones convencionales. Esto facilita la liberación del fármaco desde la fase dispersa.

Nanopartículas: Podemos hablar de dos grandes grupos de nanopartículas: nanocristales del fármaco y nanopartículas sólidas de un material dado. Según su composición, este último grupo se subclasifica a su vez en: lipídicas, poliméricas, cerámicas, metálicas, de albúmina y nanogeles.

- *Nanocristales del fármaco:* en el caso de fármacos poco solubles en agua o incluso insolubles tanto en agua como en solventes no polares, una opción interesante puede ser dispersar nanocristales del activo en medio acuoso. El estado sólido del fármaco en nano-suspensión es químicamente más estable y permite una gran carga de droga por unidad de volumen, por lo que resulta adecuado para el caso de compuestos que requieren elevada dosificación. En la formulación se suelen emplear polímeros y surfactantes que recubren la superficie de los nanocristales y promueven su estabilidad estérica o iónica frente a la agregación.
- *Nanopartículas sólidas poliméricas:* suelen ser de copolímeros, como por ejemplo: ácido poliláctico, ácido poliglicólico, poli- ϵ -caprolactona y polimetilmetacrilato. Estos polímeros son conocidos por su biocompatibilidad y por la posibilidad de manipular la tasa de degradación y, en consecuencia, la velocidad de liberación del fármaco.

- *Nanopartículas sólidas lipídicas*: son una clase de nano transportadores que permite el empleo de lípidos fisiológicos y otros lípidos biocompatibles como parte de su composición. Esencialmente, su obtención es similar a la de las nanoemulsiones excepto porque el componente oleoso empleado se encuentra en estado sólido a temperatura ambiente, hecho que permite mayor control en la liberación del activo. Estos sistemas de transporte cuentan con las ventajas de evitar el uso de solventes orgánicos en su preparación, pudiéndose además obtenerse con costos relativamente bajos; por otro lado, por su carácter biodegradable, se estima que se trataría del tipo de nanosistema con mayor grado de biocompatibilidad.

- *Nanopartículas cerámicas*: este tipo de partículas suelen componerse de sílica, alúmina y/o titanía. Presentan características favorables, en relación a las nanopartículas poliméricas, como su fácil preparación, la posibilidad de modificar fácilmente su superficie (consiguiendo así la posibilidad de unir diferentes ligandos) y la capacidad de incorporar una importante cantidad de activo en su interior y/o su superficie. Son extremadamente inertes desde el punto de vista químico y permiten obtener, de manera relativamente sencilla, el tamaño, forma y porosidad deseados. Cuando entran en contacto con solventes, no existen fenómenos de hinchamiento o cambios de porosidad relacionados al pH. Tampoco son susceptibles al ataque microbiano.
- Las NPs cerámicas pueden transportar fármacos adsorbidos o absorbidos, protegiéndolos de la desnaturalización inducida por pHs o temperaturas extremos. Sin embargo, una preocupación asociada a estas y otras nanopartículas inorgánicas, no biodegradables, son las consideraciones respecto a su seguridad como vehículo farmacéutico, por un lado, y a su seguridad desde el punto de vista ambiental. Diversos estudios indican que la exposición a este tipo de nanosistemas puede ser altamente tóxica.

- *Nanopartículas de albúmina*: la albúmina (el componente proteico mayoritario del plasma) posee en su superficie grupos amino y carboxilato disponibles para formar enlaces covalentes a través de los cuales es posible anclar un ingrediente farmacéutico activo.
- Éste tipo de NPs despierta gran interés para el transporte de ADN (terapias génicas) debido a que el complejo ADN-albúmina podría evitar su reconocimiento y captación por el sistema inmune.
- Estas NPs constituyen un ejemplo de nanomaterial que ha llegado al mercado. Abraxane TM es un producto nanotecnológico compuesto por NPs de albúmina que transportan el fármaco anticancerígeno paclitaxel, y se hallan indicadas para el tratamiento de cáncer metastásico de mama. La gran eficacia y la

disminución de la toxicidad mostrada por AbraxaneTM (en comparación con la administración de Taxol®, la formulación comercial de paclitaxel libre) pueden atribuirse a su distribución pasiva y a su retención en células enfermas, en comparación con el fármaco libre. Además, la toxicidad causada por uno de los componentes del vehículo (cremophor) empleado en la formulación de Taxol® es eliminada en el AbraxaneTM.

- *Nanogeles*: son nanobjetos compuestos por redes de polímeros hidrofílicos (o anfifílicos) entrecruzados. Como en el caso de los geles, los poros de un nanogel pueden ser ocupados por pequeñas moléculas o macromoléculas terapéuticas, y sus propiedades de hinchamiento, degradación y funcionalización química pueden ser controlados.
- *Nanopartículas metálicas*: pueden prepararse partículas de metales como cobre, oro, plata, paladio, óxido de titanio. En la escala nanométrica, las propiedades ópticas y fototérmicas de los metales nobles difieren enormemente de las de sus correspondientes productos a granel. Por ejemplo las nanopartículas de oro, de cierto tamaño, presentan una coloración rojo vino mientras que el oro a granel es de color amarillo.
- Las nanopartículas de oro poseen gran potencial para el transporte de pequeñas moléculas y biomoléculas como proteínas o ADN hasta sus sitios blanco. El carozo o “core” de oro de estas nanopartículas es químicamente inerte. Como ventaja adicional, su superficie es fácilmente modificable a través de enlaces tiolato con el azufre de una gran variedad de moléculas.
- Las particulares propiedades ópticas y fototérmicas de las nanopartículas de oro proviene de las oscilaciones resonantes de sus electrones libres en presencia de luz (resonancia localizada de plasmón de superficie), gracias a la cual las mismas pueden emitir o absorber luz que se transforma rápidamente en calor. En efecto, emiten un intenso calor cuando son estimuladas con la frecuencia correcta de luz láser u otra fuente de calor (microondas, radiofrecuencia, ultrasonido, etc.); así, una colección de pequeñas nanopartículas de oro activadas por la luz puede calentar localmente un área de hasta mil veces su tamaño. El proceso de emisión de luz de estas partículas encuentra una gran utilidad en el diagnóstico por imágenes (la aplicación más desarrollada hasta la fecha); mientras que el mecanismo de absorción de luz y su conversión en calor ha abierto grandes expectativas principalmente en el tratamiento fototérmico láser selectivo de las células tumorales, pero también en la liberación de moléculas activas “a demanda” en lugares específicos del organismo, en la destrucción de virus y bacterias y en la desnaturalización de proteínas y ácidos nucleicos.

- Las nanopartículas de plata y de cobre, presentan por sí mismas actividad antimicrobiana además de leve efecto antiinflamatorio y facilitador en la cicatrización de heridas.
- Nanotubos de carbono: estos nanomateriales consisten en láminas de grafeno (material formado por carbono puro, con átomos dispuestos en patrón regular hexagonal, similar al grafito, pero en una hoja de un átomo de espesor) enrolladas en una estructura tubular. Pueden clasificarse según el número de láminas de grafeno que los componen. Así, podemos encontrar nanotubos de una sola lámina, o de múltiples láminas.
- Las interacciones de Van der Waals que existen entre los nanotubos de carbono promueven su agregación y dificultan su estabilidad cuando se encuentran dispersos en medios polares, como el agua. Por lo anterior se los suele modificar superficialmente para sus aplicaciones en solventes polares y medios biológicos.
- *Nanopartículas magnéticas*: en clínica se utiliza óxido de hierro coloidal formulado con dextrano como agente de contraste para obtener imágenes por resonancia magnética. En nanopartículas suficientemente pequeñas podrá observarse el fenómeno de superparamagnetismo: en ausencia de un campo magnético externo, el momento magnético de cada nanopartícula podrá fluctuar aleatoriamente debido a la temperatura; cuando el tiempo utilizado para medir la magnetización de las nanopartículas sea superior al tiempo de relajación su momento magnético aparentará ser cero. Sin embargo, en presencia de un campo magnético las partículas se alinearán y magnetizarán (adquirirán un momento magnético distinto de cero). Esta propiedad presenta posibilidades desde el punto de vista biomédico. En primer lugar, desde luego, la oportunidad de guiar la trayectoria del nanovehículo mediante la aplicación de un campo magnético. Por otra parte, la aplicación de un campo magnético alterno produce relajaciones por rotación del espín y de las partículas, disipándose energía que puede ser aprovechada en tratamientos de hipertermia/ablación de tejidos tumorales.

Los sistemas nano y la toxicología

Los nanoobjetos podrían provocar efectos a nivel celular que no han sido observados anteriormente en ensayos *in vitro* con partículas o estructuras de mayor tamaño. Por ejemplo, podrían causar daño mitocondrial, estrés oxidativo, alteraciones en la fagocitosis, agregación plaquetaria, inflamación, alteraciones en las organelas y cambios en la morfología celular, entre otras. Estos efectos podrían ser particularmente relevantes para partículas que superen el

tamaño crítico para la filtración glomerular y que por su naturaleza no sean biodegradables (por ejemplo, nanosistemas metálicos y cerámicos).

La citotoxicidad de los nanovehículos dependerá de diversos parámetros tales como morfología, carga superficial y tamaño. Algunas características como hidrofobicidad y porosidad podría inducir la producción de especies reactivas de oxígeno. Los aspectos biológicos como tipo de línea celular empleada en los ensayos de citotoxicidad *in vitro* y el protocolo de exposición (por ejemplo densidad celular, concentración de partículas, composición del medio y tiempo de exposición) aún deben ser estandarizados.

Una vez en el interior celular, la toxicidad de los nanomateriales podría originarse por interacciones indeseadas con el medio celular, que pueden ser causadas por sus propiedades fisicoquímicas. Estas interacciones podrían influir en eventos celulares, concluyendo en efectos citotóxicos: alteraciones celulares (tanto estructurales como morfológicas), genotoxicidad (expresión génica, daño en el ADN, aberraciones cromosómicas, etc) y alteraciones bioquímicas (como estrés oxidativo, peroxidación lipídica, activación de caspasas, etc.) que a su vez podrían gatillar respuestas celulares diversas (producción de citoquinas inflamatorias, irregularidades en el ciclo y proliferación celular, disminución de la función mitocondrial, etc.). Algunos nanomateriales, podrían también alterar el citoesqueleto, lo cual comprometería la segregación de cromosomas, y con ello la división celular.

Los efectos tóxicos de los nanomateriales raramente ocurren como eventos únicos, aislados. En efecto un nanomaterial puede desencadenar una multitud de eventos en el interior celular. Por ejemplo, la generación de especies reactivas de oxígeno se encuentra asociada al estrés oxidativo de la célula, que puede conducir a la muerte celular. Este perfil de toxicidad se ha observado, por ejemplo, en estudios con nanopartículas de sílica. Nanopartículas de sílica amorfa y de dióxido de titanio inducirían por otro lado respuestas celulares inflamatorias.

En relación a la toxicidad *in vivo* de nano-sistemas, según lo reportado se podría señalar que, en general, la interacción con nanoobjetos biodegradables y no biopersistentes representa menores riesgos para la salud. La biopersistencia está relacionada con la incapacidad de células fagocíticas para procesar y eliminar el material, lo que conlleva al estrés oxidativo, inflamación crónica, y necrosis o generación de tumores.

Una reacción tóxica aguda importante luego de la administración endovenosa de nanoobjetos es el efecto CARPA (pseudo-alergia causada por la activación del sistema de complemento, en inglés "Complement Activation Related Pseudo Allergy"). Esta es una reacción de hipersensibilidad mediada por la liberación de factores inflamatorios desde mastocitos, iniciada por la activación del complemento frente a material nanoparticulado, que no requiere de la presencia de IgE. El distrés cardiopulmonar desencadenado por el efecto CARPA puede ser letal en individuos susceptibles. El efecto CARPA se ha manifestado ante la administración de Doxil® y de liposomas que no contienen PEG, como Ambisome® (nanosistema compuesto por anfotericina B encapsulada en liposomas, formulación que se encuentra en el mercado farmacéutico), entre otras terapias.

Aún se desconocen las características estructurales de los nanoobjetos capaces de gatillar la activación de complemento, pero han podido establecerse ciertas generalidades que permiten predecir la manifestación del efecto CARPA. Por ejemplo, el complemento se activa sobre superficies de carga positiva y aunque las cargas negativas o el potencial Z negativo no son gatilladoras *per se* de activación, la misma es sensible a la topografía superficial de cargas negativas, como ocurre con Doxil, liposomas de dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) metoxiPEGuilados. También se activa frente a la agregación de nanoobjetos. Pequeños cambios en la geometría individual de liposomas, redundan en grandes cambios de superficie total. La detección de morfologías heterogéneas en los viales comerciales de Doxil (elongados, irregulares, agregados), es relevante en términos de activación de complemento ya que la misma es sensible a la superficie expuesta.

La intensidad del efecto CARPA puede ser atenuada reduciendo la velocidad de infusión, diluyendo la concentración liposomal y premedicando con corticosteroides como dexametasona. En ocasiones el fenómeno de taquifilaxis permite la desensibilización previa mediante placebos, como Doxibo (idéntico liposoma pero carente de doxorubicina) en el caso de Doxil.

Los ensayos *in vitro*, debido a su falta de estandarización y variabilidad, son de momento poco efectivos para predecir activación de complemento y otras reacciones *in vivo* a los nanoobjetos (aunque actualmente constituyen una línea de investigación de gran relevancia). Por otro lado, la reactogenicidad frente a la activación del complemento es especie-dependiente, de acuerdo a: cerdos>perros>humanos>conejos>ratas>ratones. Por lo tanto el modelo animal porcino es el más adecuado para el estudio pre-clínico del efecto CARPA. A pesar de lo universal de su empleo, los roedores están lejos de proporcionar información predictiva tanto de eficacia terapéutica como de la potencial toxicidad de las nanomedicinas.

Bibliografía

- Emerich, D. F., Thanos, C. G. (2006). "The pinpoint promise of nanoparticle-based drug delivery and molecular diagnosis". *Biomolecular Engineering*, 23(4), 171-184.
- Koo, O.M., Rubinstein, I, Onyuksel, H. (2005). "Role of nanotechnology in targeted drug discovery and imaging: a concise review". *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 1(3), 193-212.
- Marcatos, P. D. (2014). "Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Nanomaterials". En Durán, N.; Guterres, S. S., Alves, O. L. (eds). *Nanotoxicology: Materials, Methodologies, and Assessments*. Alemania: Springer.
- Mishra, B., Patel, B. B., Tiwari, S. (2010). "Colloidal nanocarriers: a review on formulation technology, types and applications toward targeted drug delivery". *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 6(1), 9-24.
- Szebeni, J. (2014). "Complement-activation related pseudoallergy: A stress reaction in blood triggered by nanomedicines and biologicals". *Molecular Immunology*, 61(2), 163-173.

CAPÍTULO 7

Biodisponibilidad e Intercambiabilidad de medicamentos

Pablo Quiroga, María Esperanza Ruiz

Introducción

Un medicamento similar es aquel que contiene el mismo principio activo que el producto original o innovador, en la misma dosis, y que está destinado a la misma ruta de administración. Por su parte, el producto original, líder o innovador es aquel que ha sido autorizado para su comercialización en base a un *dossier* completo que incluye datos químicos, biológicos, farmacéuticos, farmacológicos, toxicológicos y clínicos, tanto de eficacia como de seguridad. Para los estudios comparativos, éste debería ser (en caso de estar disponible) el producto de referencia o comparador.

Uno de los principales objetivos de las ciencias farmacéuticas es asegurar la calidad de los productos farmacéuticos durante todo su ciclo de vida, calidad que se evalúa mediante estudios de laboratorio, tales como identificación, potencia, pureza, disolución, estabilidad de la forma farmacéutica, entre otros. Adicionalmente, en el caso de medicamentos que para lograr su distribución en el organismo requieren una etapa previa de absorción, se deben realizar estudios de biodisponibilidad para garantizar que el fármaco alcanza la circulación sistémica a una velocidad y cantidad adecuadas para lograr su efecto terapéutico. Los medicamentos destinados a ser administrados por vía oral representan el ejemplo más claro de lo anterior, debido a que deben ser capaces de absorberse a nivel del tracto gastrointestinal (GI) para acceder a la circulación y, en última instancia, a su sitio de acción.

La evaluación de calidad fisicoquímica comparativa entre dos productos farmacéuticos de administración oral, mediante los ensayos de identificación, valoración, disolución y uniformidad de unidades de dosificación, permite demostrar la *equivalencia farmacéutica* entre dichos productos, pero no es suficiente para asegurar la intercambiabilidad de los mismos durante la práctica clínica. Para ser intercambiables durante un tratamiento, dos productos deberían ser *equivalentes terapéuticos*, lo cual, como se detalla más adelante, es difícil de determinar. Es por ello que hoy en día se acepta la intercambiabilidad entre medicamentos asegurando que los mismos sean *bioequivalentes* con el producto que ha demostrado ser eficaz y seguro en los estudios clínicos. En orden de preferencia, los

estudios aceptados por las Agencias Regulatorias para demostrar bioequivalencia son: estudios farmacocinéticos, estudios farmacodinámicos, estudios clínicos y estudios *in vitro*, los cuales serán descritos en este capítulo.

Intercambiabilidad de medicamentos

La aparición en el mercado de productos genéricos, similares o de fuentes múltiples se produce como una estrategia para aumentar la accesibilidad de la población al medicamento, ya que mediante la disminución de los costos asociados a la farmacoterapia se beneficia especialmente a los sectores sociales de bajo poder adquisitivo.

El aumento de la oferta de productos disponibles en el mercado de medicamentos provoca, entonces, que en todos los lugares autorizados para la dispensación de medicamentos sea una práctica común el intercambio entre productos conteniendo el mismo principio activo en la misma dosis, es decir, de un producto similar y el innovador, o de otros dos productos similares entre sí. Si bien aquí hablaremos en forma general de intercambiabilidad de medicamentos, pueden distinguirse dos tipos de intercambios: durante un tratamiento terapéutico ya iniciado, lo que corresponde a la intercambiabilidad de medicamentos propiamente dicha, o al inicio de un tratamiento con un fármaco dado, en cuyo caso se habla de *recetabilidad de medicamentos*.

Debido a que la investigación ya realizada durante el desarrollo del fármaco por parte del laboratorio innovador avala la efectividad y seguridad del mismo, no se justifica exigir que los laboratorios productores de genéricos que repitan la misma batería de estudios para el mismo fármaco (además de que no sería éticamente correcto repetir ensayos clínicos que no fueran estrictamente necesarios). Sin embargo, de alguna manera debe asegurarse que los productos similares sean seguros y eficaces antes de permitir su comercialización y consecuente intercambio.

Para respaldar en forma definitiva el cambio entre medicamentos durante la práctica clínica se debería demostrar que éstos son equivalentes terapéuticos, es decir que luego de su administración en la misma dosis molar no muestran diferencias significativas en su eficacia y seguridad. Lamentablemente eso no suele ser posible, principalmente por sus implicancias éticas y por tratarse de estudios muy onerosos, por lo que las autoridades regulatorias han descrito diferentes métodos, tanto *in vivo* como *in vitro*, que permiten sino demostrar, al menos inferir equivalencia terapéutica.

Dentro de estos métodos, el estudio de biodisponibilidad relativa (BDR) *in vivo* o bioequivalencia (BE), es el más comúnmente empleado y constituye la metodología aceptada por la mayoría de las agencias regulatorias de medicamentos.

Requerimientos para establecer intercambiabilidad entre productos farmacéuticos de administración oral

Para ser considerados intercambiables, los productos farmacéuticos similares deben demostrar (o proporcionar una garantía razonable, directa o indirecta) que son equivalentes terapéuticos con el producto comparador. Como se mencionó en la introducción, eso puede realizarse mediante alguno de los siguientes estudios comparativos:

- A. Estudios farmacocinéticos
- B. Estudios farmacodinámicos
- C. Ensayos clínicos
- D. Estudios *in vitro*

Si bien la aplicabilidad de cada uno de ellos depende de los requerimientos de la autoridad regulatoria del país correspondiente (la cual tendrá en cuenta las características del principio activo, del producto farmacéutico y las indicaciones terapéuticas), a continuación se describen los criterios generales establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Requieren estudios de BE *in vivo* (métodos A, B y C):

- a) Productos farmacéuticos de liberación inmediata de administración oral con acción sistémica, cuando uno o más de los siguiente puntos aplican:
 - Medicamentos de uso crítico (riesgo sanitario elevado).
 - Medicamentos conteniendo fármacos de estrecho rango terapéutico (eficacia/margen de seguridad) o curva dosis-respuesta “empinada”.
 - Evidencia documentada de problemas de biodisponibilidad o bioinequivalencia relacionados con el principio activo o sus formulaciones (no relacionados con problemas de disolución).
 - Evidencia científica sugiriendo la presencia de polimorfismo (tanto del principio activo como de los excipientes) o que los procesos utilizados en la manufactura podrían afectar la BE.
- b) Productos Farmacéuticos de liberación modificada diseñados para actuar sistémicamente.

Para ciertas formas de dosificación, la inferencia de equivalencia terapéutica puede ser documentada mediante estudios *in vitro* (método D); los requisitos para la aplicación de los mismos serán desarrollados en el punto correspondiente al Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS).

Los estudios de equivalencia terapéutica no son necesarios para los siguientes medicamentos (son considerados equivalentes sin documentación adicional):

- Soluciones acuosas que se administran por vía parenteral (intravenosa, intramuscular, subcutánea o intratecal) que contengan idénticos principios activos, en las mismas concentraciones, y esencialmente los mismos excipientes en concentraciones equivalentes. Se exceptúan los productos biológicos y/o biotecnológicos que, por sus especiales características, requieren un tratamiento particular.
- Especialidades medicinales constituidas por soluciones para uso oral que contengan idénticos principios activos en la misma concentración.
- Gases medicinales.
- Especialidades medicinales constituidas por polvos o granulados para ser reconstituidos como solución, cuando la solución satisfaga los criterios a) y b).
- Especialidades medicinales ópticas u oftálmicas que contengan idénticos principios activos, en las mismas concentraciones, y esencialmente los mismos excipientes.
- Especialidades medicinales de aplicación tópica, dérmica o mucosa sin efecto terapéutico sistémico, que contengan idénticos principios activos, en las mismas concentraciones, y esencialmente los mismos excipientes.
- Especialidades medicinales inhalables o aerosoles nasales en soluciones acuosas, que contengan idénticos principios activos en las mismas concentraciones por unidad de dosis de administración.
- Especialidades medicinales de administración oral, cuyos principios activos no necesiten ser absorbidos para ejercer su acción terapéutica

Estudios de bioequivalencia en humanos

Tanto los estudios farmacocinéticos (A), farmacodinámicos (B) y clínicos (C) pueden enmarcarse dentro de los *ensayos clínicos*, y por lo tanto deben ser llevados a cabo bajo el cumplimiento de las normas de Buenas Prácticas Clínicas (GCP, *good clinical practice*). Por otro lado, como todo estudio que incluye sujetos humanos, deberán ser realizados de acuerdo a los principios éticos incluidos en la versión actualizada de la Declaración de Helsinki.

A. Estudios de bioequivalencia farmacocinéticos *in vivo* (BE)

Estos estudios, denominados simplemente de BE, consisten en cuantificar, en función del tiempo, al principio activo (y/o un metabolito del mismo) en un fluido biológico accesible (sangre, plasma, suero, orina) con el objetivo de obtener parámetros farmacocinéticos indicativos de la exposición sistémica (área bajo la curva, ABC, y C_{max}, principalmente). Como dos formulaciones nunca pueden ser idénticas, los parámetros obtenidos se comparan estadísticamente para establecer si los dos productos en estudio pueden considerarse farmacocinéticamente similares o equivalentes (es decir, *bioequivalentes*).

De esta forma, la seguridad y eficacia del producto similar es inferida o predicha mediante un estudio farmacocinético, donde se asume que concentraciones plasmáticas similares del principio activo resultarán en concentraciones similares en el sitio de acción, y de esta manera en una respuesta terapéutica esencialmente similar. Los estudios de BE dan evidencia *indirecta* sobre la eficacia y seguridad del producto no innovador, por lo que es de crucial importancia que dichos estudios sean realizados de manera apropiada, bajo el cumplimiento de las Guías de Bioequivalencia, las Buenas Prácticas Clínicas y las Buenas Prácticas de Laboratorio (GLP, *good laboratory practice*). La mayoría de los estudios de BE son estudios no-terapéuticos, es decir que no generan ningún beneficio clínico directo para el sujeto participante del mismo.

Antes de realizar un estudio de BE entre un producto similar y uno de referencia, se debe verificar que ambos sean equivalentes farmacéuticos. La potencia, las características de disolución *in vitro* y el ensayo de uniformidad de unidades de dosificación deben ser desarrollados previamente. El contenido de principio activo del producto de referencia deberá estar muy cercano al valor declarado, y la diferencia entre los dos productos debe ser preferiblemente menor al 5%.

A1. Diseño del estudio

Los estudios de BE están diseñados para comparar la performance *in vivo* de un producto similar (T, *test*) respecto al producto comparador (R, referencia, apropiadamente seleccionado), en un grupo limitado de voluntarios sanos. Idealmente, el producto comparador o de referencia debe ser el innovador, es decir aquel para el cual la calidad, seguridad y eficacia ha sido establecida. Si dicho producto no estuviera disponible, la autoridad regulatoria nacional establece qué producto utilizar como referencia.

El diseño del estudio deberá minimizar la variabilidad no relacionada con el efecto de la formulación, por esta razón las condiciones del mismo deberían permitir reducir la variabilidad intra-individual (por qué un mismo sujeto no reacciona de la misma manera cuando se le administra el mismo producto en dos oportunidades diferentes) y la variabilidad entre los sujetos o inter-individual por diferencias genéticas, ambientales y sociales, como así también por encontrarse en diferentes etapas de su vida biológica, psicológica y social. Otra fuente de variación está dada por las diferencias que puedan existir intra-formulación: dentro de un mismo lote, no todas las unidades de dosificación (típicamente comprimidos) son iguales. Sin embargo, frente a las variaciones biológicas típicas de un estudio de BE, este aporte no suele ser significativo, y es imposible separarlo estadísticamente de la variación intra-individual.

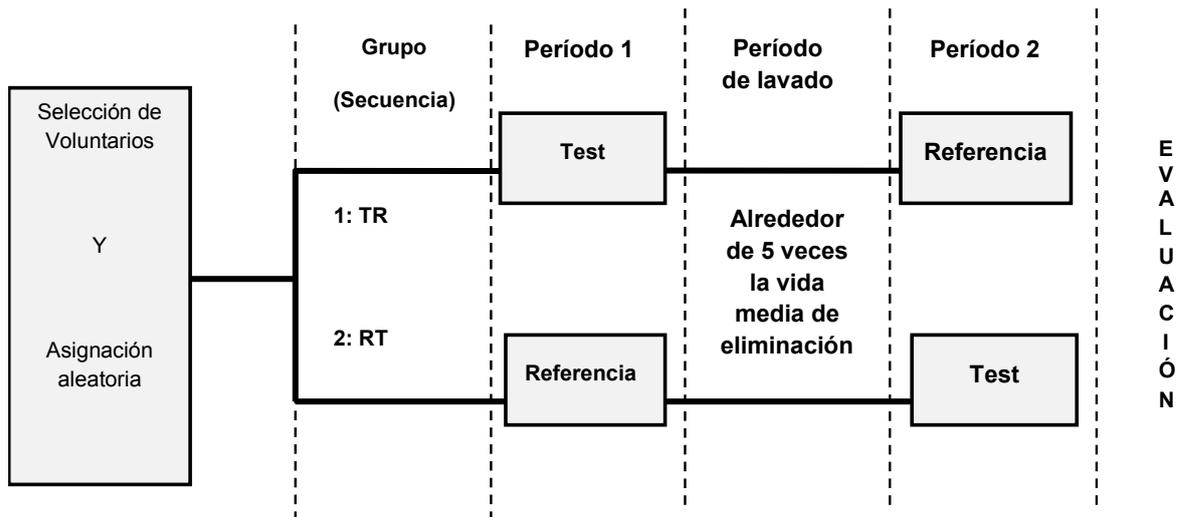


Figura 8.1. Diseño Clásico cruzado (2 x 2) no replicado.

El diseño de primera elección es el que se observa en la Figura 8.1, y que consiste en dos secuencias (T-R y R-T), dos períodos (período 1 y período 2), cruzado al azar con una dosis única en cada período, no replicado y balanceado. En forma práctica, lo anterior significa que los voluntarios se dividen al azar en dos grupos, cada uno de los cuales recibe T (secuencia 1) o R (secuencia 2) durante el primer período, para invertirse luego en el periodo 2. Deberá existir un adecuado período de lavado (o *wash out*) entre las administraciones de cada producto, suficiente para permitir la eliminación del organismo de las dosis previas, el cual debe ser el mismo para todos los sujetos y normalmente se aproxima como mayor o igual a 5 veces la vida media del ingrediente activo (en algunas situaciones dicho período deberá extenderse, por ejemplo en el caso en que se produzca un metabolito activo con mayor vida media que el principio activo, o cuando la velocidad de eliminación del producto presenta alta variabilidad entre sujetos). El período de lavado mínimo debería ser de al menos 7 días y no debería exceder las 3 ó 4 semanas.

Existen sin embargo situaciones en las que el diseño cruzado clásico descrito anteriormente puede no ser apropiado, entre ellas:

- Cuando el principio activo posee vida media de eliminación larga: en estos casos debería aplicarse un diseño paralelo (no cruzado), con un tiempo de toma de muestras que asegure que el producto ha completado el tránsito gastrointestinal (aprox. 2-3 días) y la absorción del principio activo.
- Para los productos farmacéuticos de liberación modificada, el diseño más adecuado es un diseño cruzado, de una sola dosis, no replicado, realizado en condiciones de ayuno y también con alimentos, ya que los cambios fisiológicos en el tracto GI producidos por los alimentos pueden afectar la biodisponibilidad del fármaco (por ejemplo, por liberación abrupta del mismo a partir de la formulación).
- En el caso de principios activos con farmacocinética no lineal en el estado estacionario (metabolismo saturable), o si la forma de dosificación a evaluar es de liberación extendida con tendencia a acumulación, la sensibilidad del ensayo será

muy baja para caracterizar adecuadamente el perfil farmacocinético luego de la administración de una sola dosis, por lo que se deberá trabajar con dosis múltiples.

- Cuando el ingrediente activo es muy potente o muy tóxico para ser administrado a un voluntario sano en una dosis inusual. En estos casos, se recomienda:
 - Si el principio activo presenta farmacocinética lineal: realizar el estudio utilizando la menor potencia del principio activo.
 - De lo contrario, y debido a que no sería apropiada una extrapolación de los resultados de BE a dosis baja para la dosis alta, se puede recurrir a un estudio en pacientes, en estado estacionario (dosis múltiples), cruzado o en paralelo, siguiendo el régimen de dosificación recomendado para ese fármaco.

A2. Sujetos

Los estudios de BE farmacocinéticos son llevados a cabo con voluntarios sanos, por lo cual el criterio para la inclusión y exclusión de los mismos deberá estar claramente establecido en el protocolo del estudio. Entre los requisitos generales podemos enumerar:

- Si el producto farmacéutico está destinado al uso en ambos sexos, deben incorporarse mujeres y hombres al estudio. Debe tenerse especial cuidado con las mujeres para asegurarse que las mismas no estén embarazadas o puedan quedar embarazadas durante el estudio.
- La edad de los sujetos debe en general estar comprendida entre 18 y 55 años.
- El peso de los mismos debe estar comprendido dentro de los rangos normales.
- Los voluntarios no deben tener antecedentes de consumo de alcohol, drogas de abuso y deben ser preferiblemente no fumadores.

Los voluntarios son previamente evaluados mediante pruebas estándar de laboratorio, historia médica y examen físico, y durante el estudio, son constantemente monitoreados para detectar posibles efectos adversos, toxicidad o alguna enfermedad intercurrente. Todo lo anterior debe ser debidamente registrado, y luego debe reportarse la incidencia, severidad y duración de las reacciones adversas observadas durante el estudio.

El control de las condiciones del estudio es de suma importancia para minimizar la variabilidad de los resultados. Los voluntarios no deberán tomar ningún otro medicamento, bebidas alcohólicas, medicamentos ni suplementos durante un tiempo antes y durante el estudio. El período de ayuno antes de la administración debería ser de al menos 10 horas, y los voluntarios no deben tomar agua durante la hora previa a la administración. Llegado el momento, se administra el producto con un volumen estándar de agua (150-250 ml) y a partir de allí, el consumo de agua, las comidas y la actividad física de los voluntarios deben ser estandarizados acorde a lo establecido en el protocolo del estudio (tanto la ingesta de alimento como la actividad física tienen efecto sobre el flujo sanguíneo y motilidad del tracto GI).

En el caso de los estudios realizados con alimento (cuando se recomienda administrar el principio activo de interés en la proximidad de una ingesta), la dieta seleccionada debe ser consumida dentro de un período de tiempo de 20 min y el producto deberá ser administrado de acuerdo al protocolo, dentro de los 30 min posteriores al consumo del alimento.

Existen diferentes procedimientos estadísticos para determinar el número de sujetos adecuado para un estudio de BE, pero en todos los casos el cálculo se hará teniendo en cuenta la variabilidad esperada (que puede estimarse a partir de un estudio piloto o datos bibliográficos) y la significación/potencia deseada. El método empleado, su justificación y resultados deben ser debidamente documentados.

Una vez determinado dicho número, se adopta el número par obtenido por redondeo superior de dicha estimación. En general, se recomienda seleccionar un número algo mayor al calculado, teniendo en cuenta la posibilidad de que algunos voluntarios se retiren debido a eventos adversos o razones personales.

A3. Desarrollo del Estudio

Una vez administrada la dosis del producto correspondiente (R o T), las muestras deben ser extraídas con una frecuencia suficiente para estimar de manera confiable C_{max} , ABC y otros parámetros. Como mínimo, los tiempos de muestreo deben incluir: pre-dosis, al menos 1-2 puntos antes de C_{max} , 2 puntos alrededor del C_{max} y 3-4 puntos correspondientes a la fase de eliminación. La toma de muestra debe continuarse hasta asegurar que se haya cubierto al menos el 80% del ABC (mediada desde cero hasta infinito), pero no es necesario tomar muestra por más de 72 horas posteriores a la administración. En la mayoría de los casos, la concentración del fármaco es determinada en plasma o suero, aunque también puede emplearse orina en el caso de ingredientes activos que se excreten sin cambios en dicho fluido. Una vez extraídas, las muestras deben ser procesadas inmediatamente y conservadas en condiciones en las que se haya demostrado la estabilidad del analito.

A4. Validación del método bioanalítico

Los métodos bioanalíticos empleados para la cuantificación del ingrediente activo y/o de sus metabolitos en el fluido biológico deben estar bien caracterizados, completamente validados y documentados. En general, suelen emplearse métodos cromatográficos de cuantificación (HPLC, GC).

En ciertos casos puede ser necesario recurrir a la medición de un metabolito (en lugar del ingrediente activo), como en el caso de prodrogas, cuando los niveles alcanzados por el ingrediente farmacéutico activo son muy bajos como para establecer una exacta medición en la matriz biológica o cuando el principio activo es inestable en la matriz biológica, entre otros.

Para la mayoría de los estudios de BE es aceptable un ensayo no- estereoselectivo. En aquellos casos donde los enantiómeros presenten perfiles farmacológicos o de metabolitos muy diferentes, un ensayo estereoselectivo podría ser más apropiado.

A5. Parámetros a estudiar durante el estudio de BE farmacocinético

Durante el estudio de BE la forma y el área bajo la curva de concentración plasmática vs tiempo son utilizadas para evaluar la velocidad (C_{max} y t_{max}) y extensión (ABC) de la absorción. Durante los estudios de BE de una sola dosis, se determinan los siguientes parámetros:

ABC: Área bajo la curva concentración vs tiempo. Puede ser medida desde tiempo cero hasta el último tiempo muestreado (ABC_{0-t}) o hasta infinito (ABC_{0-inf}), y en general se calcula aplicando el método de integración trapezoidal.

C_{max} : corresponde a la máxima concentración observada o la concentración en el pico. El tiempo al cual se obtiene C_{max} se denomina t_{max} .

Para los estudios en estado estacionario, los siguientes parámetros pueden ser determinados o calculados:

ABC_t : ABC de concentración plasmática durante un intervalo de dosis en estado estacionario o de equilibrio

C_{maxEE} : concentración plasmática máxima en estado estacionario

C_{minEE} : mínima concentración en estado estacionario (correspondiente al final del intervalo de dosificación)

Fluctuación%: $((C_{maxEE} - C_{minEE}) / C_{minEE}) * 100$, este parámetro evalúa la fluctuación entre dos administraciones.

Cuando en los estudios de BE se utilizan muestras de orina, debe calcularse la recuperación urinaria acumulativa.

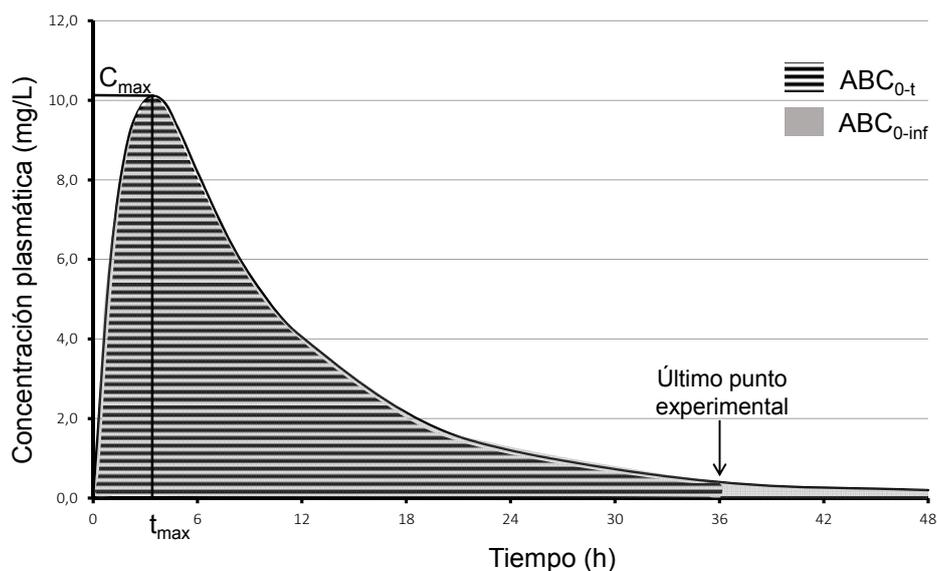


Figura 8.2. Perfil simulado de concentración plasmática vs. tiempo obtenido luego de la administración oral de un medicamento. C_{max} es a la máxima concentración observada, la cual se corresponde con t_{max} . ABC_{0-t} es el área bajo la curva hasta el último tiempo muestreado (36 h en este ejemplo) mientras que ABC_{0-inf} es el área desde cero hasta infinito. Un esquema de muestreo adecuado es aquel que permite lograr que $ABC_{0-t} \geq 0,8 * ABC_{0-inf}$

A6. Análisis estadístico

La preocupación fundamental en la evaluación de BE es limitar el riesgo debido a una declaración falsa de equivalencia, es decir que el producto sea erróneamente considerado BE cuando en realidad no lo es (riesgo para la salud del paciente, correspondiente al error estadístico de tipo I). Por lo tanto, el análisis estadístico de la BE debería ser capaz de demostrar en qué casos es improbable una diferencia de biodisponibilidad clínicamente significativa entre T y R.

Para ello se trabaja con intervalos de confianza del 90% para el cociente de los promedios de los parámetros seleccionados (C_{\max} , ABC), con los datos logarítmicamente transformados. La ecuación correspondiente es:

$$(\overline{\ln T} - \overline{\ln R}) \pm t_{(\alpha; N-2)} \cdot \sqrt{\frac{2}{N} \cdot s_e^2} \quad (8.1)$$

En la ecuación anterior, $\overline{\ln T}$ y $\overline{\ln R}$ son las medias de los datos ln-transformados del parámetro correspondiente (C_{\max} , ABC) de T y R, respectivamente; t es el valor correspondiente de la tabla de Student, s_e^2 es la varianza residual obtenida del "análisis de varianza (ANOVA)" y N es el número total de voluntarios.

En el caso más general, los productos T y R se considerarán BE si dichos IC90% se encuentran comprendidos entre 0,80 y 1,25.

Si la ventana terapéutica del principio activo es estrecha (menor de 2), este IC puede estrecharse, mientras que por el contrario, en aquellos casos donde se observa alta variabilidad en el parámetro C_{\max} , el IC puede ampliarse. En ambas situaciones, deben existir fundamentos clínicos documentados que avalen dicha reducción/ampliación en términos de eficacia y seguridad del medicamento.

B. Estudios de Bioequivalencia farmacodinámicos *in vivo*

Los estudios en voluntarios sanos o pacientes utilizando mediciones de tipo farmacodinámicas pueden ser utilizados para establecer equivalencia entre dos productos farmacéuticos en circunstancias particulares, no siendo recomendados para los productos farmacéuticos orales en los que el principio activo es absorbido en la circulación sistémica y por lo tanto puede emplearse el enfoque farmacocinético para establecer BE. Esto es debido a que las determinaciones farmacodinámicas presentan mayor variabilidad que las farmacocinéticas.

Los estudios de BE farmacodinámicos en humanos son requeridos cuando las mediciones de las concentraciones del ingrediente activo no pueden ser utilizadas como puntos finales sustitutos para la demostración de la eficacia y seguridad del producto farmacéutico. Los requerimientos que se detallan a continuación deben ser tenidos en cuenta en los estudios farmacodinámicos:

- La respuesta medida debe ser un efecto terapéutico o farmacológico relevante para la declaración de eficacia y/o seguridad.
- La metodología debe ser validada en cuanto a precisión, exactitud, reproducibilidad y especificidad.
- Ni el producto T ni el producto R deben producir una respuesta máxima durante el tiempo del estudio, dado que podría ser imposible detectar diferencias entre las formulaciones con dosis que dan el efecto máximo o cerca del mismo. Por esto, es posible que sea necesario estudiar la relación dosis – respuesta previamente, como parte del diseño del estudio.
- La respuesta debe ser medida cuantitativamente, preferiblemente bajo condiciones de doble ciego.
- Los participantes a ser incluidos en el estudio deben ser evaluados para excluir a los que resulten no responsivos.
- Pueden seguirse diseños cruzados (preferentemente) o en paralelo. Las consideraciones estadísticas para evaluar los resultados del estudio en principio son las mismas que las descritas para los estudios de BE farmacocinéticos.

C. Ensayos clínicos

En algunos casos, es necesario llevar a cabo un estudio clínico comparativo para demostrar equivalencia entre dos formulaciones, si bien este tipo de estudios no suele utilizarse para la evaluación de equivalencia terapéutica.

D. Estudios *in vitro*

La absorción sistémica de la mayoría de los fármacos consiste en una sucesión de procesos, cada uno de los cuales se produce a una velocidad determinada. Como se vio en capítulos anteriores, para formas farmacéuticas orales de liberación inmediata estos procesos incluyen la desintegración del producto con la consiguiente *liberación* del principio activo y su posterior disolución en el medio acuoso gastrointestinal, la *absorción* del fármaco a través de las membranas celulares hacia la circulación sistémica y, una vez allí, su *distribución* a todos los órganos y tejidos irrigados, su *metabolismo* en los órganos destinados a tal fin y por último su *excreción* del organismo. El conjunto de estos procesos, denominado abreviadamente LADME, es lo que determina el comportamiento farmacocinético característico de cada droga.

En el caso de procesos consecutivos, como pueden ser los de liberación y absorción, si el primero es más lento que el segundo, la velocidad e incluso el orden del segundo quedan supeditados a los del primero. Así, por ejemplo, si la liberación del fármaco discurre a menor velocidad respecto a la absorción del mismo una vez disuelto, la velocidad con la que ese fármaco aparecerá en plasma será igual a la velocidad de liberación. Se dice, en ese caso, que la liberación es el factor limitante de la absorción.

En las últimas décadas el ensayo de disolución se ha convertido en una poderosa herramienta para la caracterización de la calidad de los productos farmacéuticos debido a su

relación con la biodisponibilidad del ingrediente activo por vía oral, llegando incluso a ser aceptado como prueba de equivalencia sustituta para determinadas categorías de productos farmacéuticos administrados oralmente (el caso de las *bioexenciones* descritas más adelante). Para estos productos (típicamente formas de dosificación sólidas orales de fármacos con propiedades adecuadas) la similitud de los perfiles de disolución *in vitro* entre el producto similar y el de referencia puede ser utilizada para documentar equivalencia entre ambos.

Las pruebas de disolución *in vitro* se realizan en condiciones experimentales cuidadosamente estandarizadas. Para el control de calidad de productos orales de liberación inmediata las farmacopeas indican, en las monografías correspondientes, las condiciones en las que se debe realizar el *Test de Disolución*: aparato, medio, volumen, temperatura, agitación, tiempo de muestreo y porcentaje disuelto. La Figura 8.3 muestra los aparatos 1 (canastillo) y 2 (paleta) descritos en la farmacopea de los EE UU (USP, *United States Pharmacopeia*), los más comúnmente utilizados para la realización de estudios de disolución (aunque no los únicos).

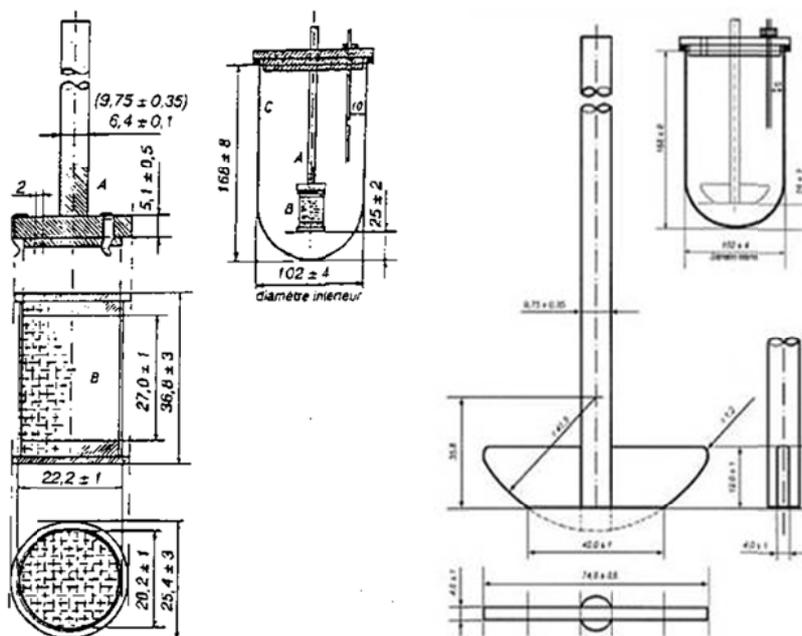


Figura 8.3. Aparatos 1 (canastillo rotatorio, izquierda) y 2 (paleta, derecha) USP.

Los equipos de disolución consisten en una bañera termostatizada donde se colocan al menos 6 vasos, cada uno de los cuales se llena con el volumen indicado del medio de disolución correspondiente. Cada vaso, agitado mediante la rotación del canastillo o la paleta, corresponde a una réplica del ensayo (se ensaya una unidad de dosificación por vaso, y siempre 6 unidades a la vez).

Si bien las monografías farmacopeicas establecen un único tiempo de muestreo, una única determinación no permite caracterizar a la forma farmacéutica, y por lo tanto resulta de interés evaluar y comparar *perfiles* de disolución: registros del porcentaje disuelto (respecto al valor declarado) en función del tiempo.

La obtención y comparación de perfiles es una metodología aplicable con numerosos objetivos, entre ellos:

Servir como guía para el desarrollo de formas farmacéuticas orales

Monitorear la calidad, consistencia y estabilidad de dichas formulaciones

Establecer las especificaciones finales de disolución para una forma farmacéutica dada.

Predecir la absorción *in vivo* del principio activo, mediante el establecimiento de correlaciones *in vitro/in vitro* que permiten reducir costos y acelerar el desarrollo de productos farmacéuticos, además de evitar la realización de estudios de BD/BE en voluntarios humanos.

Establecer la similitud de dos productos farmacéuticos, por ejemplo:

- Productos conteniendo el mismo principio activo, en igual dosis y forma farmacéutica, pero provenientes de distintos laboratorios (es decir, potenciales equivalentes farmacéuticos).
- Productos del mismo productor que han sufrido algún cambio posterior a su aprobación: escalado, cambio de composición, de sitio de producción, de equipamiento, etc.

En las situaciones descritas en los incisos d) y e) se requiere de la obtención y comparación de los perfiles de disolución. En consonancia con el aumento de relevancia de los estudios de disolución *in vitro* de productos farmacéuticos, aumentó también la discusión acerca de los métodos empleados para comparar dichos datos, como asimismo acerca de qué criterio de similitud/no similitud aplicar. En la sección *Bioexenciones y marco regulatorio* se describe el método más usado actualmente (factor de similitud f_2)

Correlaciones in vitro-in vivo

La USP define las correlaciones in vitro–in vivo (IVIVC, in vitro-in vivo correlations) como el establecimiento de una relación racional entre una propiedad biológica, o un parámetro derivado de una propiedad biológica producido por una forma de dosificación, y una característica o propiedad fisicoquímica de la misma forma de dosificación, mientras que la FDA las define como el modelo matemático predictivo que describe la relación entre una propiedad in vitro de una forma de dosificación y una respuesta in vivo relevante. Generalmente la propiedad in vitro corresponde a la velocidad y extensión de la disolución o liberación del principio activo, mientras la respuesta in vivo corresponde a la concentración plasmática o cantidad de droga absorbida.

El principal objetivo de una IVIVC es sustituir a los estudios de BD *in vivo*, como así también establecer o definir las especificaciones de disolución y soportar y/o validar la utilización de los métodos de disolución. En una guía publicada en 1997, la FDA definió los niveles de correlación A, B, C y C de correlación múltiple, basados en la capacidad de la IVIVC para reflejar el perfil plasmático resultante de la administración de una determinada forma de dosificación.

Nivel A: es la mayor categoría de correlación y representa una relación punto a punto entre la velocidad de disolución *in vitro* y la velocidad de ingreso *in vivo* del principio activo a partir de la forma de dosificación. En este nivel de correlación, la curva de disolución *in vitro* puede ser utilizada como sustituto de la performance *in vivo*.

Nivel B: este nivel de correlación se basa en la teoría de los momentos estadísticos: el tiempo medio de disolución *in vitro* (MDT_{vitro} , *mean dissolution time*) del producto es comparado ya sea con el tiempo medio de residencia *in vivo* (MRT, *mean residence time*) o con el tiempo medio de disolución *in vivo* (MDT_{vivo}). Este nivel de correlación no es considerado punto a punto, debido a que diferentes curvas *in vivo* pueden resultar en valores de MRT similares.

Nivel C: consiste en relacionar un punto temporal de disolución (típicamente, el tiempos en lograr cierto porcentaje disuelto, tal como $t_{50\%}$ o $t_{90\%}$) con un parámetro farmacocinético medio (ABC, t_{max} , C_{max}). Se trata de una correlación de un solo punto por formulación, por lo que no refleja la forma completa de la curva de concentración plasmática. Este nivel de correlación puede ser de utilidad en las primeras etapas durante el desarrollo de una formulación, pero no permite sustituir un estudio de BD *in vivo*.

Nivel C-múltiple: a este nivel se relaciona uno o más parámetros farmacocinéticos (ABC, t_{max} , C_{max}) con la cantidad de principio activo disuelto a diferentes puntos de tiempo del perfil de disolución (al menos tres puntos que cubran las etapas inicial, media y final del perfil). Este nivel de correlación puede ser utilizado para justificar una bioexención.

Es importante destacar que cuando los resultados *in vitro* fallan en predecir adecuadamente la performance *in vivo* del producto farmacéutico, mayor cantidad de estudios clínicos serán necesarios para evaluar la BD del producto

Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS)

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS, *Biopharmaceutics Classification System*) fue propuesto en el año 1995 por Gordon Amidon y actualmente representa un marco científico que clasifica a los principios activos en cuatro grupos o clases, de acuerdo a sus propiedades de solubilidad y permeabilidad. El objetivo principal del BCS es proveer una herramienta regulatoria para reemplazar, en algunos casos, los estudios de BE *in vivo* por ensayos de disolución *in vitro*. Cuando es posible el reemplazo, el mismo se conoce como “bioexención” (del inglés *biowaiver*). Este esquema correlaciona la disolución *in vitro* del producto farmacéutico con la biodisponibilidad *in vivo* del mismo y está basado en el reconocimiento de que tanto la disolución como la permeabilidad gastrointestinal de la droga son los parámetros fundamentales que controlan la velocidad y extensión del proceso de absorción. Hasta el momento, el BCS solamente es aplicable a productos farmacéuticos orales de liberación inmediata, absorbidos a través del tracto intestinal.

El concepto detrás del BCS es que, si dos productos farmacéuticos que contienen el mismo principio activo, presentan el mismo perfil de concentración-tiempo a lo largo de la

superficie de la membrana intestinal luego de su administración oral, entonces tendrán la misma velocidad y extensión de absorción. Dicho de otro modo, si dos productos farmacéuticos tienen el mismo perfil de disolución *in vivo* bajo las condiciones lumbales del tracto GI, presentarán la misma velocidad y extensión de absorción del principio activo. Estos principios generales asumen que en la formulación no están presentes otros componentes capaces de afectar la permeabilidad de la membrana y/o el tránsito GI. Si ese fuera el caso, entonces el estándar de disolución tendría que incluir las especificaciones para la disolución de aquellos componentes también.

Al combinar los parámetros de solubilidad y permeabilidad del principio activo con las características o comportamiento de disolución *in vitro* del producto farmacéutico, se tienen los tres factores mayores (*solubilidad, permeabilidad intestinal y velocidad de disolución*), que gobiernan la velocidad y extensión de la absorción de una droga a partir de una forma de dosificación oral de liberación inmediata (ver capítulo 5). Debe enfatizarse que el BCS considera exclusivamente propiedades intrínsecas del principio activo (solubilidad, permeabilidad intestinal) mientras que la velocidad de disolución es una característica del producto farmacéutico, es decir, del medicamento que vehiculiza al principio activo en cuestión.

Como se dijo anteriormente, todos los principios activos se pueden clasificar en una de cuatro categorías o clases acorde al BCS. Si bien las distintas agencias regulatorias difieren en el modo de clasificación (ver en la sección siguiente), las cuatro clases son:

Clase I: Alta Solubilidad – Alta Permeabilidad

Los principios activos altamente solubles y altamente permeables no presentan dificultades para su absorción, y el único paso limitante para dicha absorción es la disolución de la droga a partir de la forma farmacéutica. Para las formas farmacéuticas orales de liberación inmediata que se disuelven muy rápidamente, la velocidad de absorción estará controlada por la velocidad del vaciamiento gástrico y por lo tanto no es esperable una correlación con la velocidad de disolución.

Por formas farmacéuticas que *se disuelven muy rápidamente* entendemos aquellas que logran un 85% (sobre el valor declarado) de principio activo disuelto en un tiempo menor a 15 minutos. Este requerimiento se basa en que, en ayunas, el tiempo de vaciamiento gástrico se encuentra comprendido entre 5 y 22 minutos, con un promedio general de 12 a 22 minutos para un volumen administrado de 50 y 200 ml, respectivamente. Por lo tanto, si el fármaco se encuentra totalmente disuelto antes de los 15 minutos se garantiza la BE entre formulaciones ya que la absorción se vuelve independiente de factores relacionados a las mismas. Por el contrario, sólo en aquellos casos en que la velocidad de disolución sea menor que el tiempo de vaciamiento gástrico se podrán obtener IVIVC para medicamentos que contengan fármacos de esta categoría.

Clase II /2: Baja Solubilidad – Alta Permeabilidad

Para esta clase de drogas el perfil de disolución debe ser claramente reproducible y definido, en este caso la disolución *in vivo* del principio activo es el paso que controla la velocidad de absorción y la misma es usualmente más lenta que para las drogas de clase I / 1. Debido a la variación del contenido *luminal* intestinal y de la membrana intestinal a lo largo del intestino, y dado que el principio activo, por sus características, tendrá un mayor tiempo de residencia en el mismo, el perfil de disolución determinará el perfil de concentración a lo largo del intestino por un tiempo mucho mayor y por ende, la absorción tendrá lugar durante un período de tiempo más prolongado. En consecuencia el perfil de disolución debe ser determinado por lo menos con 4 – 6 puntos de tiempo y con al menos el 85 % disuelto del principio activo sobre valor declarado a los diferentes pHs fisiológicos. Las condiciones del medio de disolución (capacidad buffer, pH, fuerza iónica, volumen) deben reflejar la situación *in vivo*, por lo tanto puede considerarse la adición de surfactantes al mismo (para reflejar, por ejemplo, el efecto tensioactivo que las sales biliares presentes en la luz intestinal podrían tener sobre la solubilidad del ingrediente activo). Para los principios activos que pertenecen a esta clase, puede esperarse que los mismos tengan una absorción variable, debido a las numerosas variables de la formulación y variables *in vivo*, las cuales pueden afectar el perfil de disolución. La metodología y medios de disolución que permitan reflejar los procesos que controlan la disolución *in vivo* son de gran importancia en este caso, siempre y cuando se establezcan buenas correlaciones *in vitro* - *in vivo*. Para las drogas pertenecientes a esta clase, una fuerte CIVIV puede establecerse entre los resultados de los ensayos de disolución y la velocidad de absorción *in vivo*. El establecimiento de la CIVIV y la capacidad resultante para discriminar entre formulaciones con diferentes biodisponibilidades dependerá de la eficiencia en el diseño de los Test *in vitro*. Es decir, para los principios activos de esta clase es especialmente importante que la metodología de disolución utilizada sea predictiva de la disolución *in vivo* (biopredictiva).

Clase III /3: Alta Solubilidad – Baja Permeabilidad

Para esta clase de principios activos, la permeabilidad es el paso limitante de la absorción. El perfil de disolución debe estar bien definido, la especificación para la disolución de las drogas de clase 1 / I es aplicable para las formas de dosificación de liberación inmediata en las cuales el ingreso del principio activo al intestino es controlado por la velocidad de vaciamiento gástrico. Para esta clase de principios activos, tanto la velocidad como la extensión de la absorción puede ser altamente variable, pero si la disolución es muy rápida (85 % disuelto del principio activo sobre valor declarado en menos de 15 minutos), la variación sería debido a la variación del tránsito gastrointestinal, contenido *luminal* y permeabilidad de la membrana, más que debido a factores relacionados con la forma de dosificación. En este caso como se

describió anteriormente la absorción (permeabilidad) es la determinante de la velocidad, es muy improbable que exista CIVIV con la velocidad de disolución.

Clase IV /4: Baja Solubilidad – Baja Permeabilidad

Esta clase de principios activos presenta problemas significativos tanto para su liberación como para su absorción por vía oral. El número de principios activos que pertenecen a esta clase depende de los límites precisos utilizados para la clasificación de la solubilidad y permeabilidad, como se verá en la sección siguiente. Las IVIVC son limitadas o no esperadas.

Clase I / 1 Alta Solubilidad Alta Permeabilidad	Clase II / 2 Baja Solubilidad Alta Permeabilidad
Clase III / 3 Alta Solubilidad Baja Permeabilidad	Clase IV / 4 Baja Solubilidad Baja Permeabilidad

Figura 8.4. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS).

Biexenciones y marco regulatorio

Las bioexenciones se implementan por primera vez en el año 2000, cuando la agencia reguladora de medicamentos de los Estados Unidos (FDA, *Food and Drug Administration*) emite el documento *Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System*, en el cual se establecen los requisitos para eximir de estudios de BE *in vivo* a las formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata que contienen principios activos pertenecientes a la Clase 1 del BCS, *siempre que los ingredientes inactivos utilizados en la forma de dosificación no afecten significativamente la absorción del principio activo*.

Con posterioridad, el concepto de bioexención fue adoptado por numerosos países, el nuestro entre ellos (en la Disposición 758 del año 2009 de la *Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, ANMAT*). Existen sutiles pero significativas diferencias en cuanto a los requisitos para solicitar una bioexención entre las diferentes autoridades regulatorias a nivel mundial (por ejemplo, en la definición de qué es un principio

activo de alta solubilidad o alta permeabilidad según distintas agencias regulatorias, definición que determina la pertenencia del fármaco a una u otra clase y por lo tanto, la posibilidad o imposibilidad de solicitar la bioexención). A continuación se describen los requisitos de solubilidad, permeabilidad y disolución adoptados tanto por la OMS como por las principales agencias regulatorias de medicamentos. Se analizan comparativamente las reglamentaciones emitidas por:

- La Organización Mundial de la Salud (OMS), en su Technical Report 937, Annex 7 (2006)
- La Administración de Alimentos y Medicamentos de EE UU (*FDA, Food and Drug Administration*), en la guía Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System (2000)
- La Agencia Europea de Medicamentos (*EMA, European Medicines Agency*), en su documento Guideline on The Investigation of Bioequivalence (2010)
- La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT, Argentina), en la Disposición 758/2009: Criterios de Bioexención de Estudios de Bioequivalencia para medicamentos sólidos orales de liberación inmediata

Métodos recomendados para la determinación de solubilidad, permeabilidad y disolución *in vitro*

Solubilidad

Según la FDA, una droga será considerada altamente soluble cuando la *mayor potencia de dosis* logra solubilizarse en 250 ml (o menos) de medio acuoso en el rango de pH 1 – 7.5. El perfil de solubilidad vs. pH debe incluir los puntos pH = 1; 7.5; pKa; pKa + 1 y pKa - 1, con 3 replicados del dato de solubilidad a cada uno de ellos.

La OMS, por su parte, considera que un principio activo puede ser considerado altamente soluble cuando la *mayor dosis recomendada* (si el principio activo forma parte de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS) o la *mayor potencia de dosis* disponible en el mercado como forma sólida de dosificación oral (si no aparece en la lista antes mencionada) es soluble en 250 ml o menos de medio acuoso en el rango de pH 1.2 – 6.8.

La agencia de medicamentos europea (EMA) establece que un ingrediente activo es altamente soluble si la *mayor dosis única administrada* como formulación de liberación inmediata es completamente soluble en 250 ml de buffer dentro del rango de pH 1 – 6.8. Se debe determinar la solubilidad al menos a tres valores de pH dentro de este rango (preferiblemente a pH 1.2, 4.5 y 6.8) y también a pH = pKa (si $1 < pKa < 6.8$).

En nuestro país, la *dosis más alta* debe ser soluble en 250 ml (o menos) de medio acuoso en el rango de pH 1.2-6.8.

En este punto debe destacarse que la mayor dosis que puede ser administrada (bajo el amparo de los estudios clínicos correspondientes) no siempre se corresponde con la mayor

dosis comercializada, pudiendo ser ocasionalmente ésta menor a aquella. Por otra parte, la mayor dosis comercializada también podría diferir en distintos países.

En todos los casos, el pH de la solución debe ser verificado antes y después de la adición del principio activo al buffer, y los valores de solubilidad a cada pH deben determinarse a 37 ± 1 °C. El método más común para determinar la solubilidad se conoce como método del frasco agitado (o shake – flask), el cual consiste en colocar la droga sólida en el medio a ensayar, todo en un recipiente de vidrio con tapa, en agitación a 37 ± 1 °C durante el tiempo necesario para lograr la saturación.

Permeabilidad

La permeabilidad del principio activo puede ser determinada en sujetos humanos utilizando el método de balance de masa, biodisponibilidad absoluta o perfusión intestinal. Otros métodos recomendados, que no involucran sujetos humanos, incluyen la perfusión intestinal *in vivo* o *in situ* en un modelo animal adecuado (ej. rata), y/o métodos de permeabilidad *in vitro* utilizando tejido intestinal extirpado o monocapas de cultivos de células epiteliales perfectamente caracterizadas (ej. Caco2) utilizando un método validado con principios activos de permeabilidad conocida.

Una vez determinada la permeabilidad, se considera que el principio activo es altamente permeable cuando la extensión de la absorción en humanos es mayor o igual al 85% (OMS, EMA y ANMAT) o 90% (FDA) de la dosis administrada, basada en la determinación del balance de masa o en comparación con una dosis de referencia intravenosa.

La OMS y la EMA, sin embargo, establecen que la absorción es considerada completa (y por lo tanto, la permeabilidad elevada) cuando se demuestra que se produce en una extensión $\geq 85\%$, y se *justifica mediante investigaciones confiables en humanos*. Es importante destacar en este punto que la EMA no acepta estudios alternativos a los estudios en humanos para determinar la permeabilidad: solamente datos de estudios de biodisponibilidad absoluta o balance de masa serían apropiados para definir esta propiedad. Por su parte, la OMS, además de estos métodos, contempla como método alternativo estudios de perfusión intestinal en humanos y como métodos de soporte la perfusión intestinal *in vivo* o *in situ* en modelos animales o permeabilidad *in vitro* en monocapa de células Caco2. Por último, la FDA propone como métodos de referencia el balance de masa, biodisponibilidad absoluta y perfusión intestinal humana *in vivo*, y como métodos alternativos: perfusión intestinal *in vivo* o *in situ* en modelos animales, y estudios de permeabilidad *in vitro* en tejido extirpado o en monocapa celulares.

Disolución

Según FDA, un producto farmacéutico de liberación inmediata es considerado de *rápida disolución* cuando no menos del 85% de la cantidad declarada de la droga se disuelve dentro de los 30 min, utilizando el aparato I USP (canastillo) a 100 rpm (o el aparato II -paleta- a 50 rpm) en un volumen de 900 mL o menos en cada uno de los siguientes medios: HCL 0.1 N o

Fluido Gástrico Simulado USP sin enzimas; buffer pH 4.5 y buffer pH 6.8 o Fluido intestinal Simulado USP sin enzimas.

La EMA, por su parte, no contempla la categoría anterior sino que define otra, denominada de *muy rápida disolución*, para aquellos medicamentos que logran disolver más del 85% de la cantidad declarada del activo en 15 min, bajo las mismas condiciones experimentales.

Finalmente, tanto la OMS como nuestro país consideran dos categorías: medicamentos de *muy rápida disolución*, cuando se disuelve no menos del 85% de la cantidad declarada del principio activo en 15 min, o de *rápida disolución*, lo hace en 30 min, en ambos casos utilizando el aparato paleta a 75 rpm (o canastillo a 100 rpm) y un volumen de 900 ml o menos de los siguientes medios: solución pH 1.2; buffer acetato pH 4.5 y buffer fosfato pH 6.8.

Similitud de los perfiles de disolución

Si bien existen muchos métodos aplicables a la comparación de perfiles de disolución, la metodología actualmente recomendada por la mayoría de las agencias regulatorias consiste en el cálculo del factor de similitud f_2 (Ecuación 3), el cual es un método independiente del modelo (es decir, no hace falta ajustar los datos experimentales de disolución a un modelo o ecuación matemática).

Para poder aplicar el f_2 , deben cumplirse las siguientes condiciones:

- Los perfiles de disolución de los productos a comparar deben realizarse en las mismas condiciones, con iguales tiempos de muestreo;
- Los intervalos de toma de muestra deben ser suficientes para poder caracterizar completamente el perfil de disolución (por ej. 10, 15, 20, 30, 45 y 60 min);
- Debe evaluarse un mínimo de 12 unidades de dosificación de cada producto;
- El coeficiente de variación debe ser < 20% en el primer punto de tiempo incluido en el cálculo, y < 10% en los tiempos subsiguientes;
- Un solo tiempo de muestreo debe ser considerado luego de que el producto comparador alcanzó el 85% de disolución.
- Contemplando las dos condiciones anteriores, debe existir un mínimo de tres tiempos de muestreo (excluido el cero) disponibles para el cálculo.

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=t_1}^{t_n} (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\} \quad (8.2)$$

En la ecuación 8.2, R y T corresponden al porcentaje acumulado de droga disuelta del producto comparador o de referencia y del producto similar o test, respectivamente, a cada intervalo de tiempo, mientras que n representan el número de puntos considerados para el cálculo.

Dos perfiles de disolución se consideran similares si el valor del f_2 entre ellos resulta igual o mayor 50 (el valor máximo posible es 100). Cuando los productos R y T presentan muy rápida disolución (85% de la concentración declarada del pa se disuelve en 15 min), no es necesario realizar la comparación f_2 .

Evaluación de los excipientes

Deberá demostrarse que cada excipiente presente en el producto similar está bien caracterizado y no alteran la motilidad GI u otros procesos capaces de modificar la absorción del principio activo. Esta demostración puede ser documentada con la siguiente información:

- El excipiente está presente en el producto comparador o en numerosos productos farmacéuticos que contienen el mismo ingrediente activo y que ya han sido autorizados para su comercialización.
- El excipiente está presente en el producto test en una cantidad similar al producto comparador, o en una cantidad típicamente utilizada para este tipo de forma de dosificación (consultar en www.fda.gov/cder/iig/iigfaqWEB.htm y/o www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm)

Análisis del riesgo en las bioexenciones

El objetivo del análisis del riesgo de bioinequivalencia, es reducir el mismo a un nivel clínicamente aceptable. Una ecuación que permite el cálculo del riesgo de manera cualitativa es la descrita recientemente por Kubbinga y Cols. (2013).

$$\text{Riesgo} = \text{probabilidad} \times \text{severidad} \quad (8.3)$$

La probabilidad de que un paciente pueda estar expuesto a un producto bioinequivalente está afectada por la incidencia de producir un producto bioinequivalente y la probabilidad de que esto no sea detectado antes de la aprobación del lote.

$$\text{Probabilidad} = \text{probabilidad de la incidencia} \times \text{probabilidad de la detección} \quad (8.4)$$

Incidencia: puede ser alta o baja, y describe la probabilidad de elaborar un producto que realmente sea bioinequivalente con el comparador. Los factores que pueden afectar la incidencia son: solubilidad y permeabilidad del principio activo (por ejemplo, la clase I BCS tiene probabilidad de incidencia baja, mientras que para clase IV la probabilidad de incidencia es alta), similitud de los perfiles de disolución, excipientes y características físicas de la droga, entre otros.

Probabilidad de la detección: es una medida de la capacidad para detectar (y rechazar) el producto bioinequivalente antes de su comercialización. Está asociada con la capacidad de la metodología de disolución *in vitro* para predecir la disolución *in vivo*: a mayor capacidad biopredictiva, mayor probabilidad de detección (mayores exigencias de biopredicción son necesarias para activos de clase II BCS respecto a los de clase I y III).

Combinando las ecuaciones 8.3 y 8.4 resulta:

Riesgo: probabilidad de la incidencia x probabilidad de la detección x severidad (8.5)

La severidad, se refiere al impacto potencial de la exposición del paciente a un producto bioinequivalente. Para disminuir la severidad se deben evitar las bioexenciones de productos conteniendo fármacos de estrecho rango terapéutico y medicamentos de uso crítico.

Por lo tanto, y a partir de lo descrito anteriormente, para disminuir el riesgo a un nivel aceptable deberemos incrementar la probabilidad de detección, disminuir la incidencia y disminuir la severidad. Solamente cuando el riesgo es aceptable, puede solicitarse una bioexención basada en el BCS.

La Tabla 1 a continuación presenta de forma resumida las características de las formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata que actualmente pueden ser consideradas para bioexenciones de acuerdo a las diferentes autoridades regulatorias y/o la OMS. En recientes reuniones vinculadas al tema de bioexenciones se ha informado que la FDA prevé armonizar sus criterios de solubilidad, permeabilidad y disolución a lo descrito en la OMS, extendiendo las bioexenciones a principios activos pertenecientes a la clase 3 BCS. También se prevé que la OMS retirará la extensión a los fármacos pertenecientes a la clase 2 BCS, ácidos débiles.

Condiciones necesarias que deben cumplirse para calificar para las bioexenciones basadas en el BCS

Para solicitar una bioexención basada en el BCS se debe considerar:

- La solubilidad y permeabilidad del principio activo,
- La similitud de los perfiles de disolución entre el producto test y el de referencia en los medios indicados o aceptados por cada Autoridad Regulatoria u OMS de acuerdo a lo descrito anteriormente.
- El riesgo de una incorrecta decisión de bioexención en términos del índice terapéutico y/o las indicaciones clínicas del principio activo
- La existencia de evidencia documentada de problemas de biodisponibilidad o bioinequivalencia relacionados con el principio activo.
- La existencia de evidencia previa que sugiera la posibilidad de que factores de manufactura puedan afectar la BD del principio activo (polimorfismo, excipientes y/o procesos farmacéuticos)

Las diferentes Agencias Regulatorias descritas y la OMS, no permiten la aplicación de las bioexenciones para los fármacos de estrecho margen terapéutico (FEMT). La solubilidad y permeabilidad del principio activo debe evaluarse de acuerdo a lo descrito en el punto anterior.

Tabla 8.1: Resumen de las condiciones para las Bioexenciones basadas en el BCS. Abreviaturas: FCS (fluido gástrico simulado); FIS (fluido intestinal simulado); FA (farmacopea argentina); LI (liberación inmediata); PK (farmacocinética); BA (biodisponibilidad); Pa (principio activo); FEMT (fármacos de estrecho margen terapéutico).

	ANMAT		OMS			EMA		FDA
Formulación								
Pa clase	Clase I/1	Clase III/3	Clase I/1	Clase II/2	Clase III/3	Clase I/1	Clase III/3	Clase I/1
Excipientes (del producto Test y Ref)	Los excipientes que pueden afectar la BA deben ser cualitativamente los mismos	Los excipientes que pueden afectar la BA deben ser cuali y cuantitativamente los mismos	Debe demostrarse que los excipientes están bien caracterizados para su uso en productos conteniendo el pa en cuestión, y que los mismos no generan diferencias con respecto a los procesos que afectan la absorción, o que puedan conducir interacciones que alteran la PK del pa			Los excipientes que pueden afectar la BA deben ser cualitativamente los mismos	Los excipientes que pueden afectar la BA deben ser cuali y cuantitativamente los mismos	Sólo excipientes actualmente aprobados por FDA para formas sólidas orales de LI, no permite grandes cantidades de excipientes
Pa tipo	No para FEMT		No para FEMT ni “medicamentos de uso crítico”			No para FEMT		No para FEMT ni productos de absorción en la cavidad oral
Disolución de la formulación	Muy rápida o rápida disolución	Muy rápida disolución	Rápida disolución	Relación Dosis/Solubilidad \leq 250 mL a pH 6.8, y rápida disolución a pH 6.8	Muy rápida disolución	Muy rápida y rápida disolución	Muy rápida disolución	Rápida disolución
Ensayo de disolución <i>in vitro</i> comparativo								
Medios para ensayo de disolución	Buffer pH 1.2; 4.5 y 6.8 o FIS sin enzimas - FA 7 Ed. Vol. 1		pH 1.2; 4.5 y 6.8			Buffer pH 1.0 1.2; 4.5 FGS y 6.8 o FIS sin surfactantes ni enzimas. Farmacopea Europea.		Buffer pH 1.0 1.2; 4.5 FGS y 6.8 o FIS sin surfactantes ni enzimas
Decisión de equivalencia								
Criterio de aceptación	Similitud según factor f_2 ($50 < f_2 < 100$)		Similitud según factor f_2 u otro método estadístico apropiado que provea el mismo criterio para la aceptación (máxima diferencia entre perfiles 10%)			Similitud según factor f_2 u otro método estadístico apropiado (estadísticamente validado y satisfactoriamente justificado).		Similitud según factor f_2 ($50 < f_2 < 100$)

Algunas limitaciones de los estudios de Bioequivalencia

Si bien los estudios de Bioequivalencia brindan seguridad al paciente en situaciones de sustitución de medicamentos similares, debe señalarse que aún los estudios de Bioequivalencia *in vivo* poseen algunas limitaciones en función de las cuales conviene que el profesional farmacéutico actúe con precaución cuando el producto sustituido es de alto riesgo sanitario. Algunas de las limitaciones aludidas son:

- Se asume el principio de transitividad en relación a los resultados de los estudios de BE. Cada producto similar es comparado con el producto de referencia y luego, si dos productos de fuentes múltiples se comportan de manera similar al de referencia en relación a su biodisponibilidad, se asume que también son bioequivalentes entre sí pese a que no han demostrado realmente tal BE de manera directa.
- En los estudios de BE se compara un único lote del producto test con un único lote del producto de referencia. En rigor de verdad, se demuestra la BE de los lotes comparados y se asume que los laboratorios productores vigilarán que no haya grandes desviaciones inter-lote con respecto a otros lotes de los productos.
- Como se describió, en los estudios de BE *in vivo* participan, frecuentemente, voluntarios sanos. No obstante, en la mayoría de los casos los resultados del estudio se aplicarán a pacientes, es decir, individuos no sanos que podrían comportarse de manera particular en relación a la biodisponibilidad del producto. En otras palabras, la muestra de voluntarios no es necesariamente representativa de la población a la que se aplicarán los resultados y conclusiones del estudio. Algo similar puede decirse en relación a los criterios de inclusión y exclusión de participantes del estudio de BE. Por ejemplo, el producto comparado podría administrarse a pacientes cuya edad se encuentre fuera del rango etario contemplado para los participantes del estudio, tales como pacientes pediátricos o adultos mayores que se excluyen por razones bioéticas o técnicas.
- En los estudios de BE más habituales se compara la biodisponibilidad media de los productos comparados (se construye un intervalo de confianza alrededor de la media geométrica de la razón de los parámetros farmacocinéticos de exposición). Podría ocurrir, sin embargo, que los productos bioequivalentes tomando un criterio de biodisponibilidad media no lo sean si se utilizara un criterio de biodisponibilidad individual.

Por todas estas razones, se aconseja particular precaución cuando se sustituyan productos de alto riesgo sanitario, aún con el aval de un estudio de BE *in vivo*. Idealmente, el paciente debería estar advertido de los potenciales riesgos de la sustitución y el profesional médico informado de la sustitución para acentuar la vigilancia/monitoreo del paciente en los días posteriores al intercambio de medicamentos.

Bibliografía

- Amidon, G. L., Lennernäs, H., Shah, V. P., Crison, J. R. A. (1995). "Theoretical Basis for a Biopharmaceutics Drug Classification: The Correlation of *in Vitro* Drug Product Dissolution and *in Vivo* Bioavailability". *Pharm Res*, 12(3), 413-420.
- Cook, J. A., Davit, B. M., Polli, J. (2010) "Impact of Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers". *Mol Pharm*, 7(5), 1539-1544.
- Emani, J. (2006). "In vitro–In vivo Correlations: From Theory to Applications". *J. Pharm Sci* , 9(2), 31-51.
- Gómez, S. (2013). "Uniformidad de Unidades de Dosificación". Cap. 11. *Análisis Farmacéutico*. En línea. Disponible en:
<sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/32503/Documento_completo.pdf?sequence=3>
- Kubbinga, M., Langguth, P., Barends, D. (2013). "Risk analysis in bioequivalence and biowaiver decisions". *Biopharm Drug Dispos*, 34, (pp. 254-261).
- Yu, L.; Amidon, G. L., Polli, J., Zhao, H., Mehta, M., Conner, D., Shah, V., Lesko, L., Chen, M., Lee, V., Hussain, A. S. (2002). "Biopharmaceutics Classification System: The Scientific Basis for Biowaivers Extensions". *Pharm Res*, 19 (7), 921-925.

Los autores

Alan Talevi

Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas- Facultad de Ciencias Exactas – Universidad Nacional de La Plata (UNLP) (2004). En 2007 obtuvo el título de Doctor de la Facultad de Ciencias Exactas, UNLP. Es Profesor Adjunto de las Cátedras de Biofarmacia y Nuevas Estrategias Aplicadas al Descubrimiento de Fármacos -Facultad de Ciencias Exactas – UNLP, y Profesor del Magister de Plantas Medicinales (Facultad de Ciencias Exactas, UNLP). En 2010 ingresó a la Carrera del Investigador Científico del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Sus contribuciones científicas incluyen unas 40 publicaciones nacionales e internacionales, incluyendo artículos originales, artículos de revisión, libros, capítulos de libro y patentes de invención, mayormente vinculados al desarrollo de nuevos agentes antiepilépticos, nuevos tratamientos para la enfermedad de Chagas y la predicción de propiedades moleculares de interés biofarmacéutico. E-mail: atalevi@biol.unlp.edu.ar.

Pablo Quiroga

Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas- Facultad de Ciencias Exactas – Universidad Nacional de La Plata (UNLP), Experto Universitario en Toxicología y Máster Universitario en Toxicología, Universidad de Sevilla España. Profesor Titular de la Cátedra de Control de Calidad de Medicamentos y Profesor Titular a Cargo de la Cátedra de Toxicología Farmacéutica -Facultad de Ciencias Exactas – UNLP. Docente del Magister de Plantas Medicinales (UNLP) y de la Carrera de Médico Especialista en Medicina de la Industria Farmacéutica- Facultad de Medicina (UBA). Jefe del Departamento de Investigaciones Farmacológicas en Laboratorios Bagó S.A. Miembro de la Comisión Permanente de Farmacopea Argentina. Miembro de la Comisión Específica de la Carrera de Farmacia (CEC), Facultad de Cs. Exactas, UNLP. E-mail: pq@biol.unlp.edu.ar

María Esperanza Ruiz

La Dra. María Esperanza Ruiz obtuvo su título de Farmacéutica y Lic. en Cs. Farmacéuticas en la Universidad Nacional de la Plata, en el año 2006, recibiendo dos premios a la excelencia académica. En el año 2011 completó su doctorado en la misma universidad, donde

actualmente trabaja como investigadora asistente del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), profesora adjunta de la Cátedra de Control de Calidad de Medicamentos y jefe de trabajos prácticos de la Cátedra de Diseño de Experimentos. Sus contribuciones científicas abarcan más de 50 publicaciones, incluyendo artículos de revistas, capítulos de libro y presentaciones a congresos y simposios, la mayoría de ellos relacionados a temáticas biofarmacéuticas. E-mail: eruiz@biol.unlp.edu.ar

Carolina L. Bellera

Farmacéutica y Lic. en Cs. Farmacéuticas - Facultad de Ciencias Exactas - Universidad Nacional de La Plata (UNLP) (2007). En 2014 obtuvo el título de Doctor de la Facultad de Ciencias Exactas, UNLP. Es Jefe de Trabajos Prácticos de la Cátedra de Biofarmacia (Facultad de Ciencias Exactas, UNLP). Obtuvo una beca Posdoctoral del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Ha recibido becas y subsidios de viaje y/o estadía de diversas instituciones nacionales e internacionales, incluidas entre otras, el Ministerio de Ciencia Tecnología e Innovación Productiva (2011), The World Academy of Sciences y Bibliotheca Alexandrina (2012), Universidad Nacional de La Plata (2012, 2013). E-mail: cbellera@biol.unlp.edu.ar.

Andrea V. Enrique

Farmacéutica Facultad de Ciencias Exactas – Universidad Nacional de la Plata (UNLP) (2009). En el año 2010 comenzó sus estudios de postgrado en la Facultad de Ciencias Exactas, UNLP. Es Ayudante Diplomado de la Cátedra de Química Medicinal (Facultad de Ciencias Exactas, UNLP). En 2014 obtuvo una beca de finalización de doctorado del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Ha recibido becas y subsidios de viaje y/o estadía de diversas instituciones nacionales e internacionales. Ha realizado estancias de investigación en el exterior. Sus contribuciones científicas incluyen 7 publicaciones nacionales e internacionales incluyendo artículos de revistas científicas y capítulos de libro y 20 presentaciones a congresos nacionales e internacionales. E-mail: andreaenrique@biol.unlp.edu.ar.

Emilia Alberdi

Obtuvo su título de Farmacéutica en la Universidad Nacional de la Plata, en el año 2011, recibiendo dos premios a la excelencia académica. Desde abril de 2012 a octubre de 2014 se desempeñó en INIFTA -UNLP- como estudiante de doctorado en el área de nanotecnología aplicada al transporte de fármacos. Durante los años 2013 y 2014 se desempeñó como ayudante diplomado en la cátedra de Biofarmacia perteneciente al área de tecnología farmacéutica de la carrera de Farmacia. Participó como integrante de los proyectos de extensión, acreditados por la facultad de Ciencias Exactas -UNLP-: “Magistrales, Laboratorio Social” y “Nanotecnología: los grandes avances de la ciencia ahora vienen en frasco chico”. E-mail: emiliaalberdi@gmail.com.

Procesos biofarmacéuticos : su relación con el diseño de formas farmacéuticas y el éxito de la farmacoterapia / Alan Talevi ... [et al.] ; coordinación general de Alan Talevi ; Quiroga, Pablo ; María E. Ruíz. - 1a ed adaptada. - La Plata : Universidad Nacional de La Plata, 2016.
Libro digital, PDF

Archivo Digital: descarga y online
ISBN 978-950-34-1312-8

1. Farmacia. I. Talevi, Alan II. Talevi, Alan , coord. III. Quiroga, Pablo, , coord. IV. Ruíz, María E., coord.
CDD 615.1

Diseño de tapa: Dirección de Comunicación Visual de la UNLP

Universidad Nacional de La Plata – Editorial de la Universidad de La Plata
47 N.º 380 / La Plata B1900AJP / Buenos Aires, Argentina
+54 221 427 3992 / 427 4898
edulp.editorial@gmail.com
www.editorial.unlp.edu.ar

Edulp integra la Red de Editoriales Universitarias Nacionales (REUN)

Primera edición, 2016
ISBN 978-950-34-1312-8
© 2016 - Edulp

FACULTAD DE
CIENCIAS EXACTAS

e
exactas



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA