

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR  
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA**



**TRABAJO DE GRADUACION**

**“RECOPIACION BIBLIOGRAFICA SOBRE LA  
IMPORTANCIA DE LA BIOFARMACIA DE LOS  
MEDICAMENTOS ADMINISTRADOS POR VIA ORAL**

**PRESENTADO POR:**

**EVELYN IVETTE BELTRAN ALFARO  
JULIO RIGOBERTO SANTOS SALAZAR**

**PARA OPTAR AL TITULO DE:  
LIC. EN QUIMICA Y FARMACIA**



**JUNIO DE 1991**

**SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMERICA.**

T

615.1016

B 453 r

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

Ej. 1

UES BIBLIOTECA CENTRAL



INVENTARIO: 10105006

RECTOR

DR. BENJAMIN LOPEZ GUILLEN

SECRETARIA

DRA. GLORIA GOMEZ DE PEREZ

FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

DECANO

LIC. SALVADOR CASTILLO AREVALO

SECRETARIA

DRA. MARIA GLADYS DE MENA GUERRERO

ASESOR

DOCTORA KELLY ZALDAÑA DE LOPEZ

JURADO CALIFICADOR Y EXAMINADOR

LIC. MARIA ARACELY CUBIAS

LIC. RITA EVELYN ROQUE

LIC. ROXANA MERCEDES BRITO DE GAMEZ

## AGRADECIMIENTO

DOCTORA KELLY ZALDAÑA DE LOPEZ

POR SU INTERES BRINDADO EN EL TRABAJO, DEMOSTRADO EN SU ORIENTACION Y VALIOSA COLABORACION DESINTERESADA, YA - QUE CON SU GRAN APOORTE EN MATERIAL BIBLIOGRAFICO Y RECOMENDACIONES SE PUDO REALIZAR EL PRESENTE TRABAJO.

PARA NOSOTROS MAS QUE UN ASESOR, HA SIDO UNA AMIGA, BRINDANDONOS SU APOYO Y CONFIANZA, PREOCUPANDOSE VERDADERAMENTE POR NOSOTROS.

QUE DIOS LA BENDIGA Y LE SIGA DANDO FORTALEZA PARA FORMAR MAS JUVENTUDES.

## DEDICATORIA

A DIOS TODOPODEROSO : POR SER MI APOYO MORAL, ESPIRITUAL  
Y NO ABANDONARME EN MI CAMINO.

A MIS PADRES : DILIAN ETHEL Y ROBERTO ANTONIO QUE  
CON SU GRAN AMOR, ESFUERZO Y COM-  
PRENSION ME AYUDARON EN TODO.

A MIS HERMANOS : TONI, MARIO, DOUGLAS Y CLAUDITA,  
POR BRINDARME SU CARIÑO Y AMOR, HA  
CIENDOME SENTIR QUE TENIA UNA MANO  
AMIGA Y SINCERA CON QUIEN CONTAR.

A MI SOBRINITA : KELLY ASTRID, POR SU CARIÑO Y SON-  
RISA, ME BRINDO CALOR Y ALEGRIA.

A MIS TIOS : POR SU CARIÑO

## A TODA MI FAMILIA

A MI COMPAÑERO : JULIO RIGOBERTO, POR TRABAJAR CON  
MUCHO AHINCO Y GRAN RESPONSABILIDAD  
EN ESTA TESIS.

A MIS AMIGOS : POR BRINDARME SU ESTIMACION Y CARI-  
ÑO.

A LIC. EVELYN MAZZINI: POR COMPRENDERME Y AYUDARME.

A DRA. MARGARITA DE  
IBARRA : POR SU AYUDA DESINTERESADA.

A MIS COMPAÑEROS, PROFESORES Y TODO EL QUE ME DIO SU APOYO.

EVELYN IVETTE.

## DEDICATORIA

- A DIOS : POR SER MI ROCA Y MI SALVACION
- A LA MEMORIA DE MI MADRE : ANGELA SALAZAR ROMERO, YA QUE -  
SIEMPRE FUE SU IDEAL.
- A MI PADRE : GUADALUPE SANTOS JORDAN, POR SU  
ESFUERZO Y EJEMPLO.
- A MI TIA : CECILIA SALAZAR ROMERO, POR SU  
AMOR Y SUS CUIDADOS SIEMPRE.
- A MI FAMILIA : POR SU COMPRESION Y RESPALDO  
MORAL.
- A LA FAM. BELTRAN ALFARO : POR LA CONFIANZA BRINDADA, SU  
APOYO Y POR HACERME SENTIR PARTE  
DE LA FAMILIA.
- A NOHEMY HERNANDEZ : POR SU SINCERIDAD, AMISTAD DESIN-  
TERESADA Y VALIOSA AYUDA.
- A MIS AMIGOS : POR ESA AMISTAD ESPECIAL Y RES-  
PALDO.

A MIS ALUMNOS : POR SU CARIÑO Y COMPRESION.

A TODOS LOS QUE DE UNA U OTRA FORMA HAN HECHO POSIBLES ESTE TRIUNFO.

JULIO RIGOBERTO.



## INDICE

CAPITULO	PAGINA
INTRODUCCION	i
I. GENERALIDADES DE LA BIOFARMACIA	1
1.- FASE FARMACOCINETICA	2
1.1 GENERALIDADES DE LA ABSORCION	4
1.1.1 Naturaleza de las Membranas Biológicas	4
1.1.2 Tipos de Transporte	5
1.1.3 Absorción	15
1.1.3.1 Factores que influyen en la velocidad de absorción	17
1.1.3.2 Factores farmacéuticos que influyen sobre la absorbabilidad de los principios activos	27
1.1.3.3 La absorción y las principales vías de administración general	28
1.2 DISTRIBUCION	35
1.2.1 Unión a Proteínas plasmáticas	39
1.2.2 Irrigación Tisular	43
1.2.3 Almacenamiento Tisular	44
1.2.4 Intercambio Transplacentario	49
1.2.5 Estudio de modelo Farmacocinético	52,
1.3 ELIMINACION DE LOS MEDICAMENTOS	71

CAPITULO	PAGINA
1.3.1 Biotransformación	73
1.3.1.1 Transformación y sistemas enzimáticos	74
1.3.1.2 Tipos de biotransformación	76
A. Fase I	
A. Fase II	
1.3.2 Eliminación renal	98
1.3.2.1 Filtración glomerular	101
1.3.2.2 Reabsorción tubular	102
1.3.2.3 Secreción tubular	104
1.3.2.4 Datos de excreción urinaria	105
1.3.2.5 Clearance o depuración renal	113
1.3.2.6 Vías menores de eliminación de fármaco	114
2.- FASE BIOFARMACEUTICA	117
2.1 Liberación	121
2.1.1 Importancia de las propiedades de la droga en la formulación, que influyen en la liberación	121
2.1.1.1 Propiedades físico-químicas	122
2.2 Disolución	128
2.2.1 Factores que afectan la velocidad de disolución "In vivo"	133

CAPITULO	PAGINA
2.2.1.1 Factores relacionados con las propiedades físico-químicas de los fármacos	133
2.2.1.2 Factores relacionados con la manufactura del producto	134
2.3 ABSORCION	141
2.4 BIODISPONIBILIDAD O DISPONIBILIDAD BIOLÓGICA	142
2.4.1 Clasificación de Equivalencias	145
2.4.1.1 Equivalencia farmacológica	145
2.4.1.2 Equivalencia química	145
2.4.1.3 Equivalencia farmacéutica	146
2.4.1.4 Equivalencia clínica o Terapéutica	145
2.4.1.5 Equivalencia biológica o bioequivalencia	146
II. ANALISIS DE LA BIOFARMACIA EN LOS MEDICAMENTOS ADMINISTRADOS POR VIA ORAL	152
1.- ELECCION DE LA VIA ORAL	153
2.- CINETICA DE LIBERACION. FACTORES TECNOLOGICOS Y DE FORMULACION	157
2.1 FORMAS FARMACEUTICAS ORALES	159
2.1.1 Formas líquidas	159

CAPITULO	PAGINA
2.1.1.1 Soluciones	159
2.1.1.2 Estado Disperso	161
2.1.1.3 Semilíquidos	164
2.1.2 Forma sólida	166
2.1.2.1 Polvos	167
2.1.2.2 Cápsulas duras	170
2.1.2.3 Microcápsulas	175
2.1.2.4 Comprimidos	176
2.1.2.5 Comprimidos recubiertos	184
 3.- FACTORES FISIOLÓGICOS Y PATOLÓGICOS QUE INFLUYEN SOBRE LA ABSORCIÓN	
3.1 FACTORES FISIOLÓGICOS	195
3.1.1 Solubilidad lipídica y constante de disociación. Teoría de participación de pH	195
3.1.2 Superficie de absorción	198
3.1.3 Edad	199
3.1.4 Rapidez del Tránsito, tiempo de permanencia gástrica	201
3.1.5 Naturaleza de las membranas biológicas	
3.1.6 Tensión superficial	202
3.1.7 Viscosidad	202
3.2 FACTORES PATOLÓGICOS	205
3.2.1 Alteraciones de las funciones secretoras	205

CAPITULO	PAGINA
3.2.1 Problemas de tránsito	206
3.2.2 Problemas de la Absorción	206
4.- MODALIDADES DE ADMINISTRACION	208
5.- FORMAS ORALES CON DISPONIBILIDAD MODIFICADA	212
5.1 Prolongación de la duración de la acción en los medicamentos adminsitrados por vía oral	213
5.2 Ventajas e inconvenientes de las formas de liberación regulada	217
5.3 Breve evaluación para poder determinar una forma farmacéutica oral de liberación regulada	218
5.4 Sistemas difusionales	219
5.5 Ensayos de las formas de liberación re- gulada	222
6.- ENSAYOS "IN VITRO"	224
7.- MODELO DE ESTUDIO BIOFARMACEUTICO	227
III. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	241
BIBLIOGRAFIA	244
GLOSARIO	252

## INTRODUCCION

La Biofarmacia es una disciplina importante, ya que estudia como las características de los componentes de una formulación y los diversos procesos tecnológicos, influyen en la vida de un medicamento dentro del organismo, estableciendo los distintos factores que intervienen en él.

En base a diversas investigaciones bibliográficas se tratará de dar un análisis objetivo sobre la materia, ya que la biofarmacia estudia la disposición de los principios activos desde la administración hasta su eliminación. Para una mayor comprensión de esta disciplina se ha dividido en dos fases, tales como: Fase Farmacocinética y Fase - Biofarmacéutica, aunque en la realidad estas fases se dan simultáneamente.

Con estos estudios se logra establecer los mecanismos así como regular y determinar la velocidad y el tiempo que permanezca el medicamento en el cuerpo.

Tomando en cuenta que, en Biofarmacia se estudian todas las vías por las cuales, los medicamentos pueden ser administrados, se hará énfasis en la vía de administración oral, ya que es una de las más utilizadas, y que presenta numerosas ventajas. Se analizarán los principales factores que intervienen en la efectividad de un medicamento,

tales como: Fisiopatológicos, modalidades de administración, propiedades físico-químicas del principio activo y sus adyuvantes, procesos tecnológicos, etc.

Al establecer los estudios de modelos biofarmacéuticos se facilita la determinación de la biodisponibilidad de un medicamento específico y así comprobar los principios fundamentales de ésta área.

# **CAPITULO I**

## **GENERALIDADES SOBRE LA**

## **BIOFARMACIA**



## 1. Fase Farmacocinética

### 1.1 Generalidades de Absorción.

#### 1.1.1 Naturaleza de las Membranas Biológicas

#### 1.1.2 Tipos de Transporte

#### 1.1.3 Absorción

1.1.3.1 Factores que influyen en la velocidad de absorción

1.1.3.2 Factores Farmacéuticos que influyen sobre la Absorbabilidad de los Principios Activos.

1.1.3.3 La Absorción y las Principales Vías de Administración General.

## 1. FASE FARMACOCINETICA

La farmacocinética es la disciplina que estudia las velocidades de movimiento de una droga o sus metabolitos dentro del organismo, el desarrollo cronológico de los fenómenos que rigen la evolución de los principios activos, y las respuestas biológicas correspondientes.

Esta evolución puede ser definida como el conjunto - cualitativo y cuantitativo de los fenómenos de naturaleza físico-química a los que se encuentra sometido el fármaco bajo la influencia del organismo receptor. Esta fase farmacocinética es uno de los principios esenciales que interviene en la evolución, en el tiempo del principio activo a nivel de la biofase y en la actividad terapéutica - del medicamento.

El análisis matemático de los datos experimentales y la elaboración de modelos son una constante de los estudios farmacocinéticos. Un modelo farmacocinético es un modo de representación esquemática, corrientemente bajo forma matemática o simbólica de la evolución "in vivo" experimentalmente observada como consecuencia de la administración de un medicamento.

Esquemáticamente la evolución en el tiempo de un fármaco puede resumirse en cuatro etapas: Absorción, Distribu

ción, Biotransformación y Excreción, que constituyen el sistema designado clásicamente por las siglas ADBE.

## 1.1 GENERALIDADES DE LA ABSORCION

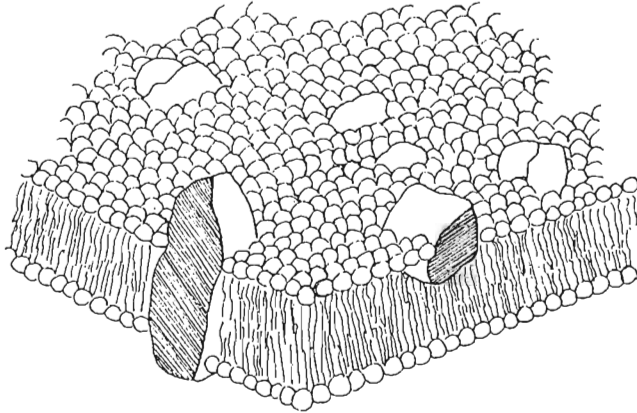
La absorción del principio activo en el organismo se realiza a través de las membranas biológicas, por lo que es importante describir la naturaleza de ellas y los respectivos tipos de transporte involucrados.

### 1.1.1 Naturaleza de las membranas biológicas

Las membranas que atravieza el principio activo para llegar a su lugar de acción en el organismo son aparentemente distintas. Pueden estar constituidas por varias capas celulares (por ejemplo: piel); de una sola capa de células (epitelio intestinal), o ser de tamaño inferior a la célula (membrana que limita a un organelo intercelular). Pero en realidad existe una unidad estructural común a todas las membranas ya sean animales o vegetales. La representación que prevalece en la actualidad es la de un modelo en "mosaico fluido". En donde la matriz de la membrana está constituida por una doble capa lipídica discontinua ajustable, según una disposición ordenada o desordenada, las proteínas globulares, cuyo grupo está situado en la superficie de la membrana, en contacto con el medio acuoso sea intra o extracelular; el grupo no polar está vuelto ha

cia el interior. Los poros aparecen a nivel de los ejes centrales, de las proteínas globulares. El conjunto tiene un espesor de alrededor de  $85^{\circ}$  A.

Estructura en "Mosaico" (Según Singer y Nicholson)(\*)



### 1.1.2 Tipos de transporte

Las sustancias atraviezan las membranas por Transporte Pasivo o por Transporte Activo.

#### 1.1.2.1 Transporte pasivo:

Este tipo de transporte se realiza sin gasto de energía y a favor de un gradiente de concentración, entre estos se tienen: filtración, difusión pasiva y difusión facilitada.

---

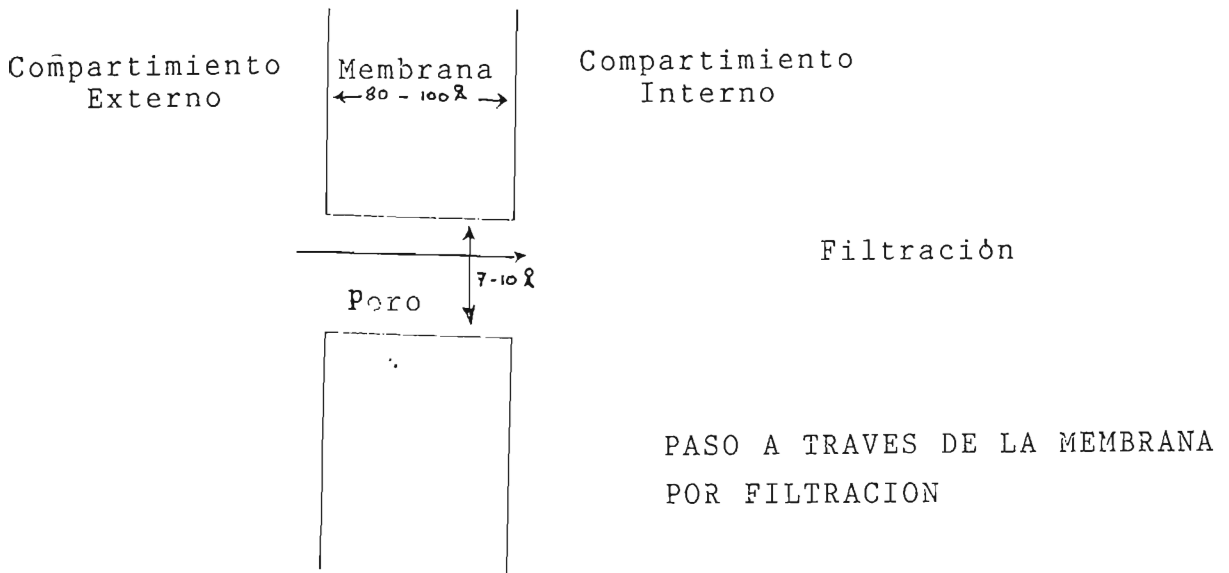
(\*) Goldstein, Avram, Et-Al, Farmacología, 2a. edición, Editorial Limusa, México, 1979.

A. Filtración: denominada por algunos autores "Difusión por convención o por flujo líquido".

"La filtración es un mecanismo pasivo que implica el paso a través de los poros acuosos de la membrana"(\*). La importancia de este mecanismo radica en el paso del agua que se realiza en función de un gradiente de presión hidrostática u osmótica, y en toda sustancia hidrosoluble de tamaño suficientemente pequeño para pasar a través de los canales de la membrana. Los poros son, para la mayoría de las membranas de un tamaño pequeño (4-7°A), dejando pasar solo las moléculas de bajo peso molecular inferior a 150 g/mol si se trata de estructuras esféricas; de 0-400 g/mol si se trata de estructuras lineales. Por el contrario, las células del endotelio vascular tienen poros de tamaño muy superior a 40 A°, permitiendo filtrar compuestos de peso molecular más elevado (ejemplo filtración molecular).

---

(\*) Aiache, J.M. Devissaguet J.ph., Guyot-Hermann A.M., Biofarmacia. Traducción de la 2a. edición, Editorial El Manual Moderno, México, 1983.



Factores que afectan la filtración:

- Tamaño de la molécula. Que tienen un diámetro aproximado de 4-10 Å. Pueden ser atravezados por cualquier sustancia disuelta cuyo tamaño molecular sea inferior a estas dimensiones.
- Forma de las moléculas. La forma de la partícula puede intervenir, si tiene una forma esférica el diámetro debe ser inferior a 10 Å. Si tiene una forma alargada, la molécula tiene menos probabilidad de atravezar la membrana a través de un poro.
- Carga Eléctrica de las Moléculas.

Existe una diferencia de potencial entre ambos lados de la membrana. Las moléculas ionizadas pueden ser repeli

das o atraídas por la membrana. Atravezándola a favor de un gradiente eléctrico.

## B. Difusión pasiva

La difusión pasiva interviene en el paso de las sustancias que se disuelven fácilmente en los constituyentes de la membrana. El paso se realiza según un gradiente - (de concentración o electroquímico), sin ningún gasto de energía hasta llegar a un estado de equilibrio entre los dos medios.

El tiempo necesario para alcanzar el equilibrio en - ambas partes de la membrana se determina según la ley de difusión de Fick.

Velocidad del paso del principio activo a través de la membr

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{K \cdot D}{e} S (C_1 - C_2)$$

K = Coeficiente de reparto membrana biológica/medio acuoso de disolución.

D = Coeficiente de difusión de la molécula del principio activo en la membrana.

S = Superficie de la membrana ofrecida a la disolución.

e = Espesor de la membrana.

$C_1 - C_2$  = Diferencias entre concentraciones a cada lado de la membrana.

Al analizar la ecuación se determina los factores que influyen sobre la difusión pasiva de los fármacos tales como: El espesor de la membrana es inversamente proporcional a la velocidad de difusión. Factor sobre el cual no se puede actuar.

- Proporcional a la superficie de mucosa "S" en contacto con aquella donde se encuentra el principio activo en solución.

Cuando se necesita aumentar la absorción de un principio activo deberá incluirse en una forma farmacéutica que le permita solubilizarse, de manera que la solución formada se ponga en contacto con la mayor superficie posible de la mucosa absorbente.

- Proporcional a  $(C_1 - C_2)$  es decir a la diferencia de concentración a ambos lados de la membrana.

La absorción pasiva conduciría, a un equilibrio y se anularía si el flujo sanguíneo no arrastrara el principio activo a medida que se absorbe; facilitando así, el paso a través de la membrana. Si por una razón cualquiera, fisiológica o patológica la zona donde se encuentra el fármaco



que debe absorberse esta mal vascularizada, la absorción será menos intensa.

- Proporcional a K (coeficiente de reparto) de la sustancia entre la membrana biológica y el medio en que se encuentra disuelta en contacto con la mucosa absorbente.

El principio activo debe tener una marcada liposolubilidad ya que la naturaleza de la membrana es lipídica. Este es un factor principal que permite la difusión pasiva la cual es representada por el coeficiente de reparto, que es igual a:

$$K = \frac{C_l}{C_e} = \frac{\text{Concentración en fase lipídica}}{\text{Concentración en fase acuosa}}$$

Esta relación se obtiene al establecerse el equilibrio de las concentraciones de principio activo entre dos fases no miscibles. Una de naturaleza lipídica y otra acuosa.

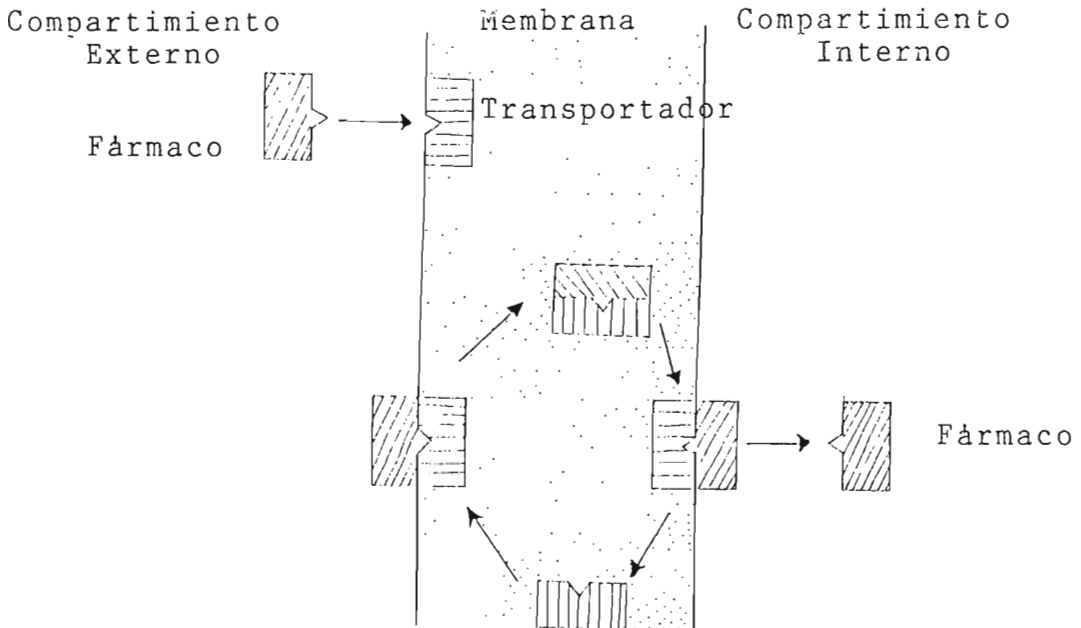
Es necesario que el valor de K sea relativamente elevado pero que el fármaco posea cierta hidrosolubilidad, para poder ser absorbido al otro lado de la membrana y distribuirse en el medio acuoso del organismo.

- "D" (Coeficiente de difusión) es proporcional a la velocidad de paso de la sustancia a través de la membrana.

La velocidad para atravesar la membrana depende de la liposolubilidad y del tamaño molecular del fármaco.

### C. Difusión facilitada

La difusión facilitada es una forma de paso a través de la membrana que necesita un transportador y presenta ciertas características: Saturabilidad, especificidad y - algunas veces competición. El transportador es similar al de un transporte activo pero en este caso, el transporte se realiza en el sentido de un gradiente de concentración y sin ningún gasto de energía; la difusión facilitada, es responsable de la penetración de la glucosa en el interior de los hematíes.



Paso a través de la membrana por transporte facilitado.

### 1.1.2.2 Transporte activo

El transporte activo es una modalidad de paso de las moléculas a través de la membrana, que difiere mucho de la difusión pasiva.

Una de las diferencias es que necesita un transportador. Este transportador es un constituyente de la membrana, tal como una enzima o una sustancia protéica capaz de formar con la molécula, un complejo sobre una de las superficies de la membrana. El complejo atravieza la membrana y la molécula es liberada en el otro lado, mientras que el transportador retorna hacia su lado original. El transporte se hace siempre en un sentido determinado, por ejemplo: a nivel del intestino, se dá de la mucosa hacia la serosa.

El sistema es saturable, puesto que cuando se utilizan todos los transportadores se alcanza su capacidad máxima.

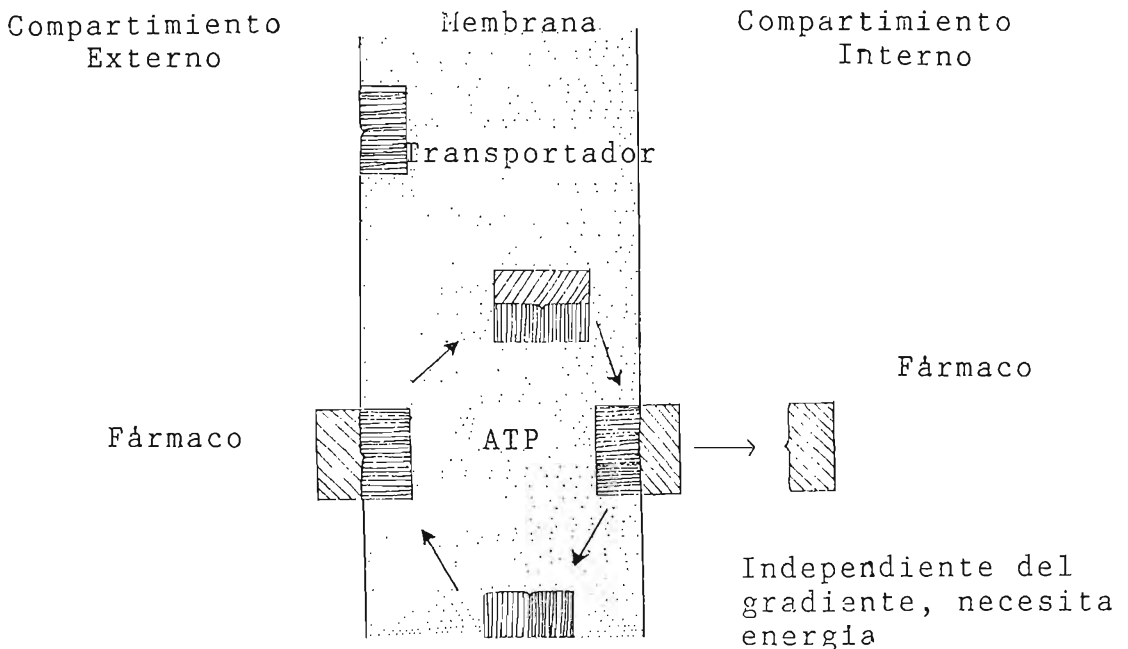
El transportador tiene especificidad por una molécula o un grupo de moléculas, en la cual, se puede dar una competencia entre varias moléculas que posean una afinidad por el mismo transportador y una molécula de mayor afinidad puede inhibir la competencia de una molécula de afinidad menor.

El transporte en ambos lados de la membrana puede establecerse en contra de un gradiente de concentración (o un gradiente electro-químico si se trata de un ión).

Este transporte activo necesita energía que es proporcionada por la hidrólisis del adenosintrifostato (ATP) (bajo la influencia de una ATP asa).

En el transporte activo la velocidad de transporte no depende de la concentración.

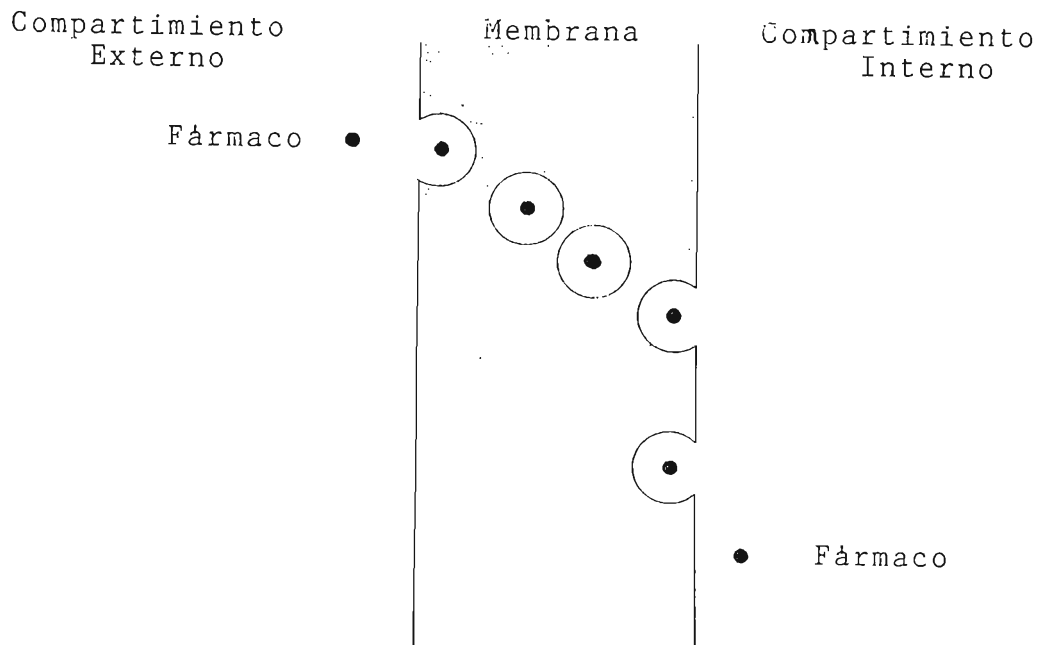
El transporte activo interviene en la reabsorción tubular de la glucosa, la eliminación a partir de los tejidos cerebrales de numerosos ácidos endógenos, la excreción urinaria de la penicilina, etc.



Paso a través de la membrana por transporte activo.

## A. Pinocitosis

La pinocitosis es un proceso que permite el paso de grandes moléculas a través de la membrana, ya que ésta tiene la propiedad de englobar partículas en forma de vesículas que atraviezan la membrana, este mecanismo posee analogía con la fagocitosis de las bacterias por los leucocitos o la exocitosis que es el proceso inverso.



Paso a través de la membrana por pinocitosis.

### 1.1.3 Absorción

"La absorción de un principio activo consiste en el paso de sus moléculas desde el lugar de administración hasta la circulación sanguínea a través de una barrera biológica, esta absorción no puede realizarse sino es por una dispersión molecular del fármaco en el medio biológico del lugar de administración, es decir a partir de una solución acuosa"(\*).

La etapa de absorción constituye el inicio de la fase farmacocinética y el final de la fase biofarmacéutica. La absorción es la verdadera entrada del principio activo en el organismo.

Para que se realice la absorción es necesario que el principio activo se disuelva previamente, excepto en algunos casos, en que la velocidad de absorción depende de su velocidad de disolución en los líquidos del organismo (por ejemplo conducto gastrointestinal) y de la velocidad de difusión de sus moléculas disueltas en estos medios líquidos, hacia las paredes celulares.

Esquema de Absorción según Benet

Principio activo  $\xrightarrow[\text{Difusión}]{\text{Disolución}}$  Absorción

---

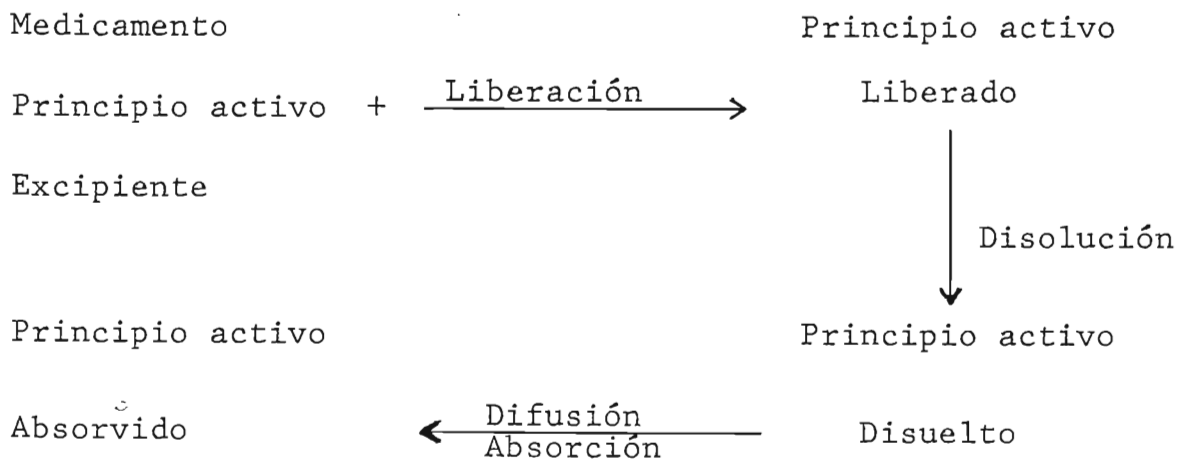
(\*) Cadwallader, Donald E., Biopharmaceutics and Drug Interactions, 2a. Edición, Roche Laboratories, New Jersey, 1974.

Benet estableció el siguiente principio: "Antes de cruzar una membrana biológica el principio activo debe ser solubilizado en los líquidos que bañan la membrana". (\*).

Si las velocidades de disolución y difusión son inferiores a la velocidad de absorción, estas representan las etapas que limitan la absorción.

Si el principio activo está incluido en una forma farmacéutica, deberá en primer lugar ser liberado de ésta antes de disolverse y luego difundirse para ser absorbido.

#### Esquema de absorción de un medicamento



Un principio de la investigación biofarmacéutica establece que la forma farmacéutica debe permitir al principio

(\*) Cadwallader, Donald E., Biopharmaceutics and Drug Interactions, 2a. Edición. Roche Laboratories, New Jersey, 1974.

activo alcanzar su lugar de acción tan rápidamente como sea posible, sin inconvenientes para el enfermo.

En base a lo anterior, se determinan ciertas condiciones que afectan la absorción de un principio activo:

- La velocidad de disolución del principio activo en el medio biológico que rodean las membranas.
- Las características físico-químicas propias del principio activo, capaces de influir en las formas de absorción (PKa, coeficiente de reparto, estabilidad). La "absorbabilidad" es una propiedad del fármaco que determina la facilidad de absorción o la dificultad de este para absorberse. Este término depende específicamente de las características físico-químicas del principio activo.

#### 1.1.3.1 Factores que influyen en la velocidad de absorción.

La velocidad de absorción está en función de la solubilidad y de la velocidad de disolución del principio activo en los medios biológicos y todos los factores que tengan influencia sobre estos parámetros modifican la velocidad de absorción, como son: A) Factores físicos y B) Factores químicos.



## A) Influencia de las modificaciones del estado físico

Al modificar el estado físico, en general lo que se persigue es aumentar la solubilidad, y así acelerar la disolución favoreciendo de esta manera la velocidad de ab-sorción.

### - Estado cristalino o amorfo

Las partículas sólidas se presentan en forma crista-lina o amorfa, los cristales tienen una forma definida se-gún los sistemas cristalográficos y aún después de una -trituración fina las sustancias conservan su red crista-lina.

Los compuestos amorfos no poseen una estructura defi-nida, sino que presentan una irregularidad en las tres dimensiones.

En los estudios biofarmacéuticos es importante cono-cer con precisión la estructura cristalina o amorfa, de -las materias primas a usar, ya que las propiedades físicas de estos dos tipos de sólidos son diferentes y pueden afec-tar tanto la estabilidad química, como la absorción y la actividad farmacológica.

Generalmente las sustancias amorfas son mas solubles que los cristales y esta mayor solubilidad de las formas

amorfos le proporciona una mayor inestabilidad.

La estructura y el tamaño de los cristales del principio activo, tiene importancia en:

- a.) El proceso de fabricación de comprimidos; por ejemplo, la estructura cristalina puede modificar la compresibilidad del principio activo y su poca adherencia.
- b.) Después de la administración parenteral de suspensiones, que tienen principios activos cristalizados, la presencia de aristas agudas o de agujas finas y largas pueden provocar dolores y efectos secundarios indeseables.
- c.) Velocidad de disolución está en función de la superficie y del tamaño de las caras de los cristales, cuanto más regulares son los cristales más reproducibles son las velocidades de disolución y su efecto terapéutico.

Una de las imperfecciones cristalinas que debe considerarse es la tensión creada en la red después de un tratamiento térmico o mecánico. Los cristales deformados tienen un punto de fusión más bajo y una solubilidad más elevada que la sustancia intacta. La trituración y la compresión explican el aumento de la velocidad de disolución y

por lo tanto un aumento de la absorción con respecto a los principios activos no comprimidos.

#### - Influencia del polimorfismo

El polimorfismo se presenta cuando una sustancia cristaliza en distintos sistemas cristalinos en función de la temperatura, presión y condiciones de conservación.

Dos polimorfos de un mismo compuesto difieren físicamente en: puntos de fusión, solubilidad, propiedades ópticas y eléctricas, etc.

Cuando estas estructuras cristalinas se funden o disgregan, conducen a estados líquidos o gaseosos idénticos.

A cualquier temperatura, solo una forma es estable y las formas inestables se denominan "metastables". Estas formas metastables son más solubles (en el agua) y poseen velocidades de disolución y de reacción química mucho mayores que los polimorfos estables.

"Desde el punto de vista tecnológico, los cambios de estas formas metastables pueden introducir problemas en los procesos de fabricación desde la formación de un pastel por crecimiento cristalino hasta la inactivación completa de un principio activo". (\*) Por lo que se obstacu-

(\*) Aiache, J.M. Devissaget J. ph. Guyot - Hermann A.M., Biofarmacia. Traducción de la 2a. edición, editoria el manual moderno, México. 1983.

liza la absorción.

- Influencia del tamaño de las partículas

La velocidad de disolución es directamente proporcional a la superficie efectiva del principio activo en contacto con el disolvente. Es lógico pensar en disminuir el tamaño de las partículas del fármaco para aumentar la superficie de contacto entre éste y el disolvente.

"Esta disminución del tamaño de las partículas tiene como consecuencia un aumento de la velocidad de absorción si ésta está limitada por la disolución". Por consiguiente la reducción del tamaño de las partículas influye sobre la velocidad de disolución y en menor grado sobre la solubilidad del producto, según la ecuación:

$$\log \frac{S}{S_0} = \frac{2 V \gamma}{2.303 Rtr}$$

S = Solubilidad de las partículas micronizadas

S<sub>0</sub> = Solubilidad del producto no micronizado

γ = Tensión superficial

V = Volumen molar

r = Radio Final (cm)

R = Constante de los gases

T = Temperatura absoluta

2.303 = Factor de conversión para logaritmo.

Debe estudiarse cada caso en particular antes de intentar disminuir el tamaño de las partículas de un principio activo.

Es necesario reducir el tamaño de las partículas de un principio activo soluble, para aumentar la velocidad de absorción, pero se pueden presentar problemas de humectación o dereaglomeración de las partículas debida a una trituration mecánica excesiva.

En ocasiones es necesario utilizar partículas voluminosas para disminuir la absorción, cuando se preparan formas de biodisponibilidad retardada en las que la granulación del principio activo condiciona la duración de la acción terapéutica.

Los polvos finos son más sensibles a los agentes externos, por lo que deben tomarse las precauciones debidas para garantizar su conservación.

Estos polvos después de su comprensión pueden perder parcial o totalmente las propiedades terapéuticas y también ciertas características organolépticas tales como: Cambio de color o un incremento del sabor amargo. Los efectos secundarios también pueden manifestarse con mayor intensidad.

## B) Influencia de las modificaciones del estado químico.

Las transformaciones del estado químico, tienen el objeto de modificar las propiedades físicas (la solubilidad y la velocidad de disolución) para evitar incompatibilidades, mejorar el sabor o el olor de los principios activos y así asegurar la estabilidad de el fármaco.

### a.) Formación de Sales

Las sustancias ionizadas son más solubles en agua que las no ionizadas. Si un principio activo es poco ionizado y poco hidrosoluble, se puede transformar en una sal ionizada más hidrosoluble.

La formación de sales es especialmente importante en el caso de fármacos ionizables en el tracto gastrointestinal: la solubilidad se modifica durante el tránsito digestivo, debido a que disminuye la acidez del medio cuando el principio activo pasa del estómago al intestino.

"Los principios activos básicos se disuelven más rápidamente en el estómago que en el intestino, mientras que para los principios activos ácidos ocurre lo contrario".(\*)

---

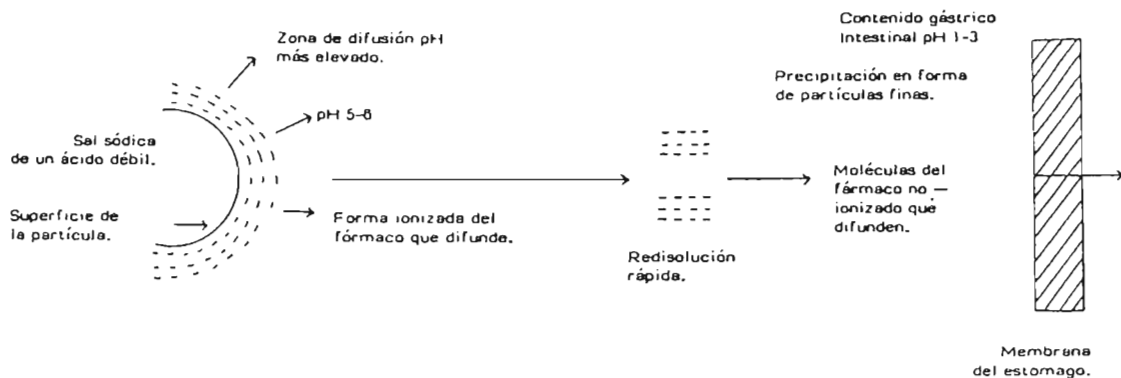
(\*) Gibaldi, Milo ph. D., Introducción a la Biofarmacia, 1a. Edición, Talleres Editoriales Librería General, Impreso en España, 1974.

La formación de sales es el método de elección para aumentar la concentración en el equilibrio, de los ácidos débiles poco solubles en el medio gástrico. Por ejemplo, al utilizar sal de ácido débil, muy soluble en agua, permite alcanzar una mayor velocidad de disolución: La sal actúa como su propio amortiguador y aumenta el ph del medio que lo rodea. Desde las partículas del medicamento difunden rápidamente las moléculas ionizadas hacia el contenido gástrico. (\*) . "Aunque estas moléculas ionizadas precipiten en el jugo gástrico (ácido débil poco soluble en agua), se trata de partículas extremadamente pequeñas, mucho más del tamaño obtenido por micronización y debido a su gran superficie específica, se redisuelven rápidamente. Como la absorción de un ácido débil en medio gástrico es relativamente rápida, no se produce una saturación del medio y se verifica una rápida disolución de las partículas remanentes para recargar el medio". (\*\*).

---

(\*) Gibaldi, Milo ph. D., Introducción a la Biofarmacia, 1a. edición, Talleres Editoriales Librería General, Impreso en España, 1974.

(\*\*) Cadwallader, Donald E., Biopharmaceutics and Drug Interactions, 2a. edition, Roche Laboratories, New Jersey, 1974.



(Representación esquemática de la Absorción gástrica de una sal de ácido débil muy hidrosoluble)

La formación de sales de los fármacos se puede obtener mediante ciertos artificios de la formulación.

En un principio activo ácido débil, a veces se utiliza una sustancia básica como el carbonato mono o disódico mezclado o asociado al fármaco en la forma farmacéutica - para favorecer el establecimiento de la zona micro-ph alcalino, en la capa de difusión alrededor de la partícula de dicho principio activo. De ésto, resulta un aumento de ph alrededor de las partículas del ácido así se facilita su disolución. No todas las sales de un mismo principio activo se absorben de igual manera, hay casos en los que - la formación de sales no produce ninguna variación, lo que demuestra que la cinética de absorción no siempre es pro-

(\*) Cadwallader, Donald E., Biopharmaceutics and Drug Interactions, 2a. edition, Roche Laboratories, New Jersey, 1974.



porcional a la cinética de disolución: "la velocidad de disolución es un factor que influye, pero las características de absorbabilidad propias de un principio activo son las que en realidad determinan su absorción.

Existen casos en los que la administración de una sal disminuye la disolución y también la absorción del fármaco respecto al ácido poco ionizado.

#### b.) Formación de ésteres

La formación de ésteres a partir de ciertos principios activos modifica la solubilidad y la velocidad de disolución; en forma general, lo que se dá es un retardo de la disolución.

- Para evitar una degradación del producto a nivel gástrico: el éster procede como un precursor inactivo por sí mismo en medio gástrico, por su insolubilidad y activado en medio intestinal por hidrólisis, debido a ciertas esterasas, que liberan el principio activo.
- Para retardar o prolongar la acción de algunos fármacos: así modificar el inicio y la duración de la acción.
- Para enmascarar un sabor desagradable.

### 1.1.3.2 Factores farmacéuticos que influyen sobre - la absorbabilidad de los principios activos.

De un principio activo muy pocas veces se administra en estado puro y la mayoría de las veces no se encuentra en solución acuosa. Se presenta en formas farmacéuticas con otras sustancias adyuvantes que determinan ciertos factores que influyen en la absorción, como:

- Lugar de Liberación: Es importante que la liberación y la disolución del fármaco se produzca lo más cerca posible del lugar de absorción. También es conveniente que el principio activo este acorde con el ph del medio y que su pka se encuentre al máximo (o sea en su forma no ionizada) y de esta manera será más liposoluble.
- Interferencia con los excipientes: algunos adyuvantes de una manera general tiene influencia sobre la absorción de los principios activos. Independientemente de su acción sobre la velocidad de disolución los excipientes pueden influir en la absorbabilidad de los principios activos originando una molécula activa más lipófila.

### 1.1.3.3 La absorción y las principales vías de administración general.

"La absorción es el proceso de movimiento de una droga desde el sitio de aplicación hasta un compartimiento extracelular del cuerpo".(\*)

Debe tomarse en cuenta en una forma farmacéutica que el principio activo esté en una forma que favorezca su tránsito a través de la membrana y sea fácilmente soluble, si se trata de una sustancia sólida; por ende la solubilidad es un factor que puede ser afectado por las condiciones locales de ph en el lugar de absorción.

La concentración del principio activo, en lo que corresponde a los mecanismos pasivos de difusión, es un elemento que determina la velocidad de absorción de un medicamento.

La absorción depende de las características anatómicas y fisiológicas del lugar de administración y exclusivamente de su irrigación sanguínea. Este conjunto de características deberán tomarse en cuenta para escoger la vía de administración.

---

(\*) Remington, Farmacia, 17a. edición, Tomo I, Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 1987.

Las drogas pueden ser administradas por diferentes vías: Oral, rectal, sublingual o bucal, parenteral, inhalatoria, tópica, etc.

La elección de la vía depende de la conveniencia y necesidad.

a.) Vía oral

Esta es la vía más conveniente para llegar a la circulación sistémica, siempre que no existan factores que se opongan. La administración oral no siempre permite obtener una concentración plasmática suficientemente alta para ser efectiva. Ciertas drogas se absorben en forma impredecible; ocasionalmente los pacientes pueden tener una alteración de su absorción.

No debe emplearse la vía oral en pacientes con intolerancia gastrointestinal, en aquellos que están en preparación para una anestesia o en los que han sufrido una cirugía gastrointestinal. También está excluida en el coma.

b.) Vía rectal

La administración rectal de los fármacos es otra forma de administración enteral, puesto que la capacidad de absorción en los segmentos terminales del intestino no son despreciables.

Esta vía de administración evita que el principio activo sufra la acción del ph gástrico y de las enzimas digestivas. Sin embargo, parte del principio activo absorbido pasa al medio circulante y en algunos casos puede ser rápidamente inactivado en el hígado. Sólo una parte de la irrigación de esta zona terminal del intestino es directamente vertida en la vena cava, la mayor parte es transportada por las venas hemorroidales superiores hacia la vena porta y el hígado.

Este modo de administración es recomendable cuando la administración oral no es posible y no se quiere recurrir a la vía parenteral, la cual es más segura y más rápida.

c.) Vía sublingual o bucal

Aún cuando la vía oral permite alcanzar concentraciones sanguíneas adecuadas puede resultar muy lenta en situaciones donde se necesita una respuesta rápida, en estos casos se aconseja la terapia parenteral.

Sin embargo, los pacientes con un ataque agudo de angina de pecho pueden alcanzar un alivio rápido mediante la administración de Nitroglicerina por vía sublingual o bucal, evitándose la vía parenteral. La vía sublingual puede ser muy satisfactoria si solo se necesita poca cantidad

de droga en sangre y siempre que los requisitos físico-químicos para la absorción por esta vía se cumplan en la droga y en su dosificación. Solo unas pocas drogas pueden ser administradas con éxito por esta vía.

#### d.) Vías parenterales

"Por definición incluyen todas las rutas con excepción del tracto gastro-intestinal, pero en el uso médico habitual, el término excluye la administración tópica e incluye solo algunas vías hipodérmicas. La administración parenteral incluye las siguientes vías: intravenosa, intraarterial, intramuscular, subcutánea y raquídea para anestesia. Las vías parenterales pueden ser empleadas siempre que las vías enterales estén contraindicadas o sean inadecuadas.

#### - Administración intravenosa e intraarterial.

Este tipo de administración eliminan todo el problema de la absorción ya que el fármaco es introducido directamente en el medio circulante.

Debido a la rapidez con que la droga llega a la circulación pueden presentarse efectos colaterales peligrosas que no se observan en otras vías.

El efecto adverso más importante es la depresión de -

la función cardiovascular que con frecuencia se denomina Shock de droga. Por precaución algunas drogas deben administrarse lentamente para evitar concentraciones plasmáticas tóxicas. Por esta vía se presentan más a menudo respuestas alérgicas agudas graves.

- Administración intramuscular (I.M.)

Es relativamente rápida y esta vía parenteral puede usarse cuando se desee un efecto rápido pero no necesariamente inmediato.

Ciertos preparados inyectables pueden administrarse por la vía I.M. siempre que no se desee una absorción rápida. La absorción en un área intramuscular es más predecible y uniforme que en una subcutánea. El músculo tiene una superficie potencial muy amplia de absorción, pero puede ser alterada si los vasos sanguíneos se encuentran dilatados o contraídos.

Los mecanismos que intervienen en el paso por la membrana para la administración intramuscular son: la difusión pasiva y la difusión facilitada en función de un gradiente de concentración.

Las soluciones acuosas difunden fácilmente en sangre. Por el contrario las soluciones oleosas no son miscibles -

en sangre y forman pequeños depósitos en forma de gotas.

- Administración subcutánea.

La droga se inyecta en el tejido conectivo, justo de bajo de la piel, la absorción es más lenta que por vía intramuscular, pero para muchas drogas puede ser bastante rápida.

Aunque, a menudo la absorción por esta vía no es más rápida que por vía oral. Por lo tanto, si se desea una respuesta relativamente rápida con ciertas drogas la vía subcutánea no da mayores ventajas sobre la vía oral, a menos que por alguna razón la droga no puede administrarse por vía oral.

La menor velocidad de absorción que permite la vía subcutánea, es la razón por la cual se elige y las drogas que se administran por esta vía son aquellas cuya acción se desea durante varias horas para evitar una respuesta muy intensa, muy breve o inyecciones frecuentes, ejemplo: insulina.

e.) Vía tópica

Se usa para administrar una droga que actúe en el punto de aplicación o inmediatamente por debajo de él.



La absorción es muy mínima como para que esta vía pueda usarse en una terapia sistémica.

f.) Vía inhalatoria

Se emplea la inhalación para hacer llegar sustancias gaseosas volátiles a la circulación sistémica, tal es el caso de la mayoría de los anestésicos generales. La absorción de la droga se realiza rápido al llegar al alveolo pulmonar ya que la membrana de los epitelios alveolar y vascular son muy permeables, la circulación sanguínea es abundante y existe una gran superficie de absorción - (90 m<sup>2</sup>).

Sustancias no volátiles en aerosoles pueden ser administrados por inhalación. Esta vía se usa poco para llegar a la circulación sistémica, debido a que los niveles sanguíneos son difíciles de alcanzar.

"La condición crítica para que un aerosol llegue y sea retenido por los alveolos pulmonares es el tamaño de partícula: Las partículas con un diámetro mayor de 1 micra tienden a sedimentar en los bronquiolos o bronquios, mientras que las partículas menores de 0.5 micras no sedimentan y son exhaladas".(\*)

---

(\*) Remington, Farmacia, 17a. edición, Tomo I. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 1987.

## 1.2 Distribución

1.2.1 Unión a Proteínas Plasmáticas

1.2.2 Irrigación Tisular

1.2.3 Almacenamiento Tisular

1.2.4 Intercambio Transplacentario

1.2.5 Estudio de Modelos Farmacocinéticos.

## 1.2 DISTRIBUCION

Desde el momento en que las moléculas del principio activo llegan a la corriente sanguínea, sufren un transporte pasivo hacia todas las regiones del organismo y están en condiciones, al menos en lo que respecta a las moléculas en solución en la fase acuosa ultrafiltrable, de franquear otras barreras constituidas por membranas.

El reparto cualitativo y cuantitativo del fármaco en función de sus propiedades físico-químicas que determinan su actividad y en función del flujo sanguíneo que cruzan las distintas zonas tisulares, constituye la llamada "Distribución".

Esta etapa constituye una característica para un principio activo dado en el seno de un determinado organismo, considerando las debidas delimitaciones.

La distribución puede sufrir diversas influencias relacionadas con:

- a- Las etapas anterior y posterior (absorción y eliminación)
- b- Con la composición bioquímica
- c- Con el estado fisiopatológico del sujeto
- d- Con la competición a nivel molecular con otros fármacos.

A nivel de la etapa de distribución es imposible cual

quier intervención para modificar la actividad terapéutica del principio activo, excepto si actúa con otro fármaco o se modifiquen los procesos citados anteriormente.

La distribución es una etapa poco conocida puesto que su estudio experimental "in vivo", es imposible o muy difícil de realizar directamente. Este hecho tiene mucha importancia puesto que la presencia del principio activo a nivel de la biofase es el factor condicionante de su acción.

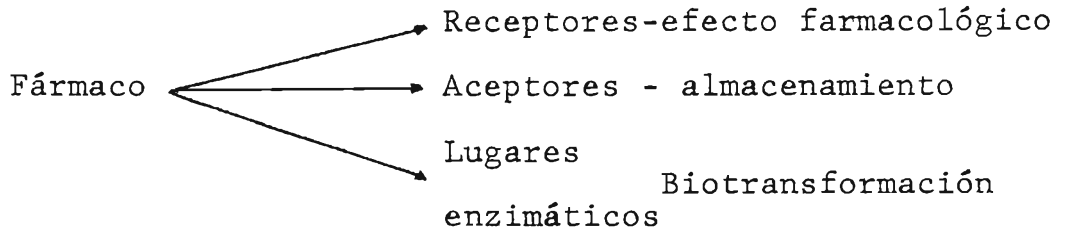
El estudio farmacocinético, a pesar de su carácter simplificado y artificial es sin duda uno de los mejores medios para relacionar las observaciones experimentales realizados a nivel de los fluidos biológicos (sangre, orina), con las cantidades de principio activo presentes en el organismo.

Según Scharker, el principio activo desaparece del medio circulante para fijarse sobre tres tipos de sitios:

- 1) Los receptores: Que son los lugares de acción, la fijación sobre estas unidades es responsable del efecto farmacológico.
- 2) Los aceptores o sitios de almacenamiento lugares pasivos en los cuales la fijación es generalmente reversible.

ble y sin efectos farmacológicos.

- 3) Lugares enzimáticos, desprovistos a sí mismos de efecto farmacológico, pero que aseguran su biotransformación en metabolitos activos o inactivos.



Esquema de Schanker (\*)

El endotelio capilar es la "primera barrera" que se opone a la difusión del fármaco hacia los tejidos aunque no es más que un pequeño obstáculo que franquear fácilmente la mayoría de los principios activos, ionizados o no, debido a la anchura de los poros, los principios activos alcanzan, de esta manera, el líquido intersticial que baña las células (pocos principios activos permanecen en la luz vascular).

Las moléculas hidrosolubles de pequeño tamaño pasan a través de los pocos acuosos. El transporte activo a menu-

(\*) Arache, J.M. Devissaget J. ph. Guyot-Hermann A.M. Biofarmacia. Traducción de la - 2a. edición, Editorial El Manual Moderno, México. 1983.

do importante puede hacerse en contra de un gradiente de concentración, mientras que la difusión pasiva se hará - siempre a favor de un gradiente de concentración en función de la liposolubilidad de la molécula o de su forma - no ionizada, del grado de ionización que depende del pKa de la molécula, y del pH de los medios situados a un lado y a otro de la membrana.

Sin embargo la permeabilidad de la membrana y la aptitud de la molécula a atravesarla no son los únicos factores que afectan la distribución.

Existen distintos elementos que contribuyen a la distribución desigual del fármaco, entre los cuales se tiene:

- La afinidad por ciertas estructuras bioquímicas.
- La vascularización de los tejidos
- Características específicas del fármaco
- Forma de administración

Todos estos factores pueden afectar la difusión de - las moléculas.

### 1.2.1 Unión a proteínas plasmáticas

La unión a las proteínas plasmáticas es capaz de modificar, considerablemente la distribución y por tanto la actividad farmacodinámica y la cinética de eliminación, por

lo que la unión a las proteínas plasmáticas constituye - uno de los factores más importantes en la distribución de los fármacos dentro del organismo. La respuesta farmacológica está generalmente ligada a la concentración de medicamento al estado libre en el plasma. Ya que la fracción que se une a las proteínas para formar complejos no puede atravesar las membranas. Existen medicamentos que se asocian a las proteínas en baja proporción; corresponden en general a sustancias neutras, solubles en agua y no ionizables (urea, alcohol, cafeína), otros en cambio, se unen en proporción cercana al 100%, estas últimas suelen ser sustancias de carácter lipofílico, como ejemplo - pueden citarse algunas sulfas, anticoagulantes, tiopental, etc.

Este tipo de asociación de medicamentos con proteínas plasmáticas se efectúa principalmente con la albúmina, mediante la formación de enlaces reversibles que puedan ser del tipo de fuerzas de Van de Waals.

La fracción de medicamento que se encuentra unida a las proteínas es inactiva farmacológicamente.

Sin embargo puede considerarse como una reserva, ya - que se encuentra en equilibrio en el plasma, con la fracción libre, va liberando fármaco a medida que éste abando-

na el torrente sanguíneo. Además la formación de complejos con albúmina puede significar una disminución de los efectos secundarios del medicamento.

La unión a proteínas modifica la distribución de los fármacos, ya que sólo el medicamento al estado libre puede atravesar la membrana celular; la velocidad de transferencia a los tejidos, que es un proceso de difusión, dependerá de la concentración de fármaco libre. Por otra parte, se produce también una modificación de la eliminación, puesto que el fármaco unido a las proteínas, no filtra en el glomérulo ni experimenta biotransformaciones sino cuando está liberado.

La unión a problemas produce la fracción de fármaco libre que es el único capaz de difundir y distribuirse a los diferentes compartimientos y en consecuencia, la concentración disminuye en el sitio donde se produce la biotransformación.

Estos hechos contribuyen a aumentar la vida media de algunos compuestos yodados que se emplan como agentes radiopacos de diagnóstico que se unen fuertemente a las proteínas plasmáticas y que tienen una vida media del orden de dos años y medio en el hombre.

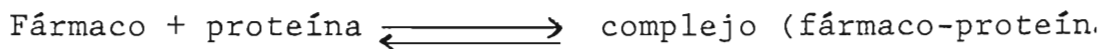
Es importante hacer notar que en pacientes que presenen



tan hipoalbuminemia se les administran medicamentos que se unen en una alta proporción a las proteínas plasmáticas puede ser necesario modificar la dosis.

Otra consecuencia importante de éste fenómeno lo constituye el hecho de que la unión a proteína puede aumentar la solubilidad de un medicamento en el plasma.

La unión de fármaco a proteína es una reacción reversible que puede esquematizarse en la forma siguiente:



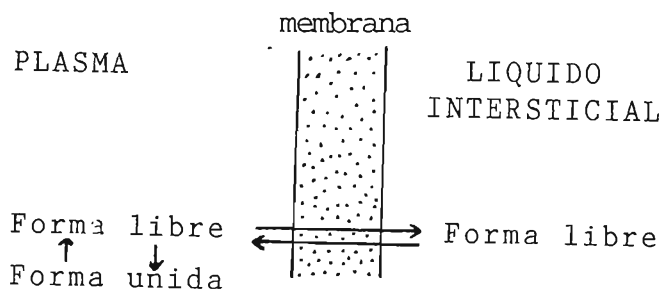
La asociación se expresa en términos de la constante de asociación en equilibrio  $K$ , que puede alcanzar magnitudes del orden de  $10^6$  litros/mol en fármacos que se unen mucho a proteínas.

El establecimiento de un parámetro de la actividad terapéutica de dos medicamentos similares basado en la concentración plasmática puede inducir a errores si no se considera la unión a proteínas plasmáticas.

La unión a proteínas es un fenómeno inespecífico en el sentido que fármacos de estructura similar o que presenta el mismo tipo de afinidad pueden unirse a los mismos sitios y en consecuencia competir por ellos. Este hecho tiene importancia clínica cuando se administra a un paciente,

ya sea en forma simultánea o sucesiva, dos o más medicamentos que compitan por los mismos sitios de unión. El desplazamiento de alguno de ellos produce un aumento de la producción de fármaco libre en la sangre, este efecto sería favorable ya que se puede producir un aumento en la biofase y en consecuencia una intensificación del efecto.

Esquema de equilibrio de la forma libre de una y del otro lado de la membrana



### 1.2.2 Irrigación tisular

De la misma manera que la superficie ofrecida a los intercambios por el lecho capilar y el flujo sanguíneo intervienen en los fenómenos de absorción, estos factores también lo hacen en la difusión del fármaco hacia los tejidos. Existe una estrecha relación entre los niveles tisulares y la importancia de la irrigación; de aquí surge una clasificación quizá un poco esquemática pero que, sin em-

bargo, tiene la ventaja de resaltar la importancia de los parámetros circulatorios en la distribución. El primer grupo comprende los órganos tales como: el corazón, hígado, pulmón, cerebro, riñón y glándulas endocrinas que poseen una gran vascularización. Estos órganos pueden, después de una inyección intravenosa retener 70% del producto administrado. Solamente el hígado, debido a su peso contiene alrededor del 50%.

El segundo grupo puede retener alrededor del 15%: comprende la piel y los músculos esqueléticos.

La médula ósea y el tejido adiposo constituyen el tercer grupo donde se encuentra alrededor del 10% de la dosis inyectada.

Por último, el cuarto grupo comprende el resto de los tejidos: huesos, anexos de la piel, ligamentos, cartílagos, etc., y aparato digestivo donde solo se encuentra un pequeño porcentaje de la dosis administrada.

### 1.2.3 Almacenamiento tisular

La unión a las proteínas plasmáticas constituye una forma de almacenamiento reversible para numerosas moléculas. Ciertos tejidos poseen una capacidad de fijación muy elevada para diversas sustancias y la concentración tisular

pueden alcanzar niveles muy superiores a la concentración plasmática. Distintos mecanismos, disolución, fijación - sobre ciertas estructuras bioquímicas, provocan la formación de estos "almacenes" medicamentosos cuyo equilibrio obedece normalmente a la Ley de Acción de Masas. La liberación de la forma activa a partir de estas reservas explica la persistencia de los efectos mucho tiempo después del final del tratamiento lo que es un inconveniente si se trata de un efecto indeseable.

#### A.- Tejido adiposo

El tejido adiposo es un lugar de almacenamiento cuya importancia varía con los individuos (50% del peso total en los obesos, 10% incluso en los individuos sometidos a ayuno o a restricción de alimento). Las sustancias medicamentosas o no, que tengan un coeficiente de reparto elevado, es decir, que sean muy liposolubles son los más aptos para disolverse en el tejido graso.

Normalmente el tejido graso es un almacenamiento de gran inercia debido a poca vascularización y la lenta liberación, al irse eliminando no tiene incidencias farmacológicas.

Sin embargo, se han constatado accidentes con el DDT: Este pesticida muy liposoluble, puede manifestar su toxi-

cidad por liberación de la forma libre, a lo largo de tratamientos drásticos de adelgazamiento.

#### B.- Hígado y cerebro

El hígado y cerebro pueden acumular cantidades muy - elevadas de principios activos: la afinidad de fijación a las proteínas es tal que algunas veces el proceso es practicamente irreversible.

De esta manera la Quinacrina (antimalárico) se encuentra en el hígado a una concentración varios miles de veces superior a la concentración plasmática por fijación selectiva sobre las nucleoproteínas, de los hepatocitos. Los capilares de sistema nervioso central son de tipo contí-nuo con uniones entre las células endoteliales. Además la mayor parte de la superficie externa de las paredes capilares está cubierta por las prolongaciones de astrocitos que forman una barrera adicional para la difusión acuosa. Sin embargo, la barrera tiene las propiedades generales de una membrana lípida, y es permeable a fármacos liposolubles no ionizados. No hay una barrera notable para la difusión - acuosa entre el líquido cefalorraquídeo y el líquido extracelular del tejido cerebral ya que la membrana que recubre los ventrículos cerebrales, el epéndimo es permeable a - substancias hidrófilas de peso molecular alto.

La concentración de fármaco en los tejidos cerebrales puede ser mucho más alta que en el plasma o líquido cefalorraquídeo por captación hacia los lípidos neuronales o fijación a proteínas de las neuronas. Algunos tipos de neurona probablemente acumulan en forma selectiva fármacos por mecanismos de fijación o captación específicos y en esa forma, se encuentran algunos fármacos psicoactivos en el sistema nervioso central. Por ejemplo la distribución en sangre o cerebro de la clorpromacina es de 1:80 y el 99.8% de la que se encuentra en cerebro está fijada a las células cerebrales.

La concentración de la forma no ionizada de un fármaco liposoluble en el líquido cefalorraquídeo tiende a entrar en equilibrio con lo que hay en el agua del plasma - (excluyendo al fármaco unido a proteínas la rapidez con la que se alcanza el equilibrio es proporcional a la liposolubilidad del fármaco.

"El contenido de proteínas del líquido cefalorraquídeo es insignificante (unos 20 mg/l contra 70 g/L para el plasma), de tal forma que la unión a las proteínas favorece más en el plasma que para el líquido cefalorraquídeo".(\*)

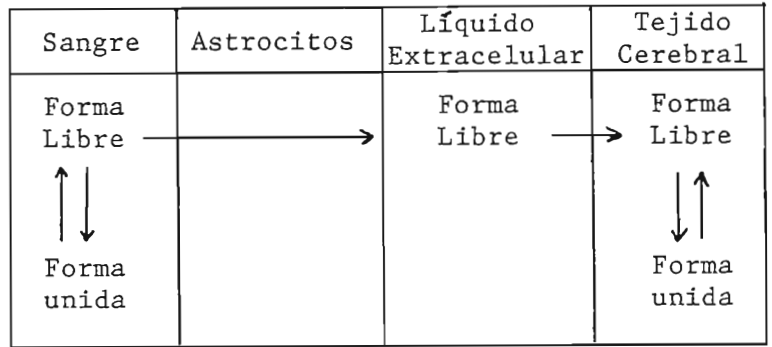
---

(\*) Bowman W.C. y Rand M.J., Farmacología. Bases Bioquímicas y Patológicas. Aplicaciones Clínicas, 2a. Edición, Nueva Editorial Interamericana, México, 1984.

Desde el líquido extracelular, la molécula podrá difundir hacia el tejido nervioso. El reparto intracerebral es homogéneo: Generalmente se encuentran las mayores concentraciones a nivel de la sustancia gris. De las células cerebrales, la molécula podrá volver hacia el plasma por transporte activo o por difusión pasiva, lo que supone que el gradiente de concentración es tal que la concentración cerebral llega a ser superior a la concentración sanguínea.

Desde el líquido cefalorraquídeo, los principios activos, pueden igualmente difundir al plasma lo cual es muy fácil para las moléculas liposolubles, pero más difícil para las sustancias hidrosolubles. Sin embargo los procesos de transporte activo pueden permitir la eliminación rápida de las moléculas hidrosolubles. De esta forma, la liposolubilidad, la poca ionización al pH sanguíneo (puesto que solo la fracción no ionizada es liposoluble), y la poca afinidad por las proteínas plasmáticas condicionan un acceso fácil a los centros nerviosos: Toda molécula para tener efectos centrales deberá responder a estos criterios.

Difusión de un fármaco desde la sangre hacia las células cerebrales.



C.- Riñón.

Los fármacos que son captados activamente por las células tubulares renales y se secretan hacia la orina son captados en concentración alta por el riñón.

#### 1.2.4 Intercambio transplacentario

Las membranas que separan la sangre materna de la fetal no constituyen un obstáculo distinto del de otras membranas biológicas en cuanto a la difusión de principio activo a través de ella como da a entender el término utilizado frecuentemente de "Barrera feto-placentaria". Los intercambios se realizan, tanto para los principios activos como para los materiales nutritivos a través de las vellosidades coriales que comprenden el epitelio trofoblástico, en tejido mesenquimatoso y el endotelio vascular. La permeabilidad de esta membrana placentaria aumenta en el transcurso del embarazo al disminuir su espesor (de 25-2mm) sin que haya nunca contacto entre la sangre materna y fetal



mientras que su superficie aumenta para alcanzar los once  $\text{mts}^2$  al término del embarazo.

A nivel de la placenta se encuentran todas las características que rigen el paso a través de las membranas.

La pinocitosis sólo posee un interés restringido en el paso transplacentario. El transporte activo tiene mayor importancia al final del embarazo y la difusión pasiva es el mecanismo dominante de paso transplacentario durante todo el proceso.

Las moléculas pasaran tanto más libremente a través de la placenta cuanto mayor sea el gradiente de concentración (de la forma libre) y el coeficiente de reparto (liposolubilidad), y cuanto menor sea la ionización. Las moléculas hidrosolubles solo pasarán si son de pequeño tamaño.

El conocimiento de las características físico-químicas de las moléculas tiene una importancia particular para las prescripciones a lo largo del embarazo. Se conoce el riesgo que corre el feto con ciertos fármacos cuya liposolubilidad explica una penetración fetal rápida e importante (antivitamina K, fármacos morfínicos, sulfamidas, etc.). Una vez en la circulación fetal la molécula sigue las mismas reglas de distribución en los tejidos fetales que los

estudiados anteriormente. El equilibrio entre la sangre materna y el tejido fetal no se alcanza antes de un mínimo de 40 minutos (esto explica el hecho de que en el transcurso de una cesarea se puede extraer al niño despierto si se realiza a 1-15 minutos después de la anestesia de la madre).

Algunos tejidos fetales son particularmente vulnerables a la acción de los fármacos: Es el caso del tejido nervioso que no está completamente mielinizado y más permeable que en el adulto.

Debido a su gran irrigación el hígado fetal recibe gran cantidad de fármaco pero su falta de madurez enzimática no permite asegurar la totalidad de las biotransformaciones que se realizan en el organismo materno y en la placenta de la que se conoce su riqueza enzimática. Sin embargo no se sabe a ciencia cierta en que medida contribuye a proteger al feto.

La máxima prudencia es la regla de oro en la prescripción de los medicamentos a la mujer embarazada (o a la mujer susceptible de llegar a serlo), puesto que ni siquiera los estudios más rigurosos del paso transplacentario en el animal permiten de un modo seguro prever las consecuencias en la especie humana.

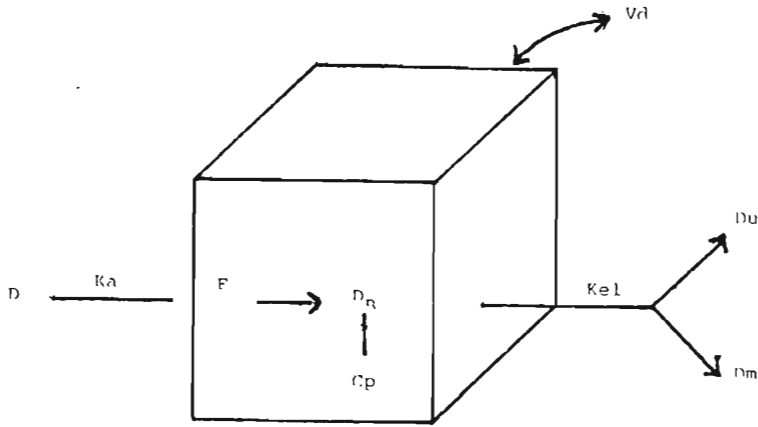
### 1.2.5 Estudio de modelos farmacocinéticos

Para realizar estudios farmacocinéticos los investigadores usan algunos artificios para poder determinar la distribución de un fármaco. El término modelo compartimental es uno de ellos, en el cual se toma el cuerpo humano como un solo compartimiento o como varios compartimientos. Los cuales serán descritos a continuación:

#### A.- Modelo monocompartimental abierto

En este modelo se supone que el cuerpo se comporta como si fuera un único compartimiento, es decir como si no existiera barreras para el movimiento de las drogas dentro de todo el espacio corporal y que la distribución final de equilibrio es alcanzado instantáneamente. El modelo describe en forma adecuada el comportamiento farmacocinético de una droga, si la distribución final de equilibrio fuera alcanzada rápidamente en comparación con las velocidades de absorción y eliminación. El término abierto indica que la entrada y salida (por cada una de las vías de administración y eliminación respectivamente), son unidireccionales y que el único compartimiento (o sea el cuerpo) no está dentro de un espacio confinado y por lo tanto no llega a un equilibrio químico con su ambiente externo.

Diagrama del modelo farmacocinético monocompartimental(\*)



$D$  = Dosis administrada

$D_b$  = Cantidad de droga absorbida

$K_a$  = Constante de velocidad de absorción

$V_d$  = Volumen de distribución =  $\frac{D_b}{C_p}$

$C_p$  = Concentración plasmática

$D_b$  =  $D \times F$

$F$  = Fracción absorbida

$K_{el}$  = Constante de eliminación

$D_u$  = Cantidad de droga excretada en la orina, heces, aire espirado, sudor, leche, etc.

$D_m$  = Cantidad de droga metabolizada

En el diagrama el compartimiento representa el total del cuerpo (excluyendo el lumen del tracto gastrointesti-

(\*) Remington, Farmacia, 17a. edición, Tomo I. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 1987.

nal, urinario, alveolos pulmonares, etc.) que se comunica con el ambiente abierto.  $V_d$  es el volumen de concentración de medicamento en los diferentes tejidos, sangre y otros líquidos del organismo, que en la realidad no ocurre. Algunos medicamentos suelen presentar gran afinidad por determinados tejidos; en cambio no pueden penetrar - otros. Esto hace que la concentración sea desigual en - los distintos tejidos, líquidos y órganos. El volumen - aparente de distribución, no tiene por lo tanto, significado fisiológico en sí mismo ni representa un volumen real. Si un medicamento presenta una baja concentración en la - sangre tendrá un volumen aparente de distribución grande y viceversa. Su valor puede variar entre unos pocos y varios cientos de litros. En general los ácidos débiles presentan volumen de distribución bajos, alrededor de 10 litros; en cambio las bases suelen tener mayor afinidad por los tejidos y su volumen de distribución es mayor.

A  $V_d$  se le considera como  $D_f/C_p$  ( $f$  fracción absorbida,  $D$  es la dosis y  $C_p$  concentración plasmática), también se supone que la concentración es la misma en todo ese volumen pero esto no puede ser determinado a partir de  $C_p$ . (que simplemente promedia todas las entradas y salidas); si el equilibrio de distribución se alcanza rápidamente, - la cinética se percibe a través de las concentraciones sanu

guíneas o urinarias en forma semejante, tanto si su distribución es homogénea como si es heterogénea.

El modelo de un compartimiento se emplea para el tratamiento de datos de concentración de medicamentos en la sangre o plasma y de excreción urinaria en medicamentos - que se distribuyen rápidamente entre la sangre y los tejidos.

a.) Determinación del tiempo de vida media ( $t_{1/2}$ ) en base a un modelo monocompartimental abierto.

El tiempo de vida medio biológica corresponde al tiempo necesario para que la cantidad de medicamentos en el organismo o concentración en la sangre disminuyen a la mitad. Se define también como el tiempo requerido para reducir a la mitad de actividad de la droga inicial después de que - la droga ha sido absorbida y ha alcanzado un considerable nivel de actividad.

La vida media biológica es una propiedad específica - de la droga y no depende de la forma en que la droga puede ser administrada.

Es necesario conocer el tiempo de vida media biológica de un medicamento para determinar la dosis necesaria y obtener un efecto prolongado.

El  $t_{1/2}$  de una droga puede ser considerablemente influenciado por las condiciones de un paciente.

Por ejemplo, un paciente con mal funcionamiento del riñón puede excretar cierta droga más lentamente que un sujeto normal, y aumentar la concentración de droga en sangre y mantener por largo período de tiempo dicha droga.

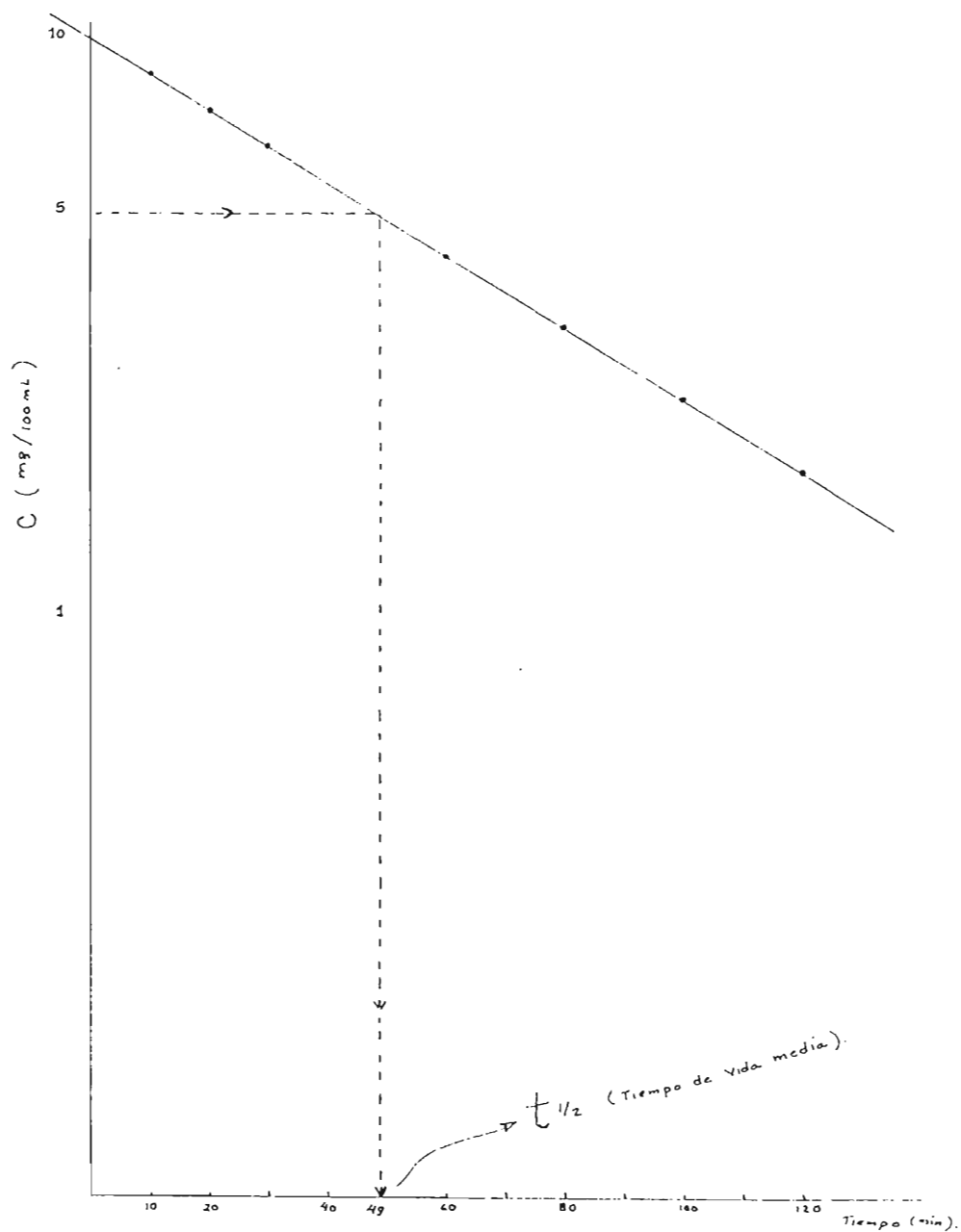
Existen dos formas para determinar la vida medio biológica: -Método gráfico directo y -Método matemático. Ej.

- Método gráfico directo: 90 mg de una droga M es inyectada intravenosamente a un sujeto y las muestras de sangre tomadas a intervalos específicos de tiempo, a cada muestra se analiza su concentración de droga y los datos obtenidos fueron los siguientes:(\*)

Tiempo (min) después de administración I.V. t	Concentración sanguínea (mg/100 ml) c
10	8.6
20	7.5
30	6.5
60	4.2
80	3.2
100	2.4
120	1.8

(\*) Cadwallader, Donald E. Biopharmaceutics and Drug Interactions, 2a. Edición, Roche Laboratories, New Jersey, 1974.

GRAFICO 1. METODO GRAFICO PARA ENCONTRAR  $t_{1/2}$  EN ESCALA SEMILOGARITMICA.



$c$  = concentración sanguínea

$t$  = tiempo en minutos

$t_{1/2}$  = tiempo de vida media



- Método matemático

Cálculo de la fórmula para  $t_{1/2}$

$$t_{1/2} = \frac{2.303}{K} - \log \frac{c}{c/2}$$

$$t_{1/2} = \frac{2.303}{K} \cdot \log 2$$

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{K}$$

Cálculo de la pendiente y constante de eliminación.

P = pendiente

$$P = \frac{\log y_2 - \log y_1}{x_2 - x_1}$$

$$P = \frac{-k}{2.303}$$

$$K = -P \times 2.303$$

Cálculo del problema por el método matemático

$$P = \frac{\log Y_2 - \log y_1}{x_2 - x_1}$$

$$P = \frac{\log 3.2 - \log 8.6}{80 - 10}$$

$$P = \frac{0.429348}{70}$$

$$P = -6.1335 \times 10^{-3}$$

$$K = -P \times 2330$$

$$K = -(-6.1335 \times 10^{-3}) \cdot 2.303$$

$$K = 0.01412 \text{ min}^{-1}$$

Encontrando  $t_{1/2}$

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{k}$$

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{0.01412}$$

$$t_{1/2} = 49.059 \text{ min.}$$

Cálculo del volumen de distribución

$$Vd = \frac{\text{Dosis}}{C_0}$$

Dosis administrada = 90 mg.

$C_0 = (10 \text{ mg}/100 \text{ ml}) = 100 \text{ mg/H}$

(Donde C. es el intercepto de la pendiente en el eje Y).

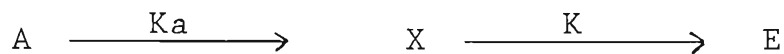
$$Vd = \frac{90 \text{ mg}}{100 \text{ mg/H}}$$

$Vd = 0.9 \text{ Hs.}$  por obtener un valor de volumen de distribución bajo, indica que la concentración de la droga M es alta en sangre.

Determinación de la concentración plasmática después de la administración de un medicamento por la vía oral.

Tomando como base el modelo monocompartmental abierto.

La absorción de muchos medicamentos desde el tubo gastrointestinal se produce de acuerdo a la primera Ley de Fick, y sigue una cinética de primer orden. Considerando al organismo como un solo compartimiento abierto, puede representarse en forma esquemática de la manera siguiente:



En este modelo, la constante de velocidad de absorción  $K_a$ , y la de eliminación  $K$  son constantes de primer orden.  $A$ , representa la cantidad de medicamento en el tubo gastrointestinal,  $X$ , la existente en el organismo y  $E$  la excretada.

La variación de la cantidad de droga en el organismo respecto al tiempo, queda definida por:

$$\frac{dx}{dt} = K_a A - KX \quad (1)$$

Resolviendo la ecuación (1) se obtiene:

$$X = \frac{K_a A^0}{K_a - K} (e^{-Kt} - e^{-K_a t}) \quad (2)$$

En la que  $A^{\circ}$  corresponde a la cantidad de medicamento existente en el tubo gastrointestinal a tiempo cero, es decir a la dosis administrada. Si se toma en cuenta que en muchas ocasiones la absorción no es total, resulta más conveniente reemplazar  $A^{\circ}$ , por la fracción de la dosis que se absorbe,  $FD$ .

Al dividir por el volumen de distribución se obtiene la ecuación para la concentración de medicamento en la sangre.

$$C = \frac{K_a}{K_a - K} \cdot \frac{FD}{V_d} (e^{-Kt} - e^{-K_a t}) \quad (3)$$

La ecuación (3) tiene dos términos exponenciales. Si se lleva a un gráfico logarítmico la concentración,  $c$ , versus el tiempo  $t$ , se obtiene una curva como la que se esquematiza en la Fig. 2. El segmento POQ señalado en el gráfico, corresponde a una combinación de los procesos de absorción y eliminación. Por lo general, la absorción es considerablemente más rápida que la eliminación. Cuando la absorción cesa, el gráfico se hace lineal, después del punto Q en la Fig. 2 lo que significa que existe solo un término exponencial, el que está asociado con la eliminación. De manera que la ecuación que describe esta fase queda:

$$C_{p.a} = \frac{K_a}{K_a - K} \cdot \frac{FD}{V_d} e^{-Kt} \quad (4)$$

En la que  $C_{p.a}$  es la concentración en la fase post-absorción.

Expresada en logaritmo se tiene:

$$\log C_{p.a} = \log \left( \frac{K_a}{K_a - K} \cdot \frac{FD}{V_d} \right) - \frac{K}{2.303} t$$

La pendiente de la recta de esta fase del gráfico se milogarítmico será  $-k/2.303$  y el intercepto corresponderá a:

$$\frac{K_a}{K_a - K} \cdot \frac{FD}{V_d} \quad (\text{fig. 2})$$

Aplicación del método de los residuos

Con datos de concentración sanguínea versus tiempo obtenido luego de la administración de una dosis oral. (\*)

---

(\*) Helman, José Farmacotecnia Teórica y Práctica, pág. 2489 1a. edición, Tomo VIII, Compañía Editorial Continental, México, Julio 1981.

## Modelo monocompartimental

t (h)	c (mog/ml)	C estrapolada (Mog/ml)	C residual (mog/ml)
0.25	10	38.0	28.0
0.50	16.5	36.0	20.0
0.75	20.7	35.0	14.3
1.00	23.5	33.5	10.0
1.50	25.7	30.8	5.1
2.0	25.4	28.0	2.6
3.0	24.0		
4.0	20.0		
6.0	14.0		

## Cálculo de K eliminación

$$P = \frac{\log y_2 - \log Y_1}{x_2 - x_1}$$

$$P = \frac{\log 14 - \log 20}{6 - 4}$$

$$P = 0.0774$$

$$P = k/2.303$$

$$K = 0.0774 \times 2.303$$

$$K = 0.17836 \text{ h}^{-1}$$

Cálculo de Ka (constante de absorción)

$$P = \frac{-Ka}{2.303}$$

$$P = \frac{\log 2.6 - \log 5.1}{2 - 1.5}$$

$$P = 0.58519$$

$$Ka = -P \times 2.303$$

$$Ka = -(-0.58519 \times 2.303)$$

$$Ka = 1.3477 \text{ h}^{-1}$$

$$\text{Intercepto} = \frac{ka}{ka-k} \cdot \frac{FD}{Vd} = 40$$

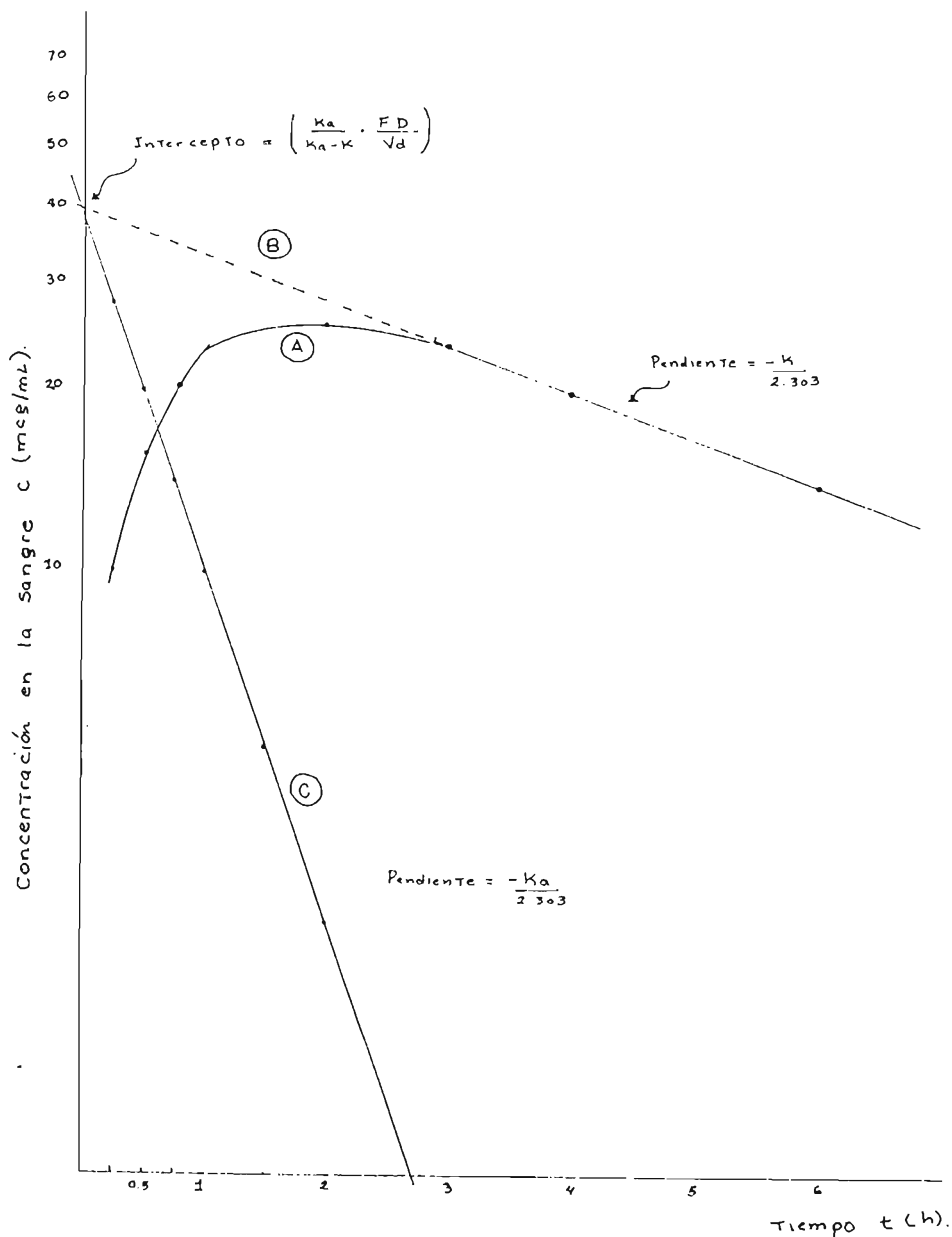
$$\text{Log } C_{pa} = \log \frac{ka}{ka-k} \cdot \frac{FD}{Vd} - \frac{K}{2.303} t$$

$$\text{Log } C_{pa} = \log 40 - \frac{0.17836}{2.303} \text{ h}^{-1} \times 1.5 \text{ h/}$$

$$\text{Log } C_{pa} = 1.4858$$

$$C_{pa} = 30.61 \text{ mcg/ml}$$

GRAFICO 2. GRAFICO DEL METODO DE LOS RESIDUOS PARA LA OBTENCION DE LA CONSTANTE DE LA VELOCIDAD DE ABSORCION  $K_a$ , A PARTIR DE UNA CURVA CONCENTRACION SANGUINEA VERSUS TIEMPO DE UN MEDICAMENTO ADMINISTRADO POR VIA ORAL.



- A: Concentración sanguínea del medicamento
- B: Extrapolación de la curva de post-absorción
- C: Residuos



## B.- Modelo abierto de dos compartimientos

Este modelo se utiliza cuando los medicamentos administrados tienen una fase de distribución muy lenta. Para comprender mejor se procederá a explicar el sistema:

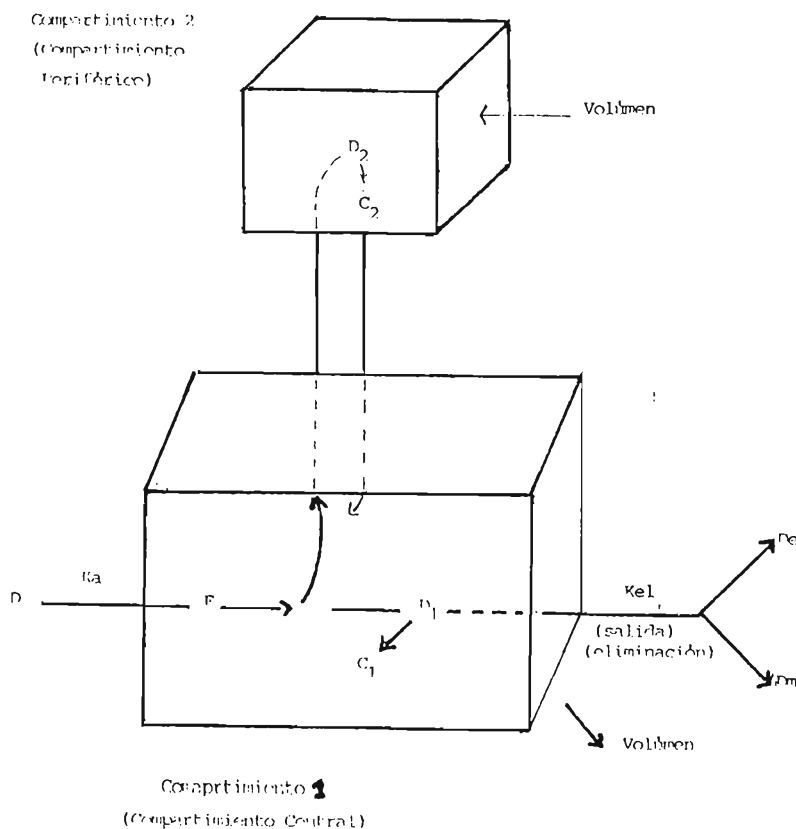
### Descripción del modelo

En el modelo abierto de dos compartimientos se considera que el cuerpo comprende dos compartimientos en equilibrio dinámico. El compartimiento en el cual la droga es absorbida directamente y del cual es eliminada se denomina compartimiento 1 ó compartimiento central.

La sangre es una parte de este compartimiento es el medio de transporte y distribución y es el medio del cual se toman muestras para análisis químicos y farmacocinéticos. En consecuencia el compartimiento 1 es llamado en ocasiones compartimiento sanguíneo o plasmático aún cuando a veces - los eritrocitos y proteínas plasmáticas pueden comportarse cinéticamente como si formaran parte del compartimiento 2. En el modelo sencillo de dos compartimientos el segundo es cerrado y se comunica con el ambiente solo a través del compartimiento central, siendo aparentemente periférico a las acciones de absorción y eliminación; a consecuencia se le denomina compartimiento periférico. En ocasiones se le llama en forma errónea compartimiento tisular ya que usualmen-

te algunos tejidos o ciertos tipos celulares dentro de tejidos periféricos pueden pertenecer por su cinética al compartimiento 1. Es importante reiterar que los compartimientos son aparentes y están definidos por el comportamiento cinético de la droga en el organismo y no son necesariamente entidades anatómicamente identificables.

DIAGRAMA DE UN MODELO FARMACOCINETICO ABIERTO  
DE DOS COMPARTIMIENTOS (\*)



(\*) Remington, Farmacia, 17a. edición, Tomo I. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 1987.

D = Dosis administrada

Ka = Constante de velocidad de absorción, primer grado en el compartimiento 1.

D1 = Cantidad de droga en el compartimiento 1

D2 = Cantidad de droga en el compartimiento 2

C1 y C2 = Son las concentraciones respectivas del compartimiento 1 y 2.

Kel = Constante de eliminación de 1er. orden

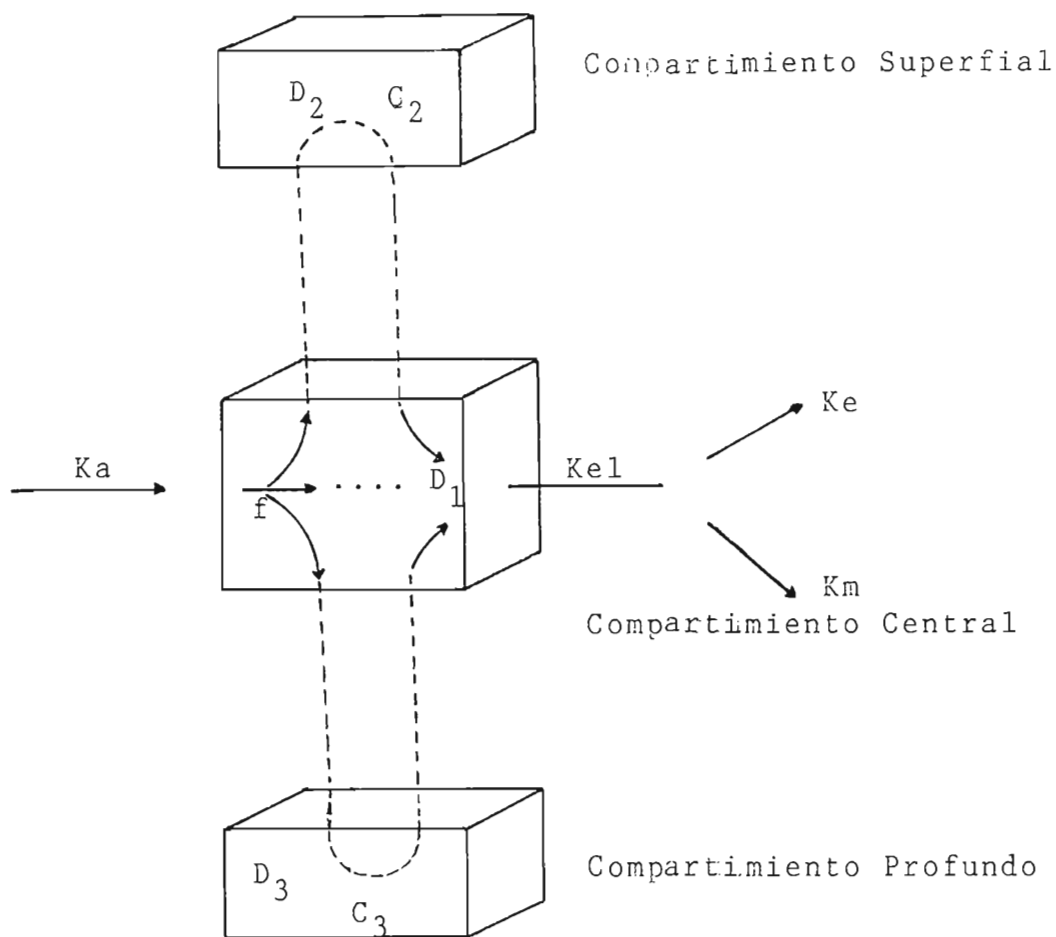
De = Cantidad de droga excretada en la orina, heces, - aire espirado, sudor, leche, etc.

Dm = Cantidad de droga metabolizada.

#### C.- Modelo de tres compartimientos

El más común es el que un compartimiento central se comunica con dos periféricos (que no están interconectados). Uno denominado compartimiento superficial y el otro compartimiento profundo. La distribución en el primero es más rápido que en el segundo.

DIAGRAMA GENERAL DE UN MODELO FARMACOCINETICO  
DE TRES COMPARTIMIENTOS



El esquema plantea un modelo de tres compartimientos en el cual se establece que un fármaco llega a compartimiento central del cual se distribuye a los compartimientos superficial y profundo, de estos al central para continuar el proceso de eliminación del organismo.

Muchas drogas cuya cinética se describe como de uno o dos en realidad presentan una cinética de mayor complejidad. No existe ninguna droga que posea una verdadera cinética de un compartimiento, ya que la distribución nunca es instantánea.

Con cualquier droga las muestras tomadas dentro del primer minuto hasta la media hora mostrarán una o más fases de distribución.

Los estudios de modelos compartimentales han avanzado mucho en los últimos años. Actualmente también se realizan estudios microcompartimentales en los cuales se toman ciertas áreas específicas (como una porción de la membrana u organelos en particular como la mitocondria). Por tanto se puede determinar con mayor precisión el movimiento de las moléculas de un fármaco a través de los sistemas de distribución y poder detectar con mayor seguridad los factores que pueden intervenir en el medio circulante tanto físico-patológicos como físico-químicos(\*)

---

(\*) Herrera Carranza J. Alonso Díaz R. "Aspectos Farmacocinéticos y Farmacéuticos de la Cernitina". Vol. 3 No. 2/1989. Pharmaklinik, Alpe. Editores. Madrid 1989.

### 1.3 ELIMINACION DE LOS MEDICAMENTOS.

#### 1.3.1 Biotransformación.

1.3.1.1 Transformaciones y sistemas enzimáticos.

1.3.1.1 Tipos de biotransformación.

A. Fase I

B. Fase II

### 1.3 ELIMINACION DE LOS MEDICAMENTOS .

La absorción y la difusión en el organismo permiten al fármaco llegar a sus lugares de fijación, pero simultáneamente intervienen procesos de eliminación que es el último destino del fármaco en el organismo. Al igual que las fases de absorción y de distribución, la fase de eliminación contribuye a determinar su actividad y la toxicidad.

Las leyes generales del paso a través de las membranas se aplican igualmente para la eliminación. Únicamente que estos intercambios se realizan en sentido contrario a los de la absorción y de la distribución, se realizan desde los tejidos hacia la sangre y desde esta al medio exterior. Las moléculas medicamentosas se eliminan inalterados o después de haber sufrido una biotransformación. Las moléculas más hidrosolubles son generalmente eliminadas como tales; por el contrario las sustancias liposolubles son a menudo transformadas en compuestos menos liposolubles, estos metabolitos son más fácilmente eliminados por el riñón, que es la principal vía de excreción de los fármacos; los fenómenos pasivos de difusión a través de la membrana tienen mucha importancia en los procesos de eliminación, sea cual sea la vía de excreción, así mismo el gradiente de concentración tiene un papel determinante.

La excreción y la biotransformación no pueden ser disociados en lo que se refiere en la evolución "in vivo" de un fármaco; puesto que constituyen dos componentes de un mismo proceso. La eliminación es un proceso dinámico en el que la cinética es una característica del principio activo y del organismo, en unas circunstancias dadas, pero también depende de las etapas precedentes.

### 1.3.1 Biotransformación.

La biotransformación corresponde al proceso de con-versión de un medicamento en el organismo en una entidad diferente, por lo general conduce a la inactivación del fármaco. Sin embargo, en algunas ocasiones la biotransformación convierte una sustancia inactiva en otra capaz de ejercer un efecto farmacológico o un efecto tóxico.

También se puede considerar a la biotransformación - como una vía de eliminación química y su cinética se adi-ciona a la de excreción para constituir la cinética global de eliminación.

La formación de un metabolito, conduce en general, a un derivado más polar que la molécula que la origina. Esta modificación de las propiedades físico-químicas está - asociada, en general, a una aceleración de los fenómenos - de excreción, pero también puede estar asociada a una dis-



tribución cuantitativa del metabolito, incluso distinta de la del principio activo, teniendo como consecuencia si este metabolito es un mediador farmacológico, una manifestación de efectos favorables o desfavorables pero a menudo más intensos.

La biotransformación tiene lugar principalmente en el hígado, aunque el riñón, el músculo esquelético, el intestino y aún el plasma pueden ser sitios importantes de ataque enzimático para ciertas drogas. Dado que el plasma carece de las enzimas y estructuras requeridas para el transporte de electrones, las biotransformaciones en el plasma son generalmente hidrolíticas.

#### 1.3.1.1 Transformaciones y sistemas enzimáticos.

Las moléculas hidrosolubles se excretan en general inalteradas o sin modificación notable de su estructura, conjugada con diversos substratos. Pero gran cantidad de compuestos orgánicos, entre los que se encuentran la mayoría de los fármacos, son liposolubles y tienden a ser retenidos por los lípidos tisulares.

Estos desprovistos del carácter polar e hidrófilo necesario para su eliminación renal, por lo tanto deben sufrir modificaciones para adquirir su forma de excreción definitiva. Los mecanismos que gobiernan a estas transformaciones

maciones son de naturaleza enzimática. Los sistemas enzimáticos implicados son muy variados, pudiendo realizar una gama muy amplia de reacciones metabólicas. Se encuentran en numerosos tejidos: Especialmente el hígado, el cual por la diversidad y calidad de sus funciones juega un papel primordial en las biotransformaciones. Estos sistemas enzimáticos están localizados en la fracción soluble de los tejidos, en las mitocondrias y sobre todo en los microsomas.

Distintas de las enzimas del metabolismo intermedio, las enzimas microsomales no presentan especificidad propia, son capaces de adaptarse a las estructuras moleculares exógenas más diversas y transformar todo substrato que se fije sobre ellas.

Las enzimas están sometidas a fenómenos de inducción o inhibición. La producción de citocromo P-450, el cual es un término genérico que incluye por lo menos seis y probablemente más enzimas diferentes; las cuales son estimuladas por numerosos factores exógenos y en particular por los fármacos que ellos transforman y al mismo tiempo aumenta su actividad enzimática.

La actividad del sistema microsómico es afectada por otros factores además de la presencia de drogas. Entre -

los que han sido identificados se cuentan la edad, sexo, estado nutricional, condiciones patológicas, temperatura corporal y características genéticas. En particular la edad ha recibido una atención especial. Los lactantes poseen un sistema microsómico poco desarrollado, lo que explica las bajas dosis requeridas de ciertos fármacos y la gran toxicidad de otros.

La actividad y selectividad del sistema microsomal varía de una especie a otra, de modo que es necesario ser muy prudente al extrapolar al hombre los resultados de experimentos realizados con animales de laboratorio.

#### 1.3.1.2 Tipos de biotransformación.

Las biotransformaciones pueden ser:

- Degradativas, cuando la molécula de droga es reducida a estructuras más pequeñas.
- Sintéticas, cuando uno o más átomos o grupos se agregan a la molécula.

Muy pocas drogas son degradadas completamente, sin embargo es más útil categorizar las biotransformaciones como "metabólicas" no conjugativas y conjugativas. Las primeras se denominan fase I y las segundas Fase II.

En la fase I puede perderse la actividad farmacodinámica pero también puede generarse intermediarios activos y químicamente reactivos.

La polaridad de la molécula podría ser suficientemente aumentada, como para incrementar la excreción en forma marcada.

En la fase II los metabolitos provenientes de la fase I pueden ser conjugados y a veces, la droga original es conjugada, pasando por alto la fase I. La fase II genera metabolitos de alta polaridad que son excretados rápidamente.

A.- La fase I comprende: oxidación, reducción e hidrólisis, y

B.- La fase II: la conjugación.

A.- Fase I

a.) Oxidación:

Entre los mecanismos de transformación de los fármacos, la oxidación es una de las más frecuentes e importantes tanto cualitativas como cuantitativas. Afecta a muchas moléculas, según procesos particulares a cada tipo de estructura química: hidroxilación de los grupos alquilo, arilo y heterocíclicos, oxidación de los alcoholes y de -

los aldehidos, formación de N-oxidos y sulfóxidos, desaminación oxidativa, etc.

Estas diversas reacciones son catalizadas por sistemas enzimáticos localizados en los microsomas de las células, en las fracciones mitocondriales o solubles de los tejidos homogenizados y en la sangre.

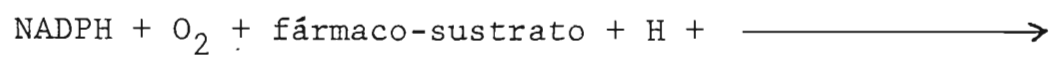
Más frecuentemente, las oxidaciones se realizan por incorporación simple de uno o varios átomos de oxígeno en la molécula medicamentosa; algunas veces las oxidaciones provocan la apertura de un ciclo o rompimiento de una molécula.

Una sustancia puede ser transformada en varios metabolitos, oxidados en distintos sitios, por oxidaciones sucesivas.

El sistema enzimático microsómico se encuentra en todos los mamíferos y en numerosos órganos: hígado, riñón, pulmón, mucosa intestinal, bazo, glándulas suprarrenales, gónadas, placenta, piel.

La reacción de oxidación que conduce a la formación de un metabolito oxidado más polar que la molécula inicial y a la producción de una molécula de agua, hace intervenir el oxígeno molecular y un donador de hidrógeno NADPH (nico

tinamida adenin dinucleotido fosfato reducido). Ejemplo:



Hidroxiación de los Hidrocarburos alifáticos

Hidroxiación de Hidrocarburos Aromático Epoxidación

A nivel de un Atomo de carbono

A nivel de un Atomo de nitrógeno

A nivel de un atomo de azufre

Desulfuración

Oxidación microsómica sin la ruptura de la molécula

Oxidación de alcoholes

Oxidación no microsómica sin ruptura de la molécula

Desaminación oxidante (O-amino-oxidación)

Desalquilación

Oxidación Micros'omica con ruptura de la molécula

O. desalquilación

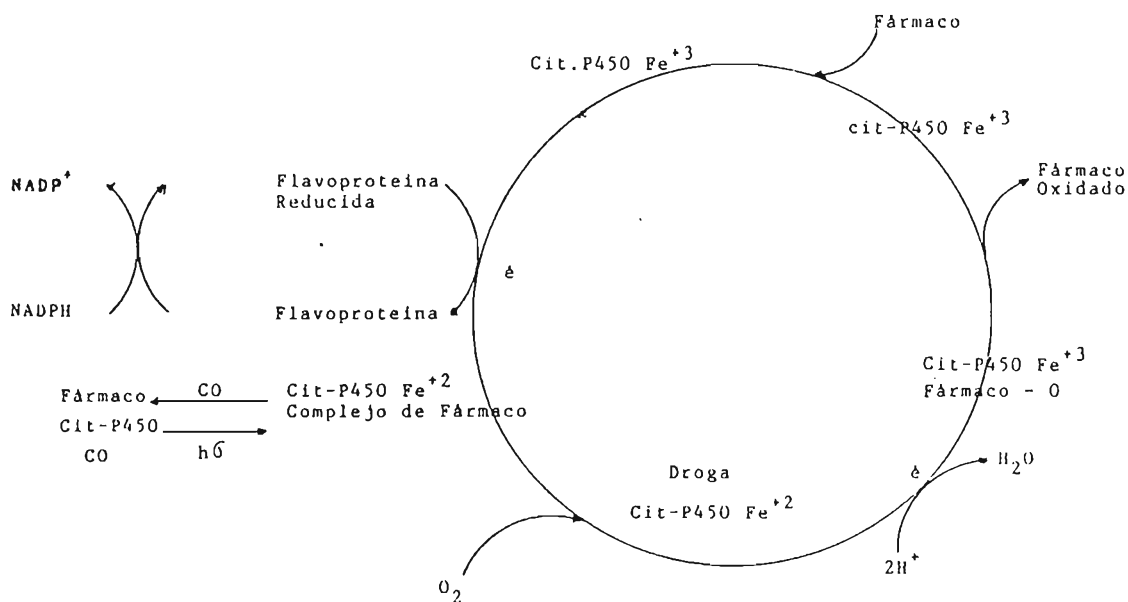
S. desalquilación

N. desalquilación

acciones de oxidación

Oxidación microsómica sin ruptura de la molécula.

El citocromo P<sub>450</sub> es la base de la reacción de hidroxilación. A continuación se plantea en el esquema los mecanismos que rigen la reacción: El substrato (fármaco) forma con el citocromo P<sub>450</sub> oxidado un complejo binario fármaco que proviene de la citocromorreductasa, reducida a su vez por un electrón de NADPH, la forma reducida (2<sup>+</sup>) del complejo fármaco-citocromo P<sub>450</sub>

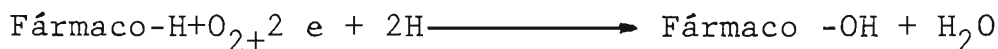


Esquema de los mecanismos hipotéticos de óxido-reducción cíclica del citocromo P<sub>450</sub> en las reacciones de hidroxilación (tomado de Goldstein Avram, et-al fig. 3-8).



Se puede unir al  $O_2$  para formar un complejo ternario. En forma alternativa, el CO se puede unir en vez del  $O_2$ , inhibiendo la oxidación de fármacos. En este punto se debe introducir otro electrón al complejo  $P_{450}Fe^{2+}$ -fármaco  $O_2$ , para generar  $H_2O$  y el fármaco oxidado. El metabolito hidroxilado se libera y el citocromo  $P_{450}$  en forma oxidada comienza un nuevo ciclo de reacción.

La reacción global puede ser representada así:



La existencia del citocromo  $P_{450}$  no solo se encuentra en los microsomas del hígado, sino también en el riñón.

La actividad de este sistema está en función del contenido en citocromo  $P_{450}$ .

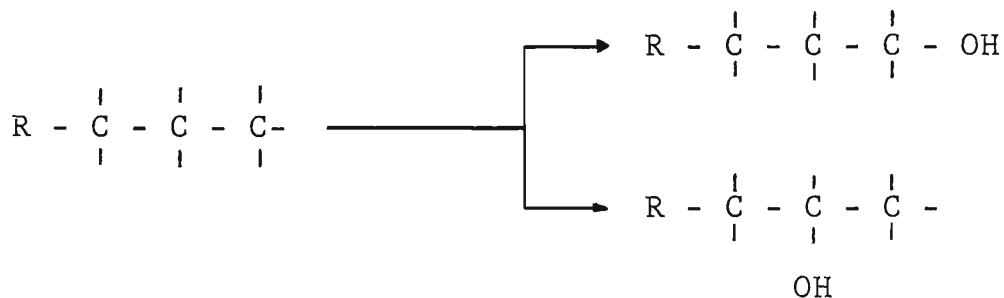
La oxidación microsómica sin ruptura de la molécula se da a nivel de cuatro diferentes tipos de átomos, tales como: A nivel de un átomo de carbono, de nitrógeno, de azufre y desulfuración.

- A nivel de un átomo de carbono.

La hidroxilación afecta las estructuras hidrocarbonadas de naturaleza alifática y aromática.

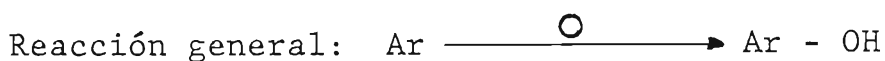
### Hidroxilación de los hidrocarburos alifáticos.

Un átomo de oxígeno se fija sobre el carbono terminal o preterminal de las cadenas alifáticas para formar alcohol primario, secundario o terciario. Esta oxidación no se detiene, en general para los derivados alcohólicos la reacción sigue gracias a las enzimas localizadas en la función soluble del citoplasma (alcohol-deshidrogenasa, aldehído-deshidrogenasa) que transforma la función alcohol primario en aldehído y después en ácido carboxílico. ejemplo:



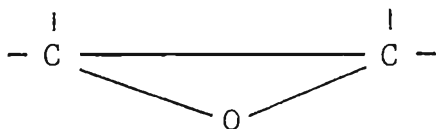
### - Hidroxilación de los hidrocarburos aromáticos.

La mayor parte de los ciclos aromáticos son oxidados con formación de uno o varios radicales hidróxilos, cuya posición es orientada por la presencia de otros sustituyentes sobre el ciclo aromático, si el sustituyente es una cadena alifática, la oxidación se dá sobre éste último, cuando es más fácilmente oxidable.



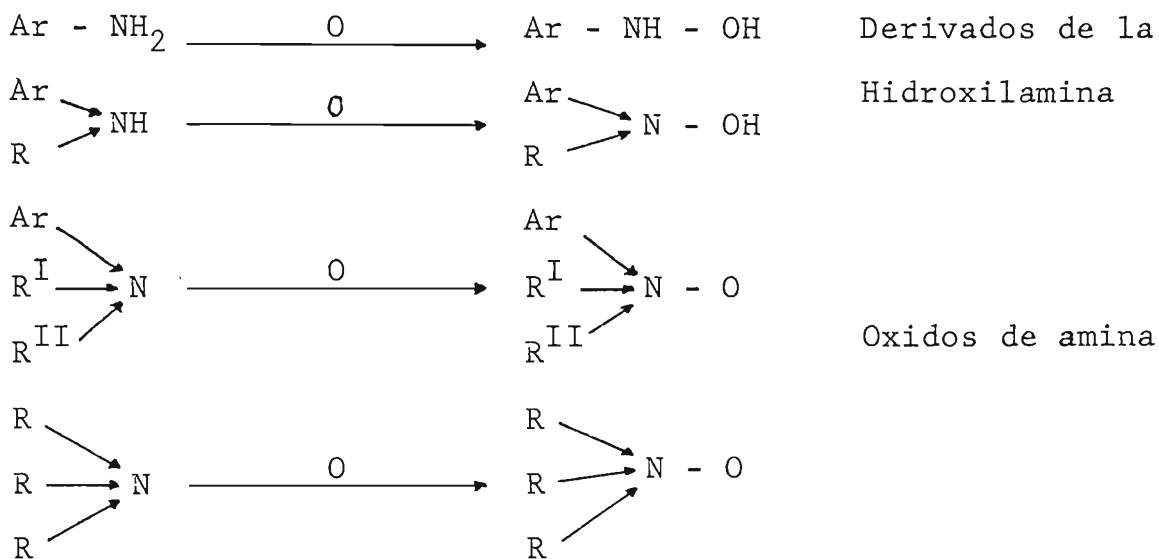
- Epoxidación.

Es una forma particular de fijación del oxígeno entre los carbonos unidos por un doble enlace. Constituye una etapa intermedia de la oxidación; el mecanismo se realiza en los hidrocarburos aromáticos y ciertos derivados halogenados.



- A nivel de un átomo de nitrógeno. (N-oxidación)

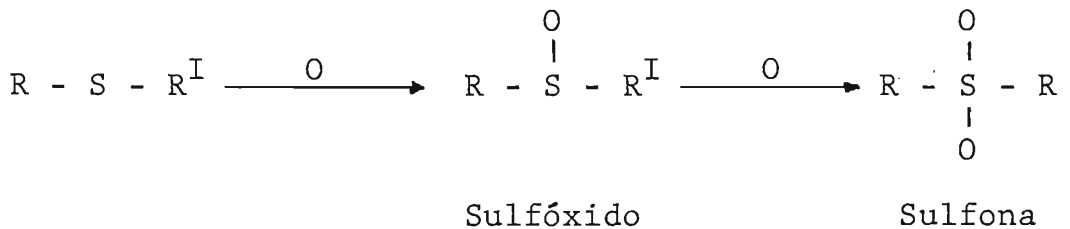
La oxidación metabólica de las aminas, por fijación de un átomo de oxígeno a nivel del nitrógeno, conduce a los derivados de la hidroxilamina, para las aminas primarias y secundarias (N-etilanilina, toluidina, sulfonilamida), o a los óxidos de amina para las aminas terciarias - (fenotiacina, imipramina, nicotinamida, etc).



Este mecanismo es distinto del de la N-desalquilación que corresponde a un ataque oxidativo sobre el carbón:

- A nivel de un átomo de azufre (S-oxidación).

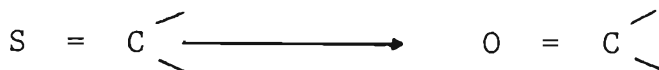
La fijación de uno o más átomos de oxígeno sobre el azufre, transforma las estructuras alifáticas o aromáticas con azufre en sulfóxido y sulfonas que tienen un carácter polar y una solubilidad más marcada:



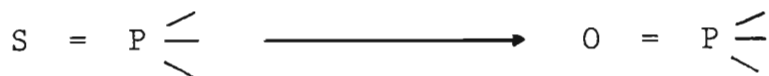
Esta sulfoxidación es importante en los heterocíclicos con azufre como las fenotiacinas.

- Desulfuración

Ciertos tioderivados (tiourea, tiosemicarbazonas, órgano fosforados) cambian su asufre por un oxígeno:



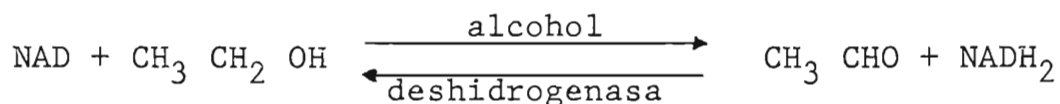
El paratión insecticida derivado del acidotiofosfórico, solo es activo "in vivo" después a su transformación a paraoxón:



Los antitumorales y el tiobarbital se encuentran parcialmente en forma de análogos oxigenados.

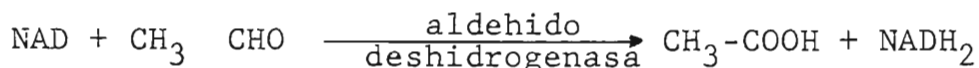
Oxidación no microsómica sin ruptura de la molécula  
(Oxidación de los alcoholes).

Los alcoholes alifáticos primarios y secundarios son generalmente oxidados reversiblemente por el NAD (nicotinamida adenosin dinucleotido) en presencia de alcohol-deshidrogenasa según la siguiente reacción:



Los aldehidos formados se transforman en ácidos correspondientes con el NAD.

Bajo la acción de la aldehido-deshidrogenasa



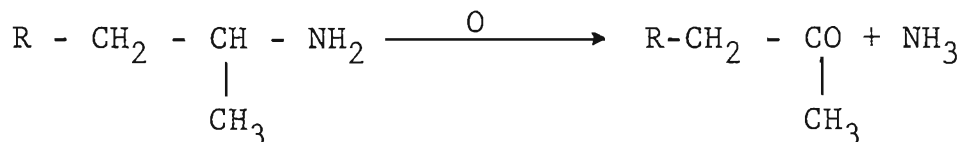
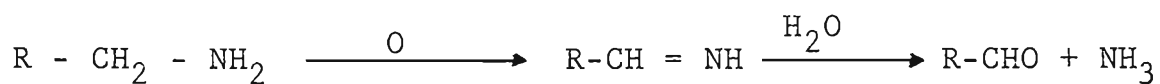
- Oxidación microsómica con ruptura de la molécula.
- Desaminación oxidante (o-aminooxidación).

A nivel de los microsomas hepáticos existe un sistema

enzimático de espectro mayor que el de la monoamino-oxidasa, que realiza la desanimación oxidante.

Las aminas son oxidadas en aldehidos o cetonas con pérdida de amoníaco según la estructura de la cadena.

La desaminación solo es posible si el grupo no está fijado directamente sobre un ciclo:

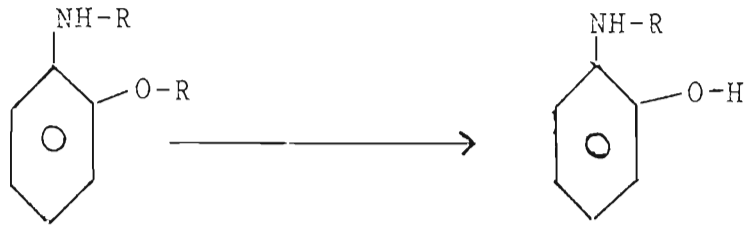


- Desalquilación.

Estas reacciones corresponden a la separación de un radical alquilo que está inicialmente fijado sobre un átomo de azufre, oxígeno o nitrógeno.

- O-Desalquilación.

Se efectúa a partir de éteres aromáticos (metflicos o etílicos) que liberan el fenol y aldehido correspondiente (formaldehido y acetaldehido)



La fenacetina se transforma en N acetil P aminofenol y la codeina en morfina. La codeina es un ejemplo de molécula que sufre dos desmetilaciones, una sobre el nitrógeno y otra sobre el oxígeno para dar la norcodeina y la morfina que se encuentra en cantidades equivalentes en la orina.

- S Desalquilación .

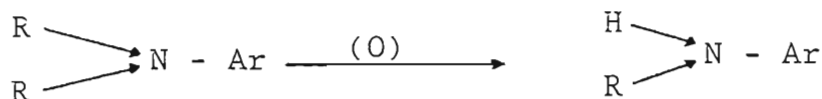
Los tio éteres dan los tioles correspondientes.



- N- desalquilación .

La desalquilación de las aminas secundarias y terciarias liberan aminas primarias, aldehidos y cetonas.

Esta reacción corresponde a una oxidación del grupo alquilo unido a la amina y no a una oxidación de la amina.



b.) Reacciones de reducción.

Las reducciones son relativamente poco comunes. Principalmente tienen lugar en los microsomas hepáticos y ocasionalmente en otros tejidos.

Las principales reacciones de reducción que se conocen tienen lugar sobre el nitrógeno (derivados azoicos y nitrados) y algunas veces sobre el carbono.

- Reducción de azoicos .

El ejemplo más conocido es el de prontosil, colorante dotado "in vivo" de propiedades antibacteriana porque liberan sulfonilamida, la primera de las sulfamidas.

Los compuestos azoicos son reducidos y descompuestos en el organismo para dar aminas primarias.

- Reducciones de los derivados nitrados .

Los derivados nitrados aromáticos (cloranfenicol, nitrobenzeno, ácido pícrico) se reducen a sus aminas correspondientes. A lo largo de esta reacción, catalizada por las nitroreductasas de los microsomas y de la fracción soluble, con la participación de la NADPH y de NADH se for-

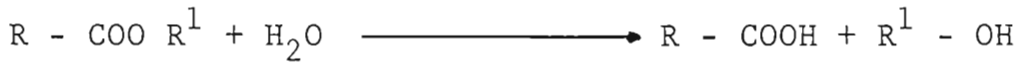


man los derivados nitrados y los derivados de la hidroxilamina intermediarios.

En el caso de los nitratos, la reducción por las enzimas de las bacterias intestinales puede dar lugar a la formación de nitritos tóxicos.

- Reacciones de hidrólisis.

Los ésteres y las aminas pueden ser hidrolizados por los sistemas enzimáticos (esterasas y amidasas) presentes en la función microsómica del hígado, del plasma y otros tejidos. El plasma es más rico en esterazas que el hígado.



Las aminas se hidrolizan más lentamente que los ésteres.

B.- Fase II: Reacciones de conjugación

Las reacciones de conjugación son:

- Conjugación con el ácido glucorénico
- Conjugación con el ácido sulfúrico
- Acetilación

- Formación de derivados mercaptúricos
- Metilación
- Conjugación con aminoácidos

Las cuales representan verdaderas biosíntesis entre una molécula exógena o sus metabolitos y un sustrato endógeno y forman combinaciones hidrosolubles, ionizables y de fácil excreción.

Recurren a substratos de naturaleza que mediante procesos enzimáticos, se fijan sobre los grupos reactivos preexistentes o formados en una primera fase.

"Aunque la mayoría de las conjugaciones ocurren en el hígado, el sistema microsómico no está implicado, algunas conjugaciones tienen lugar en el riñón u otros tejidos"(\*).

a.) Conjugación con el ácido glucorónico.

Entre los numerosos procesos de este tipo, la conjugación con el ácido glucorónico representa uno de los más frecuentes que puede ser considerado como un mecanismo fundamental de eliminación de los fármacos.

---

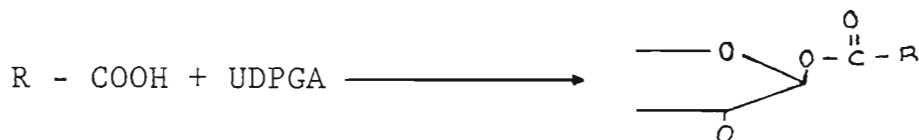
(\*) Remington, Farmacia, Pág. 1010 17a. edición, Tomo I, Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 1987.

La glucuronación tiene lugar con numerosos compuestos orgánicos portadores de grupos hidróxilo, carbóxico, sulfhídrico o amina, que son centros de conjugación. Estos últimos se combinan con la función reductora hemiacetal del ácido glucurónico cuya función carboxilo permanece - dando lugar a la formación de compuestos denominados glucurónicos. El ácido glucurónico, es fácilmente sintetizado en el organismo bajo forma activa, el ácido urdinil-difosfato-glucurónico (UDPGA). Su fijación sobre los aceptores está catalizado por la UDP-glucuronil-transferasa - de localización microsómica, o por glucuroniltransferasas de especificidad diferente. Según los grupos se forman - distintos tipos de glucurónidos funcionales:

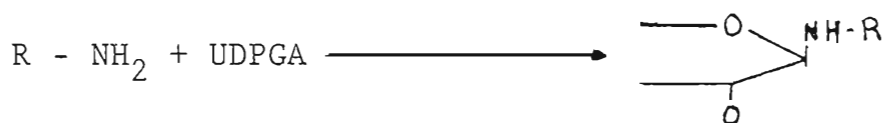
- Grupo hidróxilo - OH (alcoholes y fenoles)



- Grupo carbóxico - COOH (ácidos alifáticos y aromáticos)



- Grupo amina - NH<sub>2</sub> (aminas, carboxamidas, sulfonamidas)

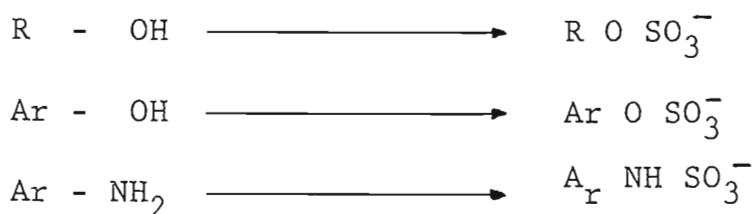


-amino-éster-N-glucurónico.

Los glucurónidos así formados son muy hidrosolubles debido a la ionización del carboxilo a los valores fisiológicos de pH (pKa que varía entre tres y cinco) y de la polaridad aportada por el ácido glucurónico. La vía de eliminación puede ser renal o biliar y depende de el peso molecular (PM) del derivado glucuro-conjugado: Este último se encuentra en la orina (PM < 300), en la bilis (PM > 700) o en los dos (PM intermedio).

b.) Conjugación con el ácido sulfúrico.

La conjugación con el ácido sulfúrico se realiza en los compuestos con agrupaciones OH alcohólicos y fenólicos así en los compuestos aromáticos dotados de un grupo amina:



Se forman alquilsulfatos, arilsulfatos y N-arilsulfonados completamente ionizados a valores fisiológico de pH, muy solubles y rápidamente eliminables.

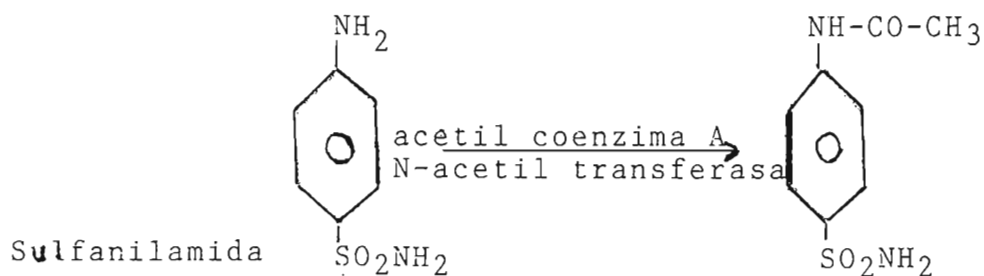
El ión sulfato proviene de la oxidación de los aminoácidos azufrados, cisteína y metionina, así como del glutatión, pero debe ser activado para ser conjugado. A partir del grupo 3<sup>1</sup> fosfoadenosin -5<sup>1</sup> fosfosulfato (PAPS) el gru-

po sulfúrico activo es transferido sobre el substrato por las sulfotransferasas o sulfoquinásas que se localizan en el citoplasma de las células del hígado, del riñón o del intestino.

c.) Acetilación.

Las aminas primarias aromáticas (anilina, ácido-p-aminosalicílico, aminofenazona, isoniácida, sulfamidas), son inactivadas por acetilación.

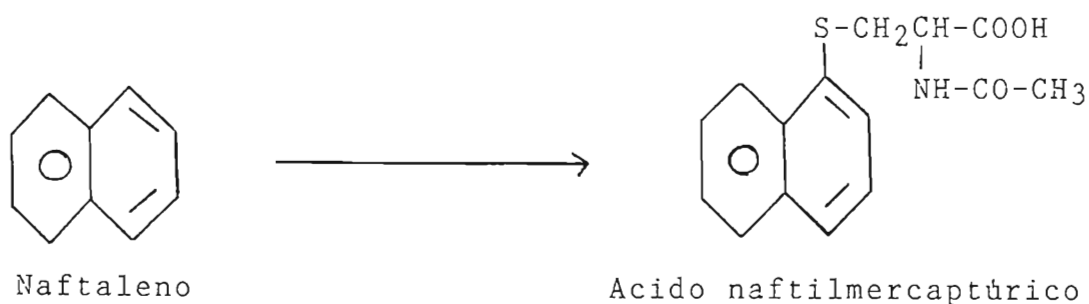
Esta conjugación se realiza en las células del sistema retículo endotelial del hígado, bazo, intestino y pulmón, por la acetilcoenzima A, en presencia de acetilasas



d.) Formación de derivados mercaptúricos.

Esta conjugación realizada por combinación con la cisteína o con el glutatión, en presencia de enzimas contenidas en la fracción sobrenadante de los homogenizados tisulares, se efectúa principalmente a nivel hepático y renal.

Con la cisteína acetilada, se forman ácidos alquimer captúricos en presencia de clorobenceno. El glutatión se conjuga con distintos hidrocarburos aromáticos (benceno, naftaleno). Esta reacción necesita la formación inicial de un époxido sobre el que se fija el glutatión bajo la influencia de una glutatioquinasa.



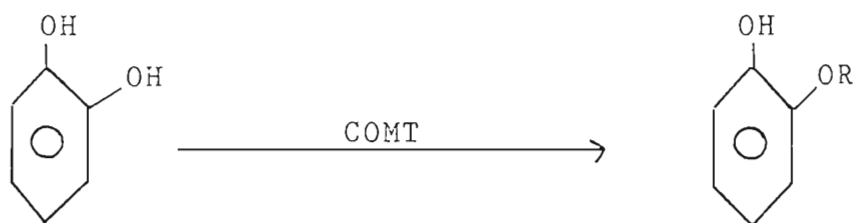
e.) Metilación.

La metilación sobre el nitrógeno, el oxígeno y el azufre, es muy frecuente.

Se realiza con las funciones aminadas de las aminas - primarias, secundarias, los hidróxilos fenólicos y los - (-SH) de los mercaptanos.

El agente metilante es la S. Adenosilmetionina cuya formación es catalizada por una enzima de la fracción solutu

ble de las células. El grupo metilo activo es transferido a continuación por diferentes metil transferasas no es pecíficas.



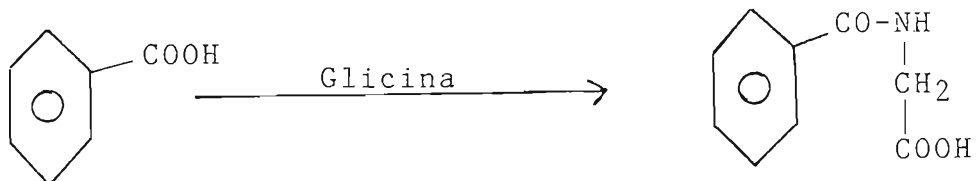
(COMT = catecolortometiltransferasa)

#### f.) Congujación de aminoácidos.

La glicocola o glicina es el aminoácido más utilizado, para la congujación de los ácidos aromáticos (ácido benzoico, ácido salicílico, ácido p-aminosalicílico) y de algunos ácidos alifáticos. Así mismo se encuentra esta reacción para los derivados halogenados del ácido benzoico, el furfural y los ácidos biliares.

Esta glicil-conjugación tiene lugar en el riñón y el hígado. Depende de la coenzima A y de la glicil-N-acilasa.

## CONGUJACION CON LOS AMINOACIDOS



Acido benzoico



## 1.3.2 Eliminación renal

1.3.2.1 Filtración glomerular

1.3.2.2 Reabsorción tubular

1.3.2.3 Secreción tubular

1.3.2.4 Datos de excreción univaria

1.3.2.5 Clearance

1.3.2.6 Vías menores de eliminación de fármacos.

### 1.3.2 Eliminación renal.

En el organismo la excreción del medicamento inalterado por vía renal, es el segundo medio de eliminación medicamentosa, en importancia.

Este proceso tiene un papel principal en la eliminación de medicamentos que son solubles en agua y/o medicamentos que sufren biotransformación relativamente lenta.

La eliminación renal está formada por tres procesos distintos: filtración glomerular, secreción y resorción tubular.

Los mecanismos que intervienen en la eliminación de los fármacos por excreción renal corresponde al nefrón, unidad anatómica y fisiológica del riñón.

"Cada nefrón, es un tubo largo constituido por un epitelio monocelular que comprende dos partes con funciones muy distintas: La zona glomerular y la zona tubular"(\*).

La zona glomerular está situada en la periferia del riñón en la corteza renal; está formada por la cápsula de Bowman, extremidad ciega del nefrón, que invagina y en la que se aglomera una red capilar arterial que se denomina glomérulo renal. El conjunto formado por la cápsula de - Browman y el glomérulo vascular constituye el corpúsculo

---

(\*) Aiache, J.M. Devissaguet J. ph., Cuyot-Hermann A.M., Biofarmacia, Traducción de la

de Malpighi.

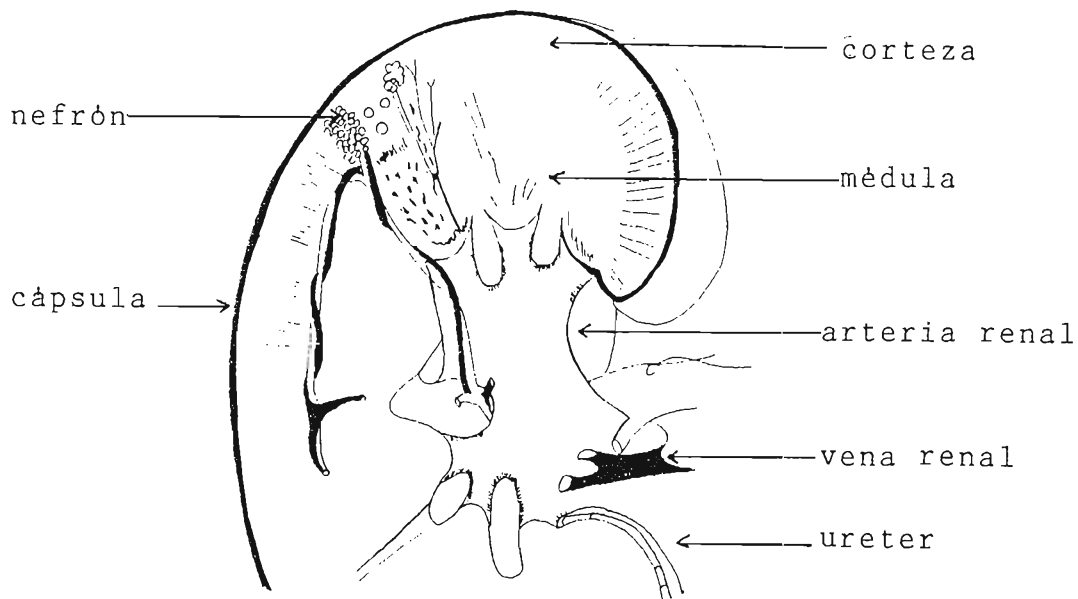
El túbulo renal se origina en el tubo contorneado proximal, situado también en la corteza y formando la continuación de la cápsula de Bowman. El siguiente segmento es el asa de Henle que se introduce poco en la médula. Precede al túbulo contorneado distal situado en la corteza.

Los túbulos distales desembocan en los canales colectores que llegan por los poros uriníferos a la pelvis del riñón. La orina es recogida por los uréteres, y luego se vacían en la vejiga. El riñón posee una irrigación muy elevada; el 20% del gasto cardíaco. Cada nefrón está rodeado por dos redes capilares: la primera, el glomérulo, es una red arterial y la sangre arterial del capilar eferente es drenada hacia la red tubular arterio-venosa.

"La importancia de la superficie de contacto y la extrema delgadez del endotelio vascular y del epitelio del nefrón favorecen los intercambios entre la sangre de los capilares renales y el líquido tubular.

El conjunto del nefrón participa en la formación de la orina y eliminación de los medicamentos. Intervienen los mismos mecanismos como filtración glomerular, reabsorción y secreción tubular.

## ANATOMIA DEL RIÑON



## 1.3.2.1 Filtración glomerular

En los riñones humanos, la sangre está en constante circulación (a un ritmo de 1700 lt/día). La sangre en el riñón pasa a través de los glomérulos que actúan como filtro. "Las paredes capilares de los glomérulos permiten el paso del plasma acuoso y sustancias disueltas, pero impiden el paso de los componentes organizados de la sangre y de las proteínas del plasma". La magnitud de la filtración glomerular es de 125 ml/minuto.

El proceso de filtración es de naturaleza pasiva, en el plasma el medicamento que tenga dimensiones moleculares por debajo de los límites coloidales, será filtrado por el glomérulo.

"Sin embargo, la filtración no tiene lugar si el medicamento está asociado con los elementos organizados de la sangre o unido a la proteína plasmática".

Un medicamento que se excreta solo por filtración glomerular y que se une en alta concentración a componentes no filtrables de la sangre, tendrá una larga vida media biológica, a menos de que sufra biotransformaciones.

#### 1.3.2.2 Reabsorción tubular

El plasma filtrado pasa a través del glomérulo al tubo renal, que se encuentra inmediato a la red de capilares sanguíneos. El túbulo renal es uno de los más eficaces lugares de transporte del organismo. El agua y muchos solutos fisiológicos son reabsorbidos del túbulo a los capilares sanguíneos, en grandes cantidades. Aunque el glomérulo filtra unos 7-8 litros de plasma por hora, solo se forman unos 60 ml de orina por hora.

El volumen de agua filtrada es reabsorbida, al igual que la glucosa que es un componente normal del plasma es

raramente encontrado en la orina del individuo sano debido a la reabsorción tubular. Los medicamentos que son filtrados con el plasma están sujetos a la reabsorción tubular.

La membrana del túbulo es permeable a las formas liposolubles no ionizados del medicamento, los compuestos poco liposolubles o con cargas son poco reabsorbidos. En tonces la reabsorción tubular de los emdicamentos que son ácidos orgánicos débiles o bases, dependen del pH de los fluidos tubulares. Es difícil valorar el pH al principio y al final del proceso se determina fácilmente al medir los pH del plasma y de la orina. El pH del plasma es constante, alrededor de 7.4, mientras que el pH de la orina puede variar de 4.5 - 8.5. La eliminación de algunos medicamentos está influenciada por la adminsitración de agentes que afectan el pH de la orina, basándose en la teoría del reparto de pH, la reabsorción tubular de medicamentos débilmente ácidos, se disminuye en condiciones alcalinas, mientras que la reabsorción de los medicamentos débilmente básicos se espera que sea disminuida en condiciones de acidez.

El descenso del pH en los ácidos débiles, disminuye la ionización de la molécula, entonces la forma no ionizada, liposoluble, se encuentra en orina a concentraciones superiores a las del plasma, condición que favorece la

reabsorción.

Otros factores que determinan la reabsorción son:

a) Las propiedades físico-químicas de la molécula; b) El pH de los medios; y c) Unión a proteínas plasmáticas, ya que el gradiente de difusión pasiva solo depende de la forma no unida a proteínas.

### 1.3.2.3 Secreción tubular

La secreción es un proceso de transporte activo, ya que se dá en contra de un gradiente de concentración, de los capilares sanguíneos al túbulo, a través de la membrana tubular. Este proceso es de interés porque algunos medicamentos que se unen a las proteínas del plasma, son eliminados muy rápidamente del organismo, en especial por excreción renal.

El proceso de secreción comparte muchas de las características de los sistemas activos de transporte del intestino. El proceso tiene cierto grado de especificidad estructural porque hay un sistema de transporte para los ácidos y otro para las bases orgánicas. Cada sistema presenta una velocidad máxima de transporte para cada medicamento, el sistema llega a saturarse y el transporte sigue una cinética de aparente orden cero a una velocidad máxima.

Otra similitud con la absorción activa en el intestino se

dá cuando hay una competencia entre compuestos diferentes, para el mecanismo de transporte secretor.

La secreción tubular es un mecanismo activo que interviene más para la eliminación por excreción de sustancias extrañas al organismo, que para la formación de la orina.

#### 1.3.2.4 Datos de excreción urinaria

"La excreción urinaria de un medicamento en la orina está relacionada con la eliminación de éste en la sangre y la cantidad existente en el organismo". (\*)

Al trabajar con muestras de orina, se evitan muchos problemas de carácter práctico que se pueden presentar con muestras sanguíneas, Ejemplo: en volumen, por el riesgo de trombosis a la vena, o porque la excreción es dolorosa. El análisis puede ser complicado por la gran cantidad de sustancias que se encuentran en la sangre y que pueden interferir en el ensayo.

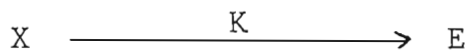
La administración de una dosis de un medicamento por inyección E.V. instantánea, que se excreta totalmente en la orina en forma inalterada. Se puede esquematizar, si

---

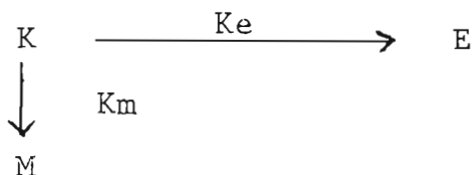
(\*) Helman, José, Farmacotecnia Teoría y Práctica, 1a. Edición, Tomo VIII, Compañía Editorial Continental, México, Julio 1981.



se considera al organismo como un solo compartimiento - abierto:



En donde X representa la cantidad de medicamento en el organismo y E la excretada en la orina en forma inalterada. Al considerar un medicamento que se elimina parcialmente por excreción urinaria y que se administra por vía E.V. en inyección instantánea, se considera en el esquema siguiente:



E, constituye la cantidad de medicamento excretada - por orina y M la eliminación por cualquier otra vía distinta de la urinaria. En muchas ocasiones M, corresponde, a un medicamento que se elimina, en su mayor parte, por biotransformación;  $K_e$  y  $K_m$  son las constantes de velocidad de ambos procesos. De donde:

$$K = K_e + K_m$$

$K =$  es la constante de velocidad de eliminación, y es la suma de las constantes parciales.

La variación de la cantidad excretada, se representa por:

$$\log (E_{\infty} - E) = \log E_{\infty} \frac{-Kt}{2.303}$$

$E$  = cantidad acumulativa de fármaco excretada en la orina en forma inalterada a cualquier tiempo  $t$ .

$E_{\infty}$  = Excreción urinaria a tiempo infinito.

"Si se lleva a un gráfico el primer miembro de la ecuación versus el tiempo, se tendrá una recta de inclinación  $-K/2.303$ . Por lo tanto, de este gráfico puede obtenerse la constante de eliminación  $K$ ". (\*).

El valor de  $E_{\infty}$  se obtiene al sumar las cantidades de fármaco excretada en las muestras recolectadas sucesivamente.

Para hacer el gráfico se resta a  $E$  la cantidad  $E$  correspondiente a cada tiempo, entonces se aplica el método llamado sigma menos ( $E_{\infty} - E$ ) corresponde a la cantidad de fármaco que queda por excretar.

Se obtiene  $F$  que es la fracción de la dosis que se excreta de forma inalterada, la cual se obtiene al dividir  $E$  (cantidad total del fármaco que se excreta de orina en forma inalterada) entre  $X^{\circ}$  (dosis administrada), entonces se tiene:

$$F = \frac{E_{\infty}}{X^{\circ}} = \frac{K_e}{K}$$

Esto permite calcular la constante de excreción urinaria  $K_e$ .

Al aplicar el método Sigma Menos, se requiere la recolección de orina por un tiempo suficientemente largo - que permita la obtención de  $E_{\infty}$ . En términos prácticos significa de ocho a diez vidas medias del fármaco.

El tratamiento de datos de excreción urinaria también se efectúa, empleando el procedimiento conocido como velocidad de excreción, la cual se representa:

$$\log \frac{\Delta E}{\Delta t} = \log K_e X^{\circ} - \frac{K}{2.303} t$$

Al graficar:  $\log \frac{\Delta E}{\Delta t}$  contra  $t$

En donde la pendiente =  $\frac{-K}{2.303}$

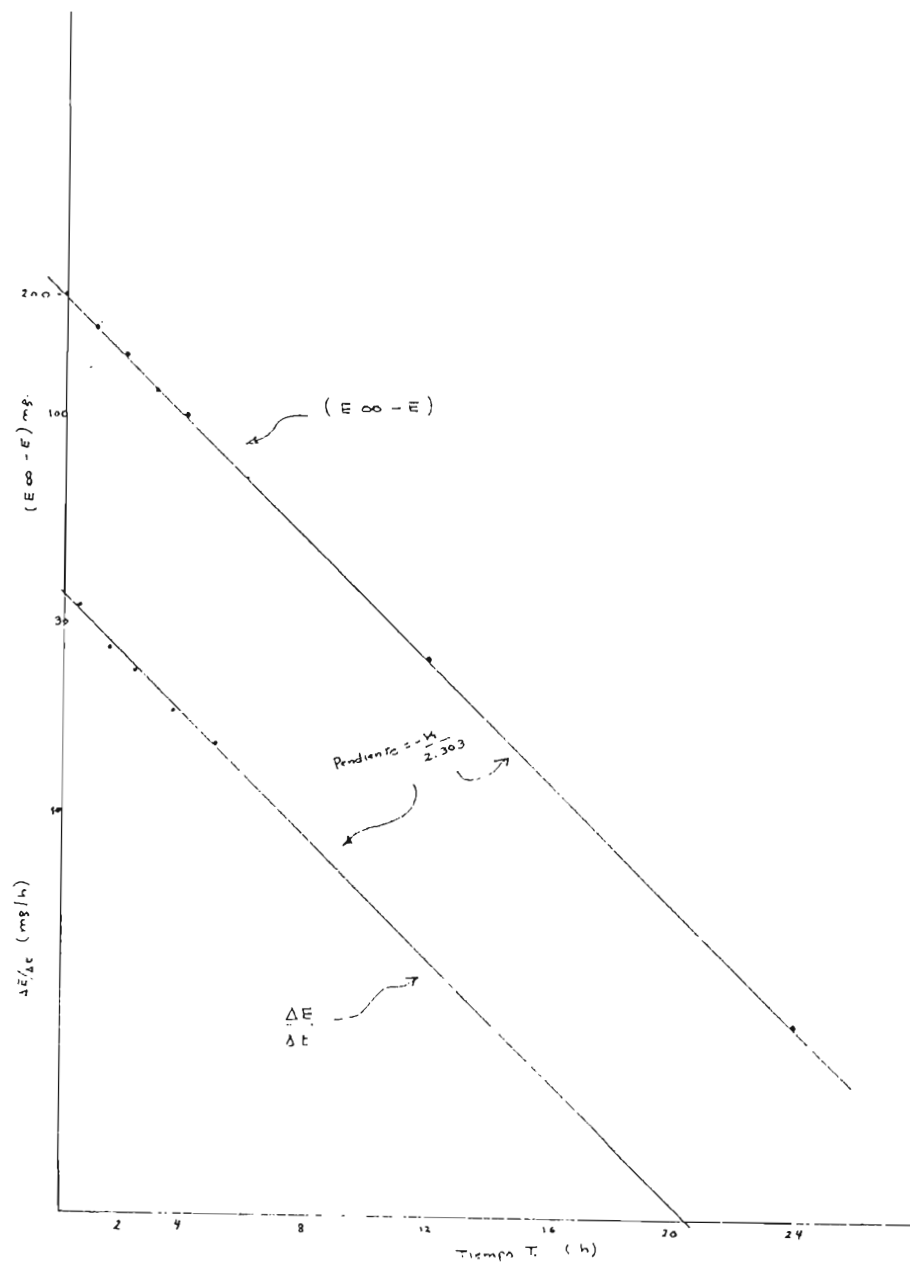
$t$  medio correspondiente a la mitad del intervalo de recolección de la muestra.

Se pueden aplicar ambos métodos prácticamente, al administrar un medicamento por vía endovenosa en inyección instantánea en una dosis de 300 mg.

Datos de excreción urinaria de un medicamento hipotético. Método sigma menos y velocidad de excreción. Dosis = 300 mg

t(h)	E(mg)	$(E_{\infty} - E)$ (mg)	E/ t(mg/h)	t medio(h)
0	0	200	33	0.5
1	33	167	26	1.5
2	59	141	23	2.5
3	82	118	18	3.5
4	100	100	15	5.0
6	130	70	7.5	9.0
12	175	25		
24	196.9	3.1		
	200			

GRAFICO 3. GRAFICO DEL METODO SIGMA MENOS



Método sigma menos

$$m = \frac{Y_2 - Y_1}{X_2 - X_1} = \frac{\log 118 - \log 167}{3 - 1}$$

$$-K = 0.0754 \times 2.303$$

$$K = 0.173 \text{ h}^{-1}$$

$$K = K_e + K_m \Rightarrow K_m = K - K_e$$

$$K_m = 0.173 - 0.1159$$

$$K_m = 0.0571 \text{ h}^{-1}$$

$$F = \frac{E \alpha}{X^0} \quad F = \frac{200}{300}$$

$$F = 0.67$$

$$F = \frac{K_e}{K} \quad K_e = F \times K$$

$$K_e = 0.67 \times 0.173$$

$$K_e = 0.1159 \text{ h}^{-1}$$

$$t_{\frac{1}{2}} = \frac{0.693}{K} \quad t_{\frac{1}{2}} = \frac{0.693}{0.173} \quad t_{\frac{1}{2}} = 4 \text{ h}$$

Método de velocidad de excreción

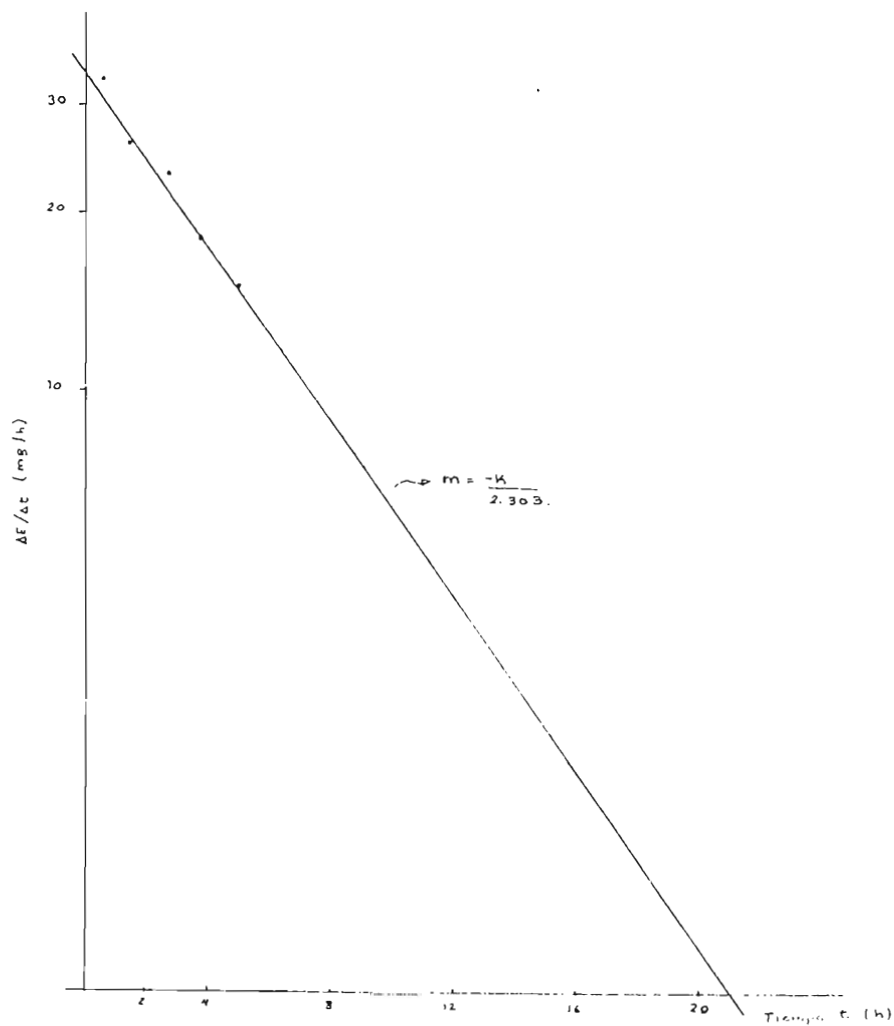
$$m = \frac{\log 15 - \log 33}{5 - 0.5} \quad m = 0.176$$

$$-K = 0.176 \times 2.303 \quad K = 0.175$$

$$f = \frac{K_e}{K} \quad K_e = f \times K \quad K_e = 0.67 \times 0.175$$

$$K_e = 0.117 \text{ h}^{-1}$$

GRAFICO 4. GRAFICO DEL MEDOTO DE VELOCIDAD DE EXCRECION



De el gráfico, se obtiene:

$$K = K_e + K_m \quad K_m = K - K_e \quad K_e = 0.175 - 0.117h^{-1}$$

$$K_e = 0.058^{-1}$$

El intercepto de la recta que corresponde al método de velocidad de excreción es 34.8 mg/h, que representa el producto de la constante de excreción de la dosis.

$$\begin{aligned} \text{Velocidad de excreción} &= 0.1159 \times 300 \\ &= 34.77 \end{aligned}$$

Los métodos de velocidad de excreción y sigma menos se pueden emplear también para datos de excreción urinaria - cuando el medicamento se administra por vía oral.

#### 1.3.2.5 Clearance

El clearance o depuración renal se define como "el volumen de plasma aparente, en mililitros, que contiene la - cantidad de medicamento que se excreta en la orina por mi- nuto"(\*)

Conforme la definición se puede expresar en la siguiente ecuación:

$$Cl \text{ renal} = \frac{\text{Velocidad de excreción}}{\text{Concentración en la sangre}}$$

---

(\*) Helman, José Farmacotecnia Teórica y Práctica, 1a. edición, Tomo VIII, Compañía Editorial Continental, México, Julio 1981.



En donde, velocidad de excreción es=  $K_e X$

de manera que  $Cl_r = \frac{K_e X}{C} = K_e V_d$

$$Cl_{total} = K V_d$$

"El clearance tiene la dimensión de unidad de volumen dividida por unidad de tiempo".(\*)

La velocidad de filtración glomerular es 125 ml/min. aproximadamente. Este valor, representa el clearance renal máxima de un medicamento que se excrete en la orina, por difusión pasiva. Si es superior significa que el fármaco se excreta también por secreción tubular, que es un proceso activo.

#### 1.3.2.6 Vías menores de eliminación de fármacos.

La eliminación tiene vías de principal importancia como lo son la biotransformación y excreción renal, pero también existen otras vías por las cuales se eliminan algunas drogas como las heces, sustancias volátiles se eliminan principalmente con el aire espirado o por secreciones externas como sudor y leche, las cuales cuantitativamente son insignificantes, aunque su presencia en ellas pueden tener consecuencias importantes.

(\*) Helman, José Farmacotecnia Teórica y Práctica, 1a. Edición, Tomo VIII, Compañía Editorial Continental, México, Julio 1981.

#### A.- Eliminación biliar

Muchas drogas son vertidas de la bilis al intestino. Una droga que llega al intestino con la bilis puede ser reabsorbida y no perdida por el organismo. Este ciclo de secreción biliar y reabsorción intestinal se llama "Circulación entero-hepática".

Los sistemas secretores biliares son semejantes a los túbulos renales, el sistema enterohepático puede proporcionar un depósito para una droga.

Si una droga no es completamente absorbida en el intestino, la fracción no absorbida es eliminada por las heces.

#### B.- Eliminación fecal.

"Este tipo de eliminación afecta, a los principios activos (o sus metabolitos) eliminados por la bilis y no sometidos al ciclo enterohepático".(\*)

#### C.- Eliminación pulmonar

"La vía pulmonar es utilizada por un limitado número de sustancias, gaseosas o volátiles, a la temperatura del

---

(\*) Bowman W.C. y Rand M.J. Farmacología. Bases Bioquímicas y Patológicas. Aplicaciones Clínicas, 2a. Edición, Nueva Editorial Interamericana, México, 1984.

cuerpo para las cuales constituye la vía principal".(\*)

#### D.- Eliminación por sudor

"Los fármacos aparecen en el sudor por difusión pasiva, según sus coeficientes de distribución plasma/sudor (pH del sudor es de 4-6.8), y por secreción activa".(\*)

#### E.- Eliminación por secreción láctea

La eliminación de los principios activos por la secreción láctea no tiene mayor riesgo para la madre, pero puede presentar inconvenientes para el lactante, pues los sistemas enzimáticos del bebé, en concreto los de conjugación, no están desarrollados totalmente y que su sistema nervioso es más vulnerable que el del adulto.

---

(\*) Bowman W.C. y Rand M.J. Farmacología. Bases Bioquímicas y Patológicas. Aplicaciones Clínicas, 2a. Edición, Nueva Editorial Interamericana. México, 1984.

## 2.- FASE BIOFARMACEUTICA

### 2.1 Liberación

2.1.1 Importancia de las propiedades de la droga en la formulación, que influye en la liberación.

2.1.1.1 Propiedades físico-químicas

2.1.1.2 Propiedades biológicas

## 2. FASE BIOFARMACEUTICA

El estudio de la efectividad biológica de un medicamento en relación con las propiedades físico químicas del principio activo está a cargo de una rama de las ciencias farmacéuticas que se denomina biofarmacia y que puede ser definida de la siguientes manera:

"Es la rama de la ciencia farmacéutica que se encarga del estudio de las relaciones entre las propiedades físico-químicas de un fármaco en una forma de dosificación y la respuesta observada después de la administración".(\*)

La fase biofarmacéutica está constituida por el conjunto de fenómenos comprendidos entre la administración del medicamento y la absorción propiamente dicha del principio activo.

De acuerdo a la vía de administración y a la forma farmacéutica administrada, estos fenómenos aumentan o disminuyen su complejidad, pero en conjunto contribuyen en poner a disposición del organismo un principio activo.

La fase biofarmacéutica constituye uno de los puentes principales en la modulación de la actividad terapéutica.

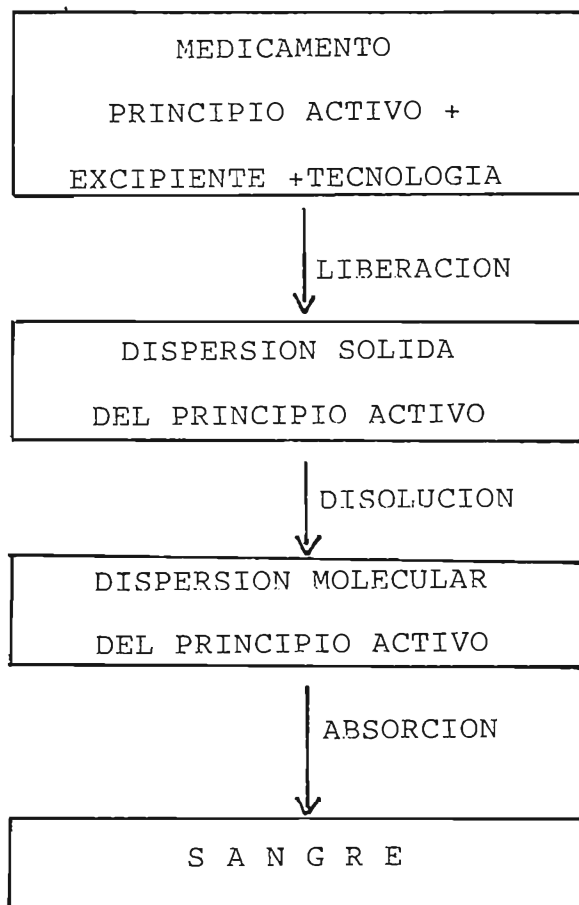
---

(\*) Lachman. L. Lieberman H.A. and Kaning U.L. The theory and Pactice of Industrial Pharmacy.

Esta fase se puede describir en tres etapas, que al igual que el sistema A.D.B.E., puede ser representada por un anagrama LDA. (Liberación, disolución, absorción).

Estas tres etapas no se encuentran en todas las vías de administración, ni en todas las formas farmacéuticas, por esta razón la fase biofarmacéutica puede ser simplificada.

ESQUEMA DE LA FASE BIOFARMACEUTICA  
DE LA EVOLUCION TEMPORAL "IN VIVO"  
DE UN MEDICAMENTO



## 2.1 LIBERACION

Cuando se administra un medicamento a un sujeto, el cual recibe cierta dosis de principio activo (dosis nominal), incluida en una forma farmacéutica.

El medicamento constituye inicialmente una reserva de principio activo a nivel del lugar de administración que se comporta como un depósito del cual necesariamente sale del fármaco ("sistema de liberación").

Es evidente que la liberación dependerá de la vía de administración y de la forma farmacéutica.

La liberación del fármaco se efectúa bajo la influencia del medio biológico y de las condiciones mecánicas del lugar de administración (por ejemplo el peristaltismo intestinal), en especial para las formas sólidas o pastosas.

La finalidad de ésta primera etapa es formar una dispersión del fármaco en el medio acuoso del lugar de administración.

2.1.1 Importancia de las propiedades de la droga en la formulación que influyen en la liberación.

Existen diversas variables de considerable importancia tales como: Condiciones del paciente, vía de adminis-



tración, forma farmacéutica, enfermedad que se debe tratar, duración del tratamiento y propiedades de la droga.

Todas estas variables están relacionadas entre sí.

Para fines explicativas se considerará como: Propiedades físico-químicas, las características que se pueden determinar con experimentos "in vitro" y las propiedades biológicas. Se incluirán los derivados de estudios farmacocinéticos típicos sobre (ADBE) de la droga y los obtenidos de los estudios farmacológicos.

#### 2.1.1.1 Propiedades físico-químicas

##### A.- Solubilidad acuosa y PKa.

Para que una droga se absorba, primero debe disolverse en la fase acuosa que rodea al sitio de administración.

Dos de las propiedades físico-químicas más importantes y que influyen sobre la absorbabilidad es su solubilidad en agua y si se trata de un ácido o base débil es su PKa. Estos factores son utilizados en los sistemas de acción sostenida.

La solubilidad acuosa de una droga influye sobre su velocidad de disolución y a su vez establece la concentración de la solución.

## B.- Coeficiente de partición

Desde el momento en que se administra una droga hasta que se elimina del organismo, la droga debe difundir a través de una variedad de membrana biológicas que actúan como barreras de tipo lipídico.

Un importante criterio en la evaluación de la capacidad de una droga para penetrar en estas membranas lipídicas es su coeficiente de partición lípido/agua. Entre más alta la relación mayor su liposolubilidad y mayor la penetración.

## C.- Estabilidad de las drogas.

Es de importancia para las formas farmacéuticas orales ya que se da una pérdida de la droga por hidrólisis ácida y/o metabolismo en el tracto gastro intestinal, por ser degradada lentamente.

## D.- Fijación protéica

Las características de fijación protéica de una droga desempeñan un papel importante en su efecto terapéutico, cualquiera sea su vía de administración.

La gran fijación de los fármacos a las proteínas plasmáticas se evidencia por una larga vida media de elimina-

ción de la droga, y por lo general estas drogas no requieren una forma farmacéutica de liberación sostenida, por otra parte las drogas que presentan un alto grado de fijación a las proteínas plasmáticas también podrían fijarse a biopolímeros en el tracto gastro intestinal, el cual podría influir sobre la liberación sostenida de la droga.

#### 2.1.1.2 Propiedades biológicas.

##### A.- Absorción

"La velocidad, extensión y uniformidad de la absorción de una droga son factores importantes al considerar su formulación en un sistema de liberación sostenida y programada"(\*) Como el pasolimitante en la entrega de una droga a partir de un sistema de liberación sostenida es la liberación a partir de la forma farmacéutica y no la absorción; para que el sistema pueda ser eficaz es fundamental que la droga se absorba rápidamente en relación con su liberación.

La extensión y uniformidad de la absorción de una droga, refleja por su biodisponibilidad y por la fracción absorbida de la dosis total. Puede ser muy baja debido a

---

(\*) Remington, Farmacia, 17a. Edición, Tomo II, Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 1987.

las siguientes razones: mala solubilidad en agua, coeficiente de partición bajo, hidrólisis ácida y metabolismo, absorción específica para un determinado sitio.

#### B.- Distribución

Para proyectar sistemas de liberación sostenida es conveniente contar con toda la información posible sobre el destino de la droga.

Dos parámetros que se usan para describir las características de distribución de una droga son su volumen aparente de distribución y la relación entre la concentración de droga en el tejido y en el plasma en estado de equilibrio, cuando alcanza su concentración constante, lo que induce a un estado estacionario temporal. El volumen aparente de distribución solo es una constante de proporcionalidad que relaciona la concentración de droga en la sangre o plasma con la cantidad total de droga en el cuerpo.

La magnitud del volumen aparente de distribución se puede usar como guía para realizar estudios adicionales y para predecir un régimen posológico.

#### C.- Metabolismo

La conversión metabólica de una droga en otra forma

química por lo general puede considerarse en el proyecto de un sistema de liberación.

En el metabolismo de algunas drogas se asocian dos factores que plantean problemas para su uso en sistemas de liberación. Uno es la capacidad de la droga para inducir o inhibir la síntesis enzimática.

El otro es un nivel sanguíneo fluctuante de droga - por metabolismo intestinal o por "efecto del primer paso" por el hígado.

#### D.- Eliminación

La velocidad de eliminación de una droga se describe cuantitativamente por su vida media biológica. Una droga de vida medio corta requiere dosificaciones frecuentes y esto la convierte en buena candidata para una formulación de liberación sostenida. Es difícil definir límites superiores e inferiores. Pero en general una droga cuya vida media es menor de dos horas no se debería usar porque estos sistemas requieren velocidades de liberación inaceptables y dosis grandes.

En el otro extremo una droga con una vida media mayor de ocho horas quizá tampoco se deba usar porque en la mayoría de los casos la formulación en un sistema de libera-

ción sostenida no hace falta.

En términos generales la liberación se puede esquematizar en la siguiente forma:



La liberación de los comprimidos se estudiará más ampliamente en la vía oral (en cinética de liberación) y formas orales con disponibilidad modificada.

## 2.2 DISOLUCIÓN

2.2.1 Factores que afectan la velocidad de disolución "In Vivo".

2.2.1.1 Factores relacionados con las propiedades físico-químicas de los fármacos.

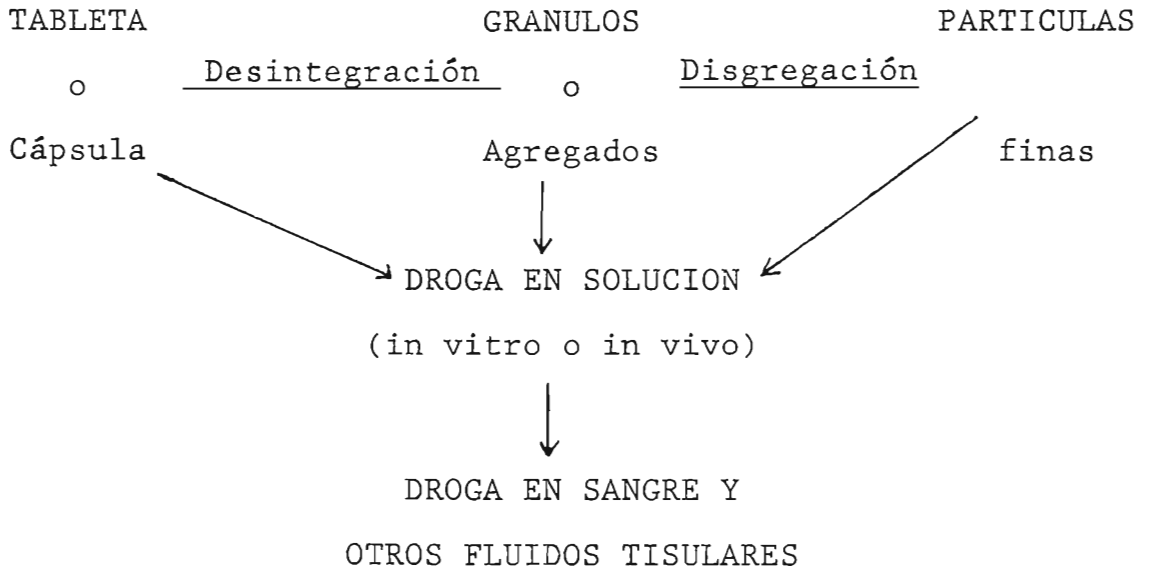
2.2.1.2 Factores relacionados con la manufactura del producto.

## 2.2 DISOLUCION

## CONCEPTO

"Cuando un medicamento es administrado oralmente en formas s3lidad como en tabletas, c3psulas o grageas, se encuentra que la relaci3n de absorci3n es controlada por la rapidez con que el medicamento se disuelve en el contnido gastrointestinal y llega al sitio de absorci3n.".(\*)

Esquem3ticamente se puede representar as3:



ESQUEMA DE DISOLUCION, TOMADO DE WAGNER, JOHN

(\*) Lachman L. Leberman H. and Kanig J.L. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. Lez and Febiger, Philadelphia. 1970.



Para que un sólido se disuelva, primero las moléculas deben salir de la superficie del sólido y desplazarse de la interfase al seno del disolvente.

El término disolución se refiere a la solvatación de un fármaco o fragmentos del mismo, en un medio líquido y la velocidad de disolución es la rapidez a la que la disolución ocurre.

Una relación general que describe el proceso de disolución es la que propone Noyes y Whitney:

$$\frac{dc}{dt} = KS (C_s - C) \quad (1)$$

En donde:

$dc/dt$  = Es la medida de disolución

$K$  = Constante aparente de velocidad

$S$  = Area de la superficie del medicamento

$C_s$  = Concentración en la capa de difusión

$C$  = Concentración en el volumen total de disolvente a un tiempo  $t$ .

La constante  $K$  puede ser igual a  $D/h$ ; donde  $D$  es igual al coeficiente de difusión del sólido que se disuelve y  $h$  es igual a la densidad o espesor de la capa de difusión.

la capa de difusión es una delgada película estaciona-

ria que cubre la superficie del sólido, la capa es saturada con respecto al medicamento y la concentración en esta capa es igual a  $C_s$ .

En la ecuación (1) el término  $(C_s - C)$  representa el gradiente de concentración entre la capa de difusión y el volumen de solución.

En disolución el porcentaje límite de absorción  $C$  deberá ser menor comparado a  $C_s$ , se demuestra en la ecuación:

$$\frac{dc}{dt} = D S \frac{C_s}{h} \quad (2)$$

La ecuación (1) y (2) describen una difusión controlada del proceso de disolución.

La ecuación (2) permite observar el efecto de varios factores sobre la medida de disolución y la forma de elevar el porcentaje de disolución.

Así, para cualquier fármaco, el coeficiente de difusión ( $D$ ) y ( $C_s$ ) aumentan proporcionalmente con a temperatura; entonces, el porcentaje de disolución depende de ella. También la disolución de un medicamento se ve afectada por viscosidad del solvente,  $D$  es inversamente proporcional a la viscosidad y la velocidad de disolución disminuye cuando aumenta la viscosidad del solvente.

Los cambios en el pH o la naturaleza del solvente, influyen en la solubilidad del medicamento o sea en el porcentaje de disolución.

"Cuando las partículas sólidas están en el tracto gastrointestinal, rápidamente se forma una solución saturada del medicamento sobre la superficie de las partículas y en el líquido que las rodea. Las moléculas se difunden a través del contenido gastrointestinal a la barrera lipóide, donde tiene lugar la absorción". (\*)

Como se ilustra en el diagrama siguiente:

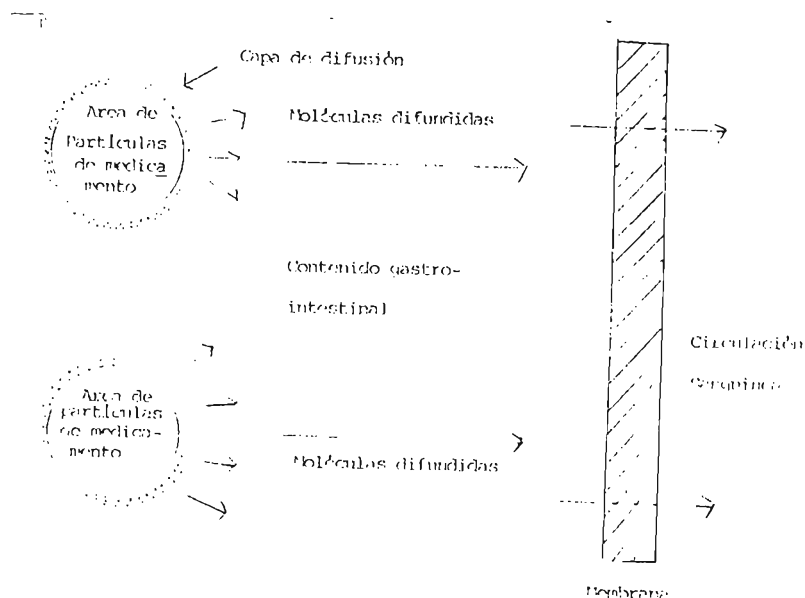


DIAGRAMA QUE ESQUEMATIZA EL PROCESO DE DISOLUCIÓN

(\*) Cadwallader, Donald E., Biopharmaceutics and Drug Interactions, 2a. Edición, Roche Laboratories, New Jersey, 1974.

El proceso de disolución precede al proceso de absorción, y muchos factores influyen en la velocidad de disolución, la absorción también se verá influenciada por ellos, en consecuencia será afectada la intensidad y duración de la respuesta biológica.

### 2.2.1 Factores que afectan la velocidad de disolución - "In Vivo".

Muchos son los factores que afectan la velocidad de disolución de un medicamento, de manera general, se pueden clasificar en dos grupos:

- Factores relacionados con las propiedades físico-químicas de los fármacos.
- Factores relacionados con la manufactura del producto.

#### 2.2.1.1 Propiedades físico-químicas.

Factores que afectan la solubilidad:

- A.- Área de superficie
- B.- Solubilidad del fármaco en la capa de difusión
- C.- Forma cristalina del medicamento, estado amorfo, polimorfismo y solvatación.
- D.- Estado de hidratación de la molécula
- E.- Ácido libre, base libre o sales

2.2.1.2 Factores relacionados con la manufactura  
(formas de dosificación sólida).

- A.- Tamaño de partícula y área de superficie específica
- B.- Electrificación estática de sólidos
- C.- Forma de dosificación
- D.- Tipo y cantidad de coadyuvantes tales como: diluyentes, materiales de relleno, aglutinantes, sales neutras, ácidas o básicas.
- E.- Tiempo de mezclado
- F.- Fuerza y velocidad de compresión
- G.- Las cubiertas (de película, azucaradas y entéricas).
- H.- Efectos de matriz
- I.- Condiciones ambientales

Factores que afectan la solubilidad:

- A.- Área de superficie

La mayor área de superficie de una sustancia en contacto con el solvente, es lo que da una rápida solubilidad, de aquí que entre más pequeño es el tamaño de partícula de un fármaco, mayor será la rapidez de la velocidad de disolución.

El efecto del tamaño de la partícula en el tiempo de disolución y biodisponibilidad, ha hecho que se realicen

varios ensayos comparando el comportamiento de disolución de un medicamento micronizado y otro no micronizado y se ha encontrado que el primero se disuelve mucho más rápido que el segundo, sin embargo no siempre es deseable que el medicamento se disuelva rápidamente, puesto que depende del efecto terapéutico que se requiera.

#### B.- Solubilidad del fármaco en la capa de difusión

Si la solubilidad de los fármacos puede ser apreciablemente incrementada en la capa de difusión, las moléculas pueden rápidamente ser liberadas de las partículas principales y viajar a los sitios de absorción.

La capa de difusión es el área circundante inmediata a las partículas de medicamento. Este fenómeno se considera para aumentar la solubilidad de ácidos débiles en el estómago. La solubilidad de un ácido débil aumenta con el incremento de pH debido a que el ácido es transformado a la forma ionizada, la cual es muy soluble en el contenido gastrointestinal acuoso.

#### C.- Forma cristalina, estado amorfo, polimorfismo y solvatación del medicamento.

Muchos medicamentos pueden existir en más de una forma, ya sea cristalina, amorfa y polimórficas, presentando

diferentes solubilidades, así como diferencias en otras propiedades físicas.

Los cristales solvatados pueden formar soluciones so bresaturadas y dar promedios de disolución iniciales más rápidos.

El estado amorfo es de mayor energía que la forma - cristalina, debido a esto, el primero es más soluble que el segundo.

D.- Estado de hidratación de la molécula del medicamento

Una de las propiedades físico-químicas que son afectadas significativamente por el estado de hidratación es la solubilidad en agua. Generalmente la forma anhidra de un compuesto orgánico es más soluble que la forma hidratada.

E.- Acido libre, base libre o sal.

Sales de ácidos minerales de bases débiles se disolve rán más rápidamente que las correspondientes bases débiles.

Los ácidos débiles pueden formar sales y ser un poco más solubles que los compuestos iniciales o libres.

### 2.2.1.2 Factores relacionados con la manufactura

#### A.- Tamaño de partícula y area de superficie específica.

La velocidad de disolución es directamente proporcional al área de superficie específica expuesta del fármaco. Esto se aplica cuando el tamaño de partículas es mayor de diez micrones.

#### B.- Electrificación estática de sólidos

En el proceso de fabricación de tabletas o cápsulas tales como el mezclado y la micronización, se puede dar el fenómeno de electrificación estática de los sólidos, causando una mala agregación de los mismos y se reduce el área de superficie. Al realizar la prueba de disolución a este tipo de productos pueden dar un promedio de disolución menor que el del polvo original antes de la micronización, estos errores pueden ser previstos si se usan los humectantes y los agentes anti-estáticos, pues reducen el efecto de electrificación, aumentando así el área de superficie específica.

#### C.- Forma de dosificación

La forma farmacéutica parece estar en una relación directa con la velocidad de disolución y a su vez con el tiempo que tarda en aparecer el fármaco en los niveles san



guíneos. Por lo general la velocidad de disolución con respecto a la forma farmacéutica es la siguiente: medicamento en solución      suspensión      tableta comprimida  
tableta con cubierta azucarada      tableta con cubierta en  
térica.

D.- Tipo y cantidad de coadyuvantes tales como:

Diluyentes, materiales de relleno, aglutinantes, sales neutras, ácidas o básicas.

En general los diluyentes insolubles en agua mezclados con el medicamento dosificado en cápsulas, dan niveles menores de disolución y absorción que los diluyentes solubles en agua. Esto es probablemente un resultado del recubrimiento de las partículas del medicamento por el diluyente insoluble, haciendo así el medicamento más hidrofóbico. La adición de sales neutras en formulaciones de cápsulas y tabletas, por lo general mejoran la disolución probablemente permitiendo la entrada de agua y apresurando la desintegración y dispersión.

E.- Tiempo de mezclado

Para medicamentos muy potentes donde la relación excipiente-principio activo es muy alta en la tableta o cápsula, es importante determinar el tiempo de mezclado óptimo

del principio activo y del diluyente o excipiente, con el fin de asegurar la homogeneidad de ambos, y por lo tanto obtener uniformidad en la disolución.

#### F.- Fuerza y velocidad de compresión

La fuerza de compresión utilizada en la elaboración de la tableta es una de las determinaciones más importantes del tiempo de desintegración y de la velocidad de disolución de las tabletas. A medida que se aplica una mayor fuerza de compresión, la tableta se desintegra en un mayor tiempo y es de esperar que la disolución tarde más tiempo, por lo tanto la compresión debe ser regulada según la formulación.

#### G.- Las cubiertas (de película, azucaradas y entéricas)

Las cubiertas de película son delgadas, por lo general contienen un agente polimérico sintético, las cuales son directamente aplicadas a las tabletas comprimidas por diferentes técnicas, por lo que se disuelven más rápidamente que las cubiertas azucaradas. Las cubiertas azucaradas, por lo general se disuelven más lentamente que las anteriores.

Las tabletas entéricas en su mayoría contienen un agente plimérico sintético o natural, el cual es insoluble

en los contenidos del estómago, pero que se disuelven en los fluidos intestinales.

#### H.- Efectos de matriz.

Un tipo de tableta de liberación sostenida puede prepararse dispersando el medicamento en una mezcla de ceras o polímeros sintéticos, los cuales son inertes y no absorbibles en el tracto gastrointestinal. Cuando se administran oralmente, el agua entra a la matriz y lentamente libera el medicamento por difusión de los poros intergranulares.

#### I.- Condiciones ambientales

Debe evitarse el tipo de contaminación cruzada, por ejemplo en preparaciones farmacéuticas, en las cuales no se pretenden que contengan antibióticos, no deben ser manufacturadas en áreas donde pueden ser contaminadas con este tipo de partículas o de otros medicamentos pues estos afectarían la disolución del producto.

### 2.3 ABSORCION

La etapa de la absorción constituye el final de la - fase biofarmacéutica y el inicio de la fase farmacocinética.

La absorción de un principio activo depende de numerosos parámetros, tales como: las propiedades físico-químicas de la molécula del fármaco y de las etapas que preceden en la fase biofarmacéutica (liberación y disolución), ya que no puede absorberse más principio activo que el que se ha liberado previamente de la forma farmacéutica y disuelto en el medio biológico del lugar de administración. Las etapas de liberación y de disolución pueden ser factores limitantes de la absorción, tanto en volumen como en velocidad. Esta etapa de absorción ha sido desarrollada ampliamente en la fase farmacocinética.

## 2.4 BIODISPONIBILIDAD O DISPONIBILIDAD BIOLÓGICA

### 2.4.1 Clasificación de equivalencias

2.4.1.1 Equivalencia farmacológica

2.4.1.2 Equivalencia química

2.4.1.3 Equivalencia farmacéutica

2.4.1.4 Equivalencia clínica o terapéutica

2.4.1.5 Equivalencia biológica o bioequivalencia.

## 2.4 BIODISPONIBILIDAD O DISPONIBILIDAD BIOLÓGICA

Es un término que se ha introducido en el lenguaje - biofarmacéutico y que se define como:

"Una medida de la cantidad relativa de la dosis administrada que llega a la circulación general y de la velocidad a la cual esto ocurre".(\*)

El comportamiento del principio activo a nivel de la sangre se denomina generalmente "perfil de biodisponibilidad", y traduce de una manera global, la acción entre la fase de administración del principio activo y su fase de disposición en la circulación general.

Dado que los fenómenos de distribución de los fármacos desde la sangre hacia los tejidos son reversibles, - existe siempre una relación dinámica entre las distintas concentraciones tisulares y la concentración sanguínea del principio activo que se toma como referencia.

Una de las finalidades principales del concepto de - biodisponibilidad es el poner en evidencia las diferencias entre medicamentos que contienen un mismo principio activo, generalmente a las mismas dosis nominales y susceptibles de ser considerados como equivalentes.

---

(\*) Helman, José, Farmacotecnia Teórica y Práctica, 1a. edición, Tomo VIII, Compañía - Editorial Continental, México, Julio 1981.



## 2.4.1 Clasificación de equivalencias.

En los estudios de biodisponibilidad, se utiliza mucho el término de equivalencia, por lo que se considera importante conocer su significado.

### 2.4.1.1 Equivalencia farmacológica.

Corresponde a la incorporación en dos medicamentos de moléculas químicamente distintas pero que conducen a una misma actividad intrínseca que indica la presencia "in vivo" de un mismo substrato molecular activo. Las sales o los ésteres de un mismo principio activo poseen esta equivalencia en la medida en que una parte de la actividad no se atribuye al agente salificante o esterificante, un metabolito activo común, procedente de dos moléculas inactivas por sí mismas puede, teóricamente, asegurar esta equivalencia.

### 2.4.1.2 Equivalencia química

Corresponde a la incorporación en dos medicamentos destinados a una vía de administración común, de una dosis nominal idéntica del mismo principio activo.

En general, la forma farmacéutica de estos medicamentos es parecida (por ejemplo cápsulas y comprimidos), y cumplen las mismas normas físico-químicas oficiales (tal



como valoración del principio activo, tiempo de desintegración, etc.).

#### 2.4.1.3 Equivalencia farmacéutica

Corresponde a la incorporación en dos formas farmacéuticas de la misma especie de una dosis nominal idéntica del mismo principio activo. Estos equivalentes deben satisfacer por otra parte, el conjunto de las normas oficiales representadas o susceptibles de ser establecidas a nivel de la farmacopea (cinética de liberación "in vitro" del principio activo).

#### 2.4.1.4 Equivalencia clínica o terapéutica.

Corresponde a medicamentos equivalentes farmacológicos, químicos o farmacéuticos, que conducen, con una posología idéntica a la misma eficacia terapéutica controlada (o a la misma toxicidad) en un mismo individuo.

#### 2.4.1.5 Equivalencia biológica o bioequivalencia.

Cuando en un estudio de biodisponibilidad se comparan dos o más formulaciones diferentes conteniendo un mismo principio activo, uno de los cuales es aceptado como estandar.

La determinación de la concentración de un principio

activo en sangre o plasma es la mejor forma de conocer los niveles alcanzados por el fármaco en el cuerpo y especialmente en el sitio de acción, ya que la mayoría de los fármacos se distribuyen en los tejidos por medio de procesos físico-químicos reversibles y es razonable suponer que las concentraciones a nivel celular estén directamente relacionados con las concentraciones en sangre o plasma.

Si después de la administración de un medicamento se toma una serie de muestras de sangre y se analizan para conocer el contenido del principio activo y estos datos se grafican, se obtiene una curva de niveles de principio activo en sangre llamada curva de concentración en sangre versus tiempo.

El eje vertical característicamente representa la concentración de principio activo en sangre y el eje horizontal el tiempo después de la administración del medicamento.

En el momento de la administración de un medicamento la concentración del principio activo en sangre es cero, luego el fármaco se libera y/o se disuelve, siendo absorbido hacia la circulación. En este momento se encuentran concentraciones cada vez mayores del principio activo hasta que se obtiene una concentración máxima en sangre.

Este punto de concentración máxima es llamado el pico

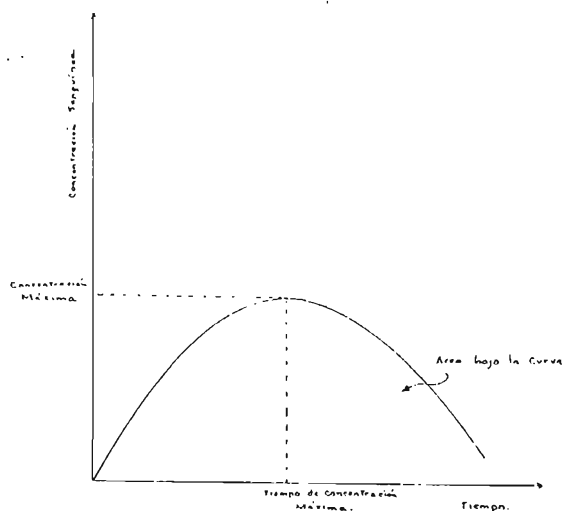
de una curva de concentración versus tiempo. Debe reconocerse que la eliminación de un principio activo realmente comienza tan pronto como este aparece en el torrente sanguíneo y continúa hasta que el fármaco ha sido completamente eliminado. La eliminación del fármaco resulta de la excreción urinaria y del metabolismo del mismo por el hígado y otros órganos.

La distribución del fármaco por los tejidos y fluidos extra celulares así como la absorción y eliminación afecta la forma de la curva de concentración en sangre versus tiempo.

Esta curva puede ser examinada matemáticamente y derivarse un número de parámetros farmacocinéticos tales como: tiempo de vida media, velocidad de absorción, velocidad de excreción, modelos de distribución, área bajo la curva, etc.

Para los estudios de bioequivalencia se han considerado tres parámetros importantes, entre diferentes formulaciones.

- a.) Concentración máxima del fármaco en sangre.
- b.) El tiempo al cual se alcanza la concentración máxima
- c.) El área bajo la curva concentración en sangre versus tiempo.



a.) Concentración máxima del fármaco en sangre.

El pico más alto de la curva representa la más alta concentración obtenida en sangre después de la administración oral de un medicamento.

Este parámetro es importante para determinar la concentración mínima efectiva (C.M.E.) y la concentración tóxica (C.T.) en un estudio de dos o más formulaciones.

Los valores de CME y CT no han sido determinadas para la mayoría de medicamentos y varía considerablemente de un individuo a otro.

Probablemente cada individuo tiene un CME y CT especí

fica por lo que debe considerar este concepto para la importancia en la biodisponibilidad.(\*).

b.) Tiempo de concentración máxima

El segundo parámetro en importancia es la medida del tiempo necesario para obtener la concentración máxima después de la administración de un medicamento, este tiempo es llamado "tiempo de concentración máxima en sangre".

Este parámetro está relacionado con la velocidad de absorción de principio activo de una formulación y es utilizado como una medida de este parámetro.

c.) Area bajo la curva de concentración de sangre versus tiempo.

El tercero y quizá más importante parámetro para la evaluación de biodisponibilidad.

El área bajo la curva de concentración sanguínea versus tiempo, interviene en numerosas relaciones farmacocinéticas. Para su determinación existen varios métodos, entre los cuales se tienen: mediante un planímetro, método gravimétrico (consiste en recortar las curvas dibujadas en papel milimetrado y pesarlas en una balanza de precisión),

---

(\*) Chodos, D.J. y Disanto, A.R. Basics of Bioavailability and Descriptions of Ppjhon Single-dose. Study design, published by the Upjhon Company, Kalamazon, Michigan, 1974.

también por método matemático llamado la regla trapezoidal.

Se determina por el método matemática el área bajo la curva (ABC), integrando la ecuación de la curva de concentración de medicamento en la sangre versus tiempo, para la vía I.V., de la siguiente forma:

$$ABC_{I.V.} = \int_0^{\infty} c dt = C^{\circ} \int_0^{\infty} e^{-kt} dt \quad (\text{ecuación 1})$$

Resolviendo la integral se tiene:

$$ABC_{I.V.} = \frac{C_0}{K}$$

El área bajo la curva es igual a la concentración de medicamento en la sangre a tiempo cero ( $T_0$ ), dividida por la constante de velocidad de eliminación ( $K$ ). En donde  $C_0$  es igual a la dosis administrada dividida por el volumen de distribución aparente, obteniendo:

$$ABC_{I.V.} = \frac{\text{Dosis}}{V_d \cdot K} \quad (\text{ecuación 2})$$

Para determinar el área bajo la curva en una administración oral, debe tomarse en cuenta que no todo el medicamento administrado es absorbido por lo que se considera una fracción de dosis absorbida denominada F.D. Se expresa de la siguiente manera:

$$ABC_{\text{oral}} = \frac{F.D.}{V_d \cdot K}$$

## **CAPITULO II**

**ANALISIS DE LA BIOFARMACIA**

**EN LOS MEDICAMENTOS**

**ADMINISTRADOS POR VIA ORAL**

## 1. ELECCION DE LA VIA ORAL

La vía oral es la forma de administración que la naturaleza ha destinado a toda sustancia que debe ser absorbida por el organismo y reabsorbida en el medio interior. La función del aparato digestivo es la absorción de la mayor parte de los alimentos necesarios para el mantenimiento de la vida; es por tanto, la vía más natural para la introducción de una sustancia medicamentosa en el organismo. Por otra parte es la más utilizada, al menos fuera del área hospitalaria.

Es la vía principal de la automedicación y la mejor aceptada generalmente por los pacientes, sobre todo cuando se trata de enfermedades crónicas, en los que el tratamiento puede durar meses y algunas veces toda la vida.

Para los niños la vía oral es la tolerada más fácilmente debido a una aromatización adecuada y a la facilidad con que se pueden triturar los comprimidos o vaciar el contenido de una cápsula en una medida de agua azucarada o en la leche.(\*).

---

(\*) Ajache, J.M. Devissaguet J.Ph., Guyot-Hermann, A.M. Biofarmacia. Traducción de la 2a. edición. Editorial El Manual Moderno. México. 1983.



## CRITERIOS DE ELECCION DE LA VIA ORAL

- Prácticamente es la única vía posible para el tratamiento de problemas digestivos por insuficiencia enzimática o para aquellas afecciones locales del aparato digestivo, como las afecciones intestinales, algunas parasitarias para asegurar una protección en caso de inflamación o de ulceración de la mucosa.

Lo que debe considerarse primordialmente cuando se trata de la vía oral, son las contraindicaciones. Tales como las siguientes:

- Es necesario tener en cuenta las condiciones fisiopatológicas en las que se encuentra el paciente; un antiemético no puede ser administrado por vía oral sin riesgo de ser expulsado del organismo antes de que haya podido actuar.
- En el medio gástrico ciertos principios activos pueden ser destruidos (enzimas digestivas como la lipasa, ciertas penicilinas, etc.); otras pueden ser irritantes para la mucosa (salicilato sódico transformado en ácido salicílico). Un recubrimiento gastrorresistente permite disminuir este inconveniente. Por otra parte, el principio activo puede ser presentado en forma hidrofoba en medio gástrico (estearato de eritromicina); por

lo que la disolución se encontrará disminuida.

- Las enzimas proteolíticas del aparato gastrointestinal podrán destruir los principios activos de los polipéptidos o proteínas (insulina, hormonas polipépticas).
- Existen algunas interacciones entre el principio activo y ciertos constituyentes del conducto gastrointestinal que conducirán a la formación de complejos poco absorbibles (Ej. Mucina-Estreptomicina, Sales Biliares-Amonios Cuaternarios).
- Generalmente en la vía oral no se alcanza rápidamente concentraciones altas de principio activo a nivel sanguíneo, por lo que debe tomarse en cuenta éste inconveniente.
- Ciertos principios activos son biotransformados en la pared intestinal y llegan a la sangre más o menos alterados.
- El efecto del "primer paso hepático", también debe ser considerado. Un principio activo debe ser bien absorbido en su forma activa pero puede tener un aclaramiento hepático, que se traduce en una transformación que da lugar a metabolitos inactivos.

Debe tomarse en cuenta cada uno de estos criterios para elegir los principios activos que deben ser administrados por la vía oral.

2. CINETICA DE LIBERACION. FACTORES TECNOLOGICOS Y DE FORMULACION.

2.1 Formas farmacéuticas orales.

2.1.1 Formas farmacéuticas líquidas

2.1.1.1 Soluciones

2.1.1.2 Dispersiones

2.1.1.3 Formas semilíquidas

2.1.2 Formas farmacéuticas sólidas

2.1.2.1 Polvos

2.1.2.2 Cápsulas duras

2.1.2.3 Microcápsulas

2.1.2.4 Comprimidos

2.1.2.5 Comprimidos recubiertos.

## 2. CINETICA DE LIBERACION.

### FACTORES TECNOLOGICOS Y DE FORMULACION

La forma farmacéutica no es una especie de acondicionamiento más o menos estático del principio activo. Su estructura influye ampliamente sobre la biodisponibilidad.

La forma farmacéutica se compara a una entidad destinada a liberar un principio activo según una cinética deseada lenta o rápida, en un lugar determinado del organismo donde se encuentran los lugares de absorción óptima, - lo que se denomina un "Sistema de Liberación de Fármacos". Es necesario por tanto que éste "Sistema" esté bien regulado. En una formulación correcta, la dosis de principio activo debe ser completamente liberada y absorbida durante su permanencia en el organismo, incluso si se trata de una forma de acción prolongada.

La liberación debe hacerse en el momento oportuno; - más allá del estómago, si el producto es sensible a la acidez o a las enzimas gástricas. Deberá ser sin embargo, suficientemente rápida si el producto es absorbido de manera selectiva en el duodeno o en las partes altas del yeyuno.

## 2.1 FORMAS FARMACEUTICAS ORALES

Las formas farmacéuticas orales se pueden clasificar según los distintos tiempos en el que se dispone en el organismo, las cuales son: formas líquidas y formas sólidas.

### 2.1.1 Formas farmacéuticas líquidas

El medicamento en forma líquida, presenta menos problemas de absorción y por lo tanto son más favorables, entre ellas se tiene: soluciones (jarabes, elixires, etc), dispersiones (emulsiones, suspensiones) y semilíquidos.

#### 2.1.1.1 Solución (Jarabes, elixires)

En base a la "absorbabilidad" del principio activo, se establece que la formulación más favorable para la absorción de un principio activo es la que lo presenta en:

- Su forma activa
- Solución
- Estado ionizado si el producto tiene una absorción pasiva. En este caso que es el más frecuente, la absorción está en función del coeficiente de reparto (vehículo/membrana fisiológica).

Existen numerosos principios activos poco hidrosolubles o inestables en medios acuosos, los cuales se pueden

incrementar su solubilidad usando diversos sistemas tales como:

- a) Modificando la constante dieléctrica del vehículo por adición de disolventes hidromiscibles fisiológicamente compatibles (polietilenglicol, propilenglicol, glicerina, etc.). Para algunos valores de la constante dieléctrica del medio, se tienen solubilidades óptimas.
- b) Disolver un principio activo muy liposoluble en un vehículo hidro-dispersable del tipo de los aceites esterrificados.

En el aparato digestivo la solución se auto-emulsiona finamente, favoreciendo la absorción respecto a la solución oleosa simple.

- c) Transformar el principio activo en una forma hidrosoluble.
  - Por formación de sales
  - Por formación de diversas combinaciones
  - Por solubilización micelar con la ayuda de un agente tensioactivo. Pero recordando que el principio activo micelado no es absorbible, sino que esta en equilibrio con su forma libre, única capaz de ser

absorbida.

### 2.1.1.2 Dispersiones

Si el fármaco no es suficientemente soluble para ser presentado en forma disuelta, se puede considerar su administración en emulsión o suspensión.

#### A.- Emulsión.

El principio activo emulsionado puede presentarse en dos formas:

- a.) Una difusión del principio activo de la fase dispersa hacia la fase continua la cual depende de:
- Coeficiente de reparto del principio activo.
  - Del tamaño de las microgotas de la fase dispersa, cuanto más pequeñas sean, mayor será la superficie ofrecida por la fase externa para la extracción. Cuando las microgotas aceitosas alcanzan el tamaño de los quilomicrones, se puede pensar en una absorción directa de ellas por los quilíferos.
  - De la viscosidad de la fase dispersa en la que el principio activo está en solución.
- b.) Una difusión de la fracción de principio activo disuelto en la fase continua a través de la membrana biológica.



Generalmente, se añade un agente espesante a la fase continua acuosa, a fin de favorecer la estabilidad de la emulsión. Por otra parte, existe el efecto desfavorable de la viscosidad, estos productos, que son generalmente macromoleculares pueden reaccionar con ciertos principios activos, dificultando en mayor o menor grado la absorción.

La difusión de los principios activos poco hidrosolubles está influenciada por las proporciones de volumen entre dos fases y por la naturaleza de los adyuvantes.

En resumen, se puede decir que la rapidez de liberación en el organismo de principio activo contenido en la fase dispersa de una emulsión estará en función del equilibrio entre las dos propiedades siguientes:

- La absorbabilidad del principio activo en la fase continua.
- La velocidad del paso del principio activo de la fase dispersa a la fase continua permitiendo una "recarga" de ésta, a medida que tiene lugar la absorción.

Puede conseguirse una solubilización micelar del principio activo en la fase continua acuosa aumentando la solubilidad aparente del principio activo en esta fase. Según la naturaleza y la concentración del agente tensioactivo,

se puede modificar el coeficiente de reparto del principio activo entre las dos fases de la emulsión, en la cual se tendrá entonces un doble equilibrio.

Principio Activo  $\longrightarrow$  Principio Activo  $\longrightarrow$  Principio Activo  
 en Fase Dispersa  $\longleftarrow$  en Fase Externa  $\longleftarrow$  Micelar



Principio Activo  
 Absorbido

#### B.- Suspensión

Si no se puede o no se quiere presentar el principio activo en forma disuelta o emulsionada, la forma que permite la mejor biodisponibilidad es la suspensión acuosa.

A pesar de que el fármaco se encuentra en forma sólida, está finamente dividido, dispersado y finamente "humedecido" en medio acuoso miscible con los jugos digestivos. Esta preparada para la disolución en las mejores condiciones después de que la pequeña fracción disuelta en el vehículo haya sido absorbida.

La cinética de liberación de las suspensiones en el organismo se desarrollan en dos tiempos:

a.) Disolución del principio activo a partir de las partículas.

b.) Absorción del principio activo disuelto.

La rapidez del fenómeno global depende del equilibrio entre:

- Las características de absorbabilidad del principio activo, que serán responsables de la velocidad de disminución de su concentración en la fase externa.
- La solubilidad del principio activo en forma activa en la fase externa.

Uno de los principales factores que afectan es el tamaño de las partículas que no solo deberán ser muy pequeñas sino permanecer así, la duración de los cristales durante el envejecimiento, frena la velocidad de disolución así como el "apastelamiento" es decir, la formación de un sedimento muy difícil de redispersar por asociación de - partículas entre sí.

### 2.1.1.3 Semilíquidos

El principio activo en estado líquido o semi-líquido en cápsulas blandas (principio activo en solución o en - suspensión).

Las cápsulas blandas que contienen un líquido son intermedios entre las formas orales líquidas y las formas -

orales sólidas.

Se distinguen 4 casos:

- Principio activo disuelto
  - a) En un vehículo graso
  - b) En un vehículo hidromiscible
- Principio activo en suspensión
  - a) En un vehículo graso
  - b) En un vehículo hidromiscible

Al problema de la biodisponibilidad de un principio activo en solución o en suspensión se añade el de la apertura de la cubierta de gelatina.

Apertura de la cubierta de gelatina.

Tiene lugar en menos de 10 minutos. La cubierta de gelatina se disuelve lentamente, se perfora, se deshace y se deja difundir su contenido líquido.

Factores que pueden influir sobre este tipo de apertura.

- El tipo de gelatina (A o B) y su fuerza de gelificación, cuanto más fuerte es más lenta es su disolución.
- La velocidad de disolución de gelatina es más rápida en medio ácido. Así pues el tiempo de apertura puede ser

muy variable dependiendo del individuo. De la misma forma influye el momento de la toma del medicamento en ayunas (pH muy ácido próximo a 1), durante o después de una comida (pH menos ácido de 3-5).

- La pepsina no activa la degradación de la gelatina - cuando la cápsula es reciente pero se ha observado "In vitro" que acelera la apertura de las cápsulas envejecidas. Así pues, el envejecimiento puede disminuir la velocidad de liberación de los fármacos en cápsulas blandas como consecuencia de la formación de una película resistente.

#### 2.1.2). Formas farmacéuticas sólidas

El medicamento sólido se considera desde la forma más simple a la más compleja, de la siguiente manera: en polvo, cápsula o comprimido.

- a.) Un polvo se debe mojar para que el principio activo pueda disolverse.
- b.) En cápsula, la cubierta debe romperse en primer lugar.
- c.) En comprimido debe existir una destrucción de la estructura coherente de la forma, una "disgregación" para alcanzar el estado de polvo.

### 2.1.2.1 Polvo

El polvo debe ser humectado por los líquidos acuosos del aparato digestivo para poder disolverse, en función - de los distintos factores (tamaño de las partículas, forma cristalina), etc.

Esta "humectación" depende de las cualidades de la superficie del principio activo pulverulento, tales como: energía almacenada, porosidad del lecho de polvo, carácter más o menos hidrófilo o hidrófobo de los principios activos, forma, estado de la superficie, porosidad de las partículas, humedad del polvo, etc.

#### A.- Energía almacenada

En una cantidad de polvo, pueden existir fuerzas que podrían denominarse "fuerzas de cohesión", son de naturaleza diversa: fuerza electrostática (fuerzas de Vander Waals) y fuerzas de adhesión debidas a la humedad absorbida en la superficie de la partícula (fuerzas capilares).

Las fuerzas electrostáticas se originan de la fricción entre las partículas cuando el polvo está en movimiento, - después de una mezcla, por ejemplo después de un deslizamiento por la tolva de alimentación de una máquina.

En el caso de una trituración mecánica, cuando más ac

tiva es, mayor es la energía acumulada por las partículas y mayor es la tendencia a formar aglomerados.

Las modalidades de incorporación en una forma farmacéutica de el polvo (cápsulas, por ejemplo) inducen a fuerzas de cohesión, más o menos grandes que son importantes en la disolución del principio activo y en la liberación en el organismo a partir de la forma farmacéutica.

#### B.- Porosidad del lecho de polvo

Existe una porosidad determinada del lecho para que la humectación sea óptima.

Para una porosidad del lecho superior, existe demasiado aire incluido y en ausencia de un tensioactivo, la humectación será baja si el principio activo en polvo es poco hidrófilo.

La noción de "porosidad del lecho de polvo" se considerará en el caso de las cápsulas duras.

#### C.- Forma, estado de la superficie, porosidad de las partículas.

La superficie presenta irregularidades o cavidades que tienen tendencia a retener aire y será difícil de humectar.

Por otra parte puede presentar impurezas, trazas de

óxido, que disminuyen la humectación.

Las partículas de ciertos adyuvantes como el talco poseen finos canalículos que, contienen aire dificultando la humectación en ausencia de agentes tensioactivos.

#### D.- Humedad del polvo

"La adición de adyuvantes que facilitan la dispersión y la humectación del polvo es, a menudo, necesario"(\*)

#### E.- Mezcla de productos pulverulentos

La humectación de un polvo pulverulento se mejora al adicionar algebraicamente una sustancia hidrófila, tal como la lactosa.

El tamaño de las partículas del producto hidrófilo debe ser inferior al del principio a disolver con el fin de establecer un recubrimiento y evitar el aglomerado, así disminuye las fuerzas de adhesión interparticulares.

Los polvos simples o compuestos, raramente se administran sin dosificar. En general se distribuyen en dosis unitarias en forma de papeles o de sobres termosoldados. Algunas veces son hidrosolubles y permiten la absorción rápida.

---

(\*) Aiache, J.M. Devissaguet J. Ph., Guyot-Hermann A.M. Biofarmacia, Traducción de la 2a. edición, Editorial El Manual Moderno, México, 1983.



Los polvos compuestos en sobres termosellados pueden ser insolubles y deben ser suspendidos extemporáneamente en agua (forma pediátrica de numerosos antibióticos). La biodisponibilidad del principio activo, será mejor que a partir de la forma "comprimida" de más difícil ingestión para un lactante.

#### 2.1.2.2 Cápsulas duras

La liberación en el organismo de los principios activos contenidos en las cápsulas se lleva a cabo en diversas etapas:

##### A.- Apertura de la cápsula de gelatina.

Al llegar al estómago la gelatina comienza a disolverse, la cubierta se embebe de líquido y después se rompe - por los dos polos, normalmente en 3-5 minutos. El contenido se dispersa en el medio antes de que la cubierta se haya disuelto completamente y el líquido gástrico comienza a impregnar el contenido aún aglomerado.

En la apertura de la cápsula intervienen ciertos factores, como son:

- Tamaño de la cápsula: independiente de la naturaleza - del contenido, las cápsulas de mayor tamaño son las más lentas en romperse. Este factor parece tener poca im-

portancia.

- pH gástrico: A pH ácido, se dá una apertura y una disolución más rápida.
- Temperatura: "In Vitro" se han encontrado diferencias del 10-15 minutos a 35 ó 37°C.
- Posibilidad de interacción entre la gelatina y el contenido: Con el tiempo, ciertos principios activos reaccionan con la gelatina de la cápsula provocando su endurecimiento y un alargamiento, algunas veces notable - del tiempo de apertura.
- El envejecimiento y las condiciones de almacenamiento del producto pueden provocar un alargamiento del tiempo de apertura independientemente de una interacción gelatina-contenido.

B.- Humectación y dispersión del polvo.

La dispersión del polvo es la condición necesaria para la buena disolución del principio activo.

En general si el contenido de la cápsula es poco hidrófilo, será ventajoso que esté lo menos apretado o apelmasado posible. Por otra parte Aguiar y Cols, demuestran que un polvo que tiene tendencia a formar agregados en con

tacto con el agua, lo formará de la misma manera si igual peso es colocado en una cápsula grande o en una pequeña.

Los agentes tensioactivos pueden mejorar la humectación. La naturaleza y las propiedades físico-químicas del contenido son primordiales.

#### C.- Tamaño de las partículas, granulación

En general, cuanto mayor es el tamaño de las partículas, más permeable es la capa de polvo a los líquidos y se dispersará fácilmente. A igual tamaño de partículas, la velocidad de disolución aumenta, al mismo tiempo que la porosidad, los polvos más finos, tienen algunas veces, una velocidad de disolución menor que los más gruesos que no forman aglomerados. Para resolver problemas de formación de agregados o para disminuir el volumen aparente de las cápsulas, algunas veces el gránulo es más fácil de humectar que el polvo inicial.

#### D.- Naturaleza química del contenido de las cápsulas.

Parece ser que este fenómeno no tenga una incidencia muy importante.

#### - Adyuvantes

La naturaleza de los adyuvantes tiene más importancia

sobre la biodisponibilidad que las fuerzas de compactación. El efecto de los adyuvantes será tanto mayor cuanto menor sea el tamaño de partícula del principio activo.

#### - Diluyentes o excipientes

Si el diluyente es abundante, su masa en la cápsula deberá presentar, en función de su hidrosolubilidad, los caracteres de porosidad que permitan la mejor penetración del líquido. Los diluyentes no son siempre tan inertes - como se podría creer.

Se precisa que "el diluyente debería ser elegido en función de su solubilidad y proporcionalmente a la cantidad de principio activo". (\*)

Debe utilizarse un diluyente insoluble para un principio activo soluble (producto hidrófilo insoluble como el almidón o la celulosa). Los diluyentes solubles del tipo de la lactosa son convenientes para los principios activos poco hidrosolubles.

#### - Agentes lubricantes

La necesidad de un buen agente lubricante es para tener un llenado regular al utilizar ciertas máquinas.

---

(\*) Aiache, J.M. Devissaguet J. ph., Guyot-Hermann A.M., Biofarmacia, Traducción de la 2a. Edición, Editorial El Manual Moderno, México, 1983.

Estos agentes recubren más o menos el polvo e impiden la formación de aglomerados; pero en general son hidrófobos (talco, estearato magnésico).

Se dá una disminución de la velocidad de disolución en función del aumento de la cantidad de agentes lubricantes hasta una cierta concentración límite, a partir de la cual, no se producen más cambios.

#### E.- Tecnología de fabricación

El encapsular los polvos, se necesita una previa mezcla cuidadosa de los distintos elementos que la componen. La encapsulación será mejor cuanto más homogénea en tamaño, sean las partículas y más parecidas en densidad. Si la mezcla es vigorosa y prolongada, algunas partículas frágiles pueden romperse. Al utilizar un agente deslizante - como el estearato de magnesio, el tiempo de mezcla disminuye la velocidad de disolución. Este fenómeno se debe a la rotura de las partículas de estearato durante la mezcla, así se permite un recubrimiento hidrófobo más completo de las partículas a disolver.

La humectación de un principio activo con un agente - hidrófilo, se realiza al añadir este progresivamente, en etapas sucesivas.

El tipo de máquina que induce a una compactación más o menos grande del polvo al interior de la cápsula de gelatina, podrá interferir sobre la dilución del principio activo, sobre todo si este es poco hidrófilo. Las máquinas que trabajan por envase compactan poco los polvos.

Las máquinas que llenan las cápsulas con un sistema dosificador de compresión producen en la cápsula un aglomerado coherente.

### 2.1.2.3 Micro-cápsulas

Son partículas recubiertas que no constituyen ellas solas una "forma farmacéutica", pero algunas veces serán tratadas como tales. La técnica consiste en introducir un principio activo líquido en el interior de un recubrimiento sólido o un recubrimiento de partículas sólidas por una película de sustancia adecuada.

En un estudio biofarmacéutico sólo presentan interés las microcápsulas de liberación programada. Sin embargo, algunos principios activos son "microencapsulados" para protegerlos de los agentes exteriores, evitar las incompatibilidades, para presentar un líquido en forma sólida y también para enmascarar un sabor desagradable.

La cubierta, a base de polímeros fácilmente solubles,

gelatina o derivados de la celulosa, debe disolverse rápidamente en los líquidos del aparato digestivo.

#### 2.1.2.4 Comprimidos

Las mezclas de polvos o granulados podrán ser compactados para darles la forma "comprimida" y generalmente la más usada de las formas orales.

Para la liberación en el organismo de los principios activos contenidos en un comprimido, es necesaria la destrucción de la estructura de éste, en la gran mayoría de los casos, sólo ciertas formas de comprimidos de acción programada, el cual dejará difundir el principio activo - sin la destrucción de su estructura.

La compresión ha encerrado fuertemente las partículas o los gránulos de mezclas a comprimir, estableciendo enlaces de cohesión que existen ya de manera más o menos débiles en la mezcla pulverulenta inicial, pero que han sido reforzados considerablemente por la compresión, que pone en estado íntimo la superficie de las partículas.

Debe tenerse presente que en la formación de la masa coherente de partículas que forma el comprimido. Existe una energía acumulada por efecto de los enlaces de cohesión.

En la desintegración cuánto más rápida y de la manera más homogénea posible pueda penetrar el agua, aumentará la velocidad de desintegración y más pequeños serán los fragmentos resultantes, lo cual permite una disolución más rápida del principio activo.

El papel del agente desintegrante es introducir el agua lo más rápido posible y de la forma más dispersa posible en el seno del comprimido. Por esta razón los desintegrantes son de naturaleza particularmente hidrófila.

A.- Cinética de liberación en el organismo a partir de los comprimidos.

El comprimido en el cual la toma de agua condiciona la disgregación, debe ser administrado con un vaso de agua, el cual diluye el medio gástrico, relativamente viscoso, permitiendo una mejor penetración del agua en el seno del comprimido. La tensión superficial del medio gástrico, inferior a la del agua, debido a un ligero reflujo de sales biliares facilita la operación.

Algunos procedimientos tecnológicos o de formulación permiten modular el ritmo de la liberación y de la disolución del principio activo para programar la intensidad de su acción, así como para prolongarla.



Se puede preservar el principio activo frente a la acción del jugo gástrico dando gastroresistencia al comprimido o al principio activo. En efecto la disolución del principio activo no se hace solamente a partir de los fragmentos últimos procedentes de la disgregación si no también a partir de los agregados más o menos grandes que se liberan.

Dado que en todo proceso de disolución, el tamaño de las partículas a disolver, tiene gran influencia sobre la velocidad del fenómeno, las más pequeñas se disuelven mucho más rápido, parece lógico pensar que el tamaño de los fragmentos y partículas procedentes de la disgregación como desintegración es uno de los factores que regulan la velocidad de disolución.

Clasificación de los distintos tipos de disgregación:

- a.) Disgregación macrogranular: El comprimido se disgrega en grandes fragmentos que sedimentan rápidamente en el fondo del recipiente durante un ensayo de disolución "In Vitro". Aunque el tiempo de disgregación sea generalmente corto en este caso, la disolución - del principio activo puede ser lenta si no hay desintegración rápida de los grandes fragmentos, pues se realizará por difusión.

Este tipo de disgregación puede producirse si la compresión ha sido hecha a partir de un polvo granulado en malas condiciones o si la fuerza de compresión es mal impartida en la masa del comprimido, originando zonas más duras.

- b.) Disgregación microgranular: La disgregación de este tipo se realiza en aglomerados relativamente pequeños que se dispersan y después sedimentan más o menos rápido en el recipiente de un ensayo "In Vitro".
  - c.) Disgregación "Micronizada" o de aspecto coloidal: El medio en el cual se realiza la disgregación llega a ser, en este caso, de aspecto lechoso como consecuencia de la dispersión del comprimido en partículas finas.
- B.- Factores tecnológicos que influyen en la liberación y disolución a partir de los comprimidos.
- Fuerza de compresión y porosidad de la masa del comprimido.

Los poros son una vía de entrada importante del agua en el seno del comprimido; disminuir la porosidad del comprimido constituye una disminución potencial de su velocidad de disgregación y de la velocidad de disolución del -

principio activo.

- Tipo de máquina de comprimir.

La fuerza aplicada durante la compresión se encuentra mejor repartida en el comprimido obtenido con una máquina rotativa, trabajando con los dos punzones inferior y superior, que el caso de una máquina alternativa o excéntrica que producirá comprimidos menos homogéneos, presentando zonas más duras en la cara correspondiente al punzón superior. Los lubricantes al disminuir las fuerzas de fricción, permitirán un mejor reparto de las fuerzas en la masa a compactar. Los comprimidos así formados serán homogéneos desde el punto de vista de la dureza y por consiguiente de la porosidad y de la disolución.

Métodos de fabricación

a.) Compresión directa.

El tiempo de disgregación y la velocidad de disolución dependerá de los excipientes utilizados. Estos deberán presentar propiedades de enlazantes secos y favorecer el deslizamiento, aunque algunas veces influirá sobre la rapidez de disgregación.

b.) Granulación.

La granulación del polvo a comprimir permitirá un aumento en la densidad de éste y la constitución de un gránulo que resbala mejor en la tolva de alimentos de la máquina.

Su dureza repercute sobre la velocidad de disolución posterior del principio activo. Por otro lado los gránulos relativamente grandes provocarán una porosidad elevada.

- Granulación en seco.

Permite en general una disgregación más rápida, pero la fuerza de compresión en la fabricación de los primeros comprimidos no debe ser demasiado elevada para que no origine formación de zonas demasiado compactas que la trituración no destruida.

Se aconseja para una liberación rápida, añadir la mitad del desintegrante en el gránulo antes de la granulación y el resto en la fase externa. La disgregación será entonces microgranular y la disolución más rápida.

- Granulación en húmedo.

La granulación en húmedo es muy utilizada para la com

presión de una mezcla de polvos. Necesita distintas operaciones que podrán interferir sobre la liberación y la disolución del principio activo.

Condiciones necesarias para que se lleve a cabo una granulación en húmedo:

- La humectación del polvo necesita la incorporación de un líquido.
- Esta adición debe ser regular para obtener una humectación homogénea.
- La estandarización del tiempo de mezcla es muy importante.
- La naturaleza del líquido, su volumen y su concentración condicionan la porosidad final del gránulo y su dureza.

C.- Factores de formulación que influyen en la liberación y en la disolución a partir de los comprimidos.

Los adyuvantes necesarios para la elaboración de un comprimido pueden tener un papel muy importante sobre la biodisponibilidad de los principios activos incluidos, será más relevante cuanto menor sea la dosis de principio activo en el comprimido y cuanto menos absorbible sea este -

en estado puro.

- Influencias de los diversos excipientes utilizados:

a.) Diluyentes.

En general se preferirá diluyentes hidrosolubles como la lactosa (da a menudo comprimidos duros de liberación relativamente lenta e incompatible con los principios activos aminados), o ciertos productos de hidrólisis del almidón y muchos azúcares (provocan dificultades en las máquinas, para corregir éste inconveniente debe auxiliarse de otros adyuvantes). La asociación almidón-lactosa a menudo es beneficiosa en compuestos de naturaleza hidrofoba.

b.) Aglutinantes.

Se ha demostrado que la viscosidad desarrollada por distintos espesantes disminuye la disolución, cuando se añaden a concentraciones crecientes, pero no existe una relación directa entre la velocidad de disolución y la viscosidad.

La polivinilpirrolidona (PVP) y el engrudo de almidón son los más favorables cuando el principio activo es hidrófobo, la utilización de la solución acuosa de un agente viscoso para la granulación húmeda, puede tener un efecto beneficioso en la disolución de éste; envolviendo las par

tículas de principio activo de una película hidrófila, el espesante puede facilitar su humectación y su disolución.

c.) Disgregantes o desintegrantes.

La función de los disgregantes es aportar agua al seno del comprimido, entre las partículas y los gránulos - que lo constituyen.

Se distinguen tres tipos de disgregantes:

- Los agentes de forma globular cuyas partículas se hinchan en contacto con el agua. (carboximetil almidón).
- Los agentes de forma globular que no se hinchan o lo hacen poco (PVP reticulado).
- Los agentes fibrosos (celulosas).

d.) Lubricantes.

Su frecuente naturaleza hidrófoba dificulta la humectación y por tanto la disolución del principio activo. (ver agentes lubricantes en cápsulas).

#### 2.1.2.5 Comprimidos recubiertos.

La función principal de el recubrimiento de los principios activos es para protegerlos de los agentes externos y dependiendo de el lugar de su liberación donde se lleva-

rá a cabo su absorción, ya sea en el estómago o el intestino. Se clasifican de dos formas: No gastrorresistentes y gastrorresistentes.

A.- Los recubrimientos no gastrorresistentes son usados en las siguientes necesidades:

- Para proteger un principio activo de la degradación por los agentes exteriores (oxígeno, humedad, luz).
- Para aislarlo de otro principio activo con el que es incompatible.
- Para enmascarar un sabor desagradable.

En general la influencia de estos recubrimientos no gastrorresistentes, en la liberación y disolución de los principios activos es pequeña, puesto que son solubles en medio gástrico. Sin embargo el tiempo necesario para la disolución del recubrimiento puede causar cierto retraso, en particular en el caso de grageas con azúcar.

a.) Comprimidos recubiertos por "recubrimiento en seco".

Se realiza por la compresión, alrededor de un núcleo, de una masa pulverulenta o granulada. Si la forma obtenida no sufre un recubrimiento final por otra técnica, la liberación a partir de esta forma se realizará en dos etapas:



- Disgregación de la primera capa y liberación eventual del principio activo incluido.
- Disgregación del núcleo. En ocasiones éste puede empezar a embeberse y disgregarse ante la desaparición total de la primera "cubierta". Este tipo de comprimido se elabora para asegurar la separación de productos incompatibles durante su conservación. El tiempo de disgregación de la capa externa en función de diversos factores tecnológicos han demostrado el aumento del tiempo de liberación con: la fuerza de compresión, el peso de la capa de recubrimiento y la disminución del tamaño del gránulo.

b.) Comprimidos recubiertos con película.

Se obtiene mediante el depósito en la superficie del núcleo de una película de algunas micras de espesor de una sustancia que aseguran a la vez la protección del comprimido y la difusión adecuada del principio activo en los medios biológicos. En el caso de los recubrimientos no gastrorresistentes, la película es soluble en medio gástrico. El espesor de la película está condicionado por la viscosidad de la solución del agente filmógeno y por el número de capas depositadas.

La adición de polvo favorece la porosidad y mejora la

velocidad de disolución.

c.) Grageas.

La fabricación de grageas con azúcar es una de las técnicas más antiguas de recubrimiento de los comprimidos. La capa de recubrimiento está compuesta por diversos estratos de espesores desiguales.

La adición de jarabe forma una capa de sacarosa finamente cristalizada muy hidrosoluble.

El espolvoreado de productos pulverulentos hidrófilos a lo largo de estas operaciones favorece la porosidad del recubrimiento y la penetración del agua.

Es lógico pensar que la capa de "encerado" final puede aportar una barrera a la penetración de líquidos pero en realidad es porosa y muy fina.

B.- Formas gastrorresistentes.

El recubrimiento entérico se utiliza por varias razones entre las principales están:

- Proteger al principio activo de la acción desnaturante del jugo gástrico.
- Prevenir un efecto vomitivo de ciertos principios acti-

vos o un mal desarrollo de la digestión gástrica por la presencia de principios activos alcalinos.

- Evitar el contacto con la mucosa gástrica de productos corrosivos para ésta.
  - Impedir o dificultar la disolución en los líquidos del aparato digestivo de principios activos que deben actuar en las partes distales del intestino delgado o a nivel del cólon.
- a.) Principales tipos de recubrimientos gastrorresistentes enterosolubles.

Para la liberación de los principios activos se utilizan las diferencias de composición y de propiedades físicas entre los medios gástricos intestinales, como son:

- pH menos ácido, incluso neutro o ligeramente alcalino del medio intestinal.
- A nivel intestinal, presencia de sales biliares y de lipasa.
- Presencia de tripsina y quimotripsina, cuya acción proteolítica se ejerce sobre ciertas proteínas que no ataca la pepsina.

En base a lo anterior se han diseñado tres tipos de

recubrimiento gastrorresistente:

- Recubrimiento que se disuelven en función del pH.

Este modo de liberación es el más corriente, por ser en función de pH, se recordará que el pH medio gástrico es 1-3.5; más ácido en ayunas se eleva por disolución durante una comida, se puede alcanzar el pH 5.

- El recubrimiento entérico ideal debe resistir pH de 1-5 y disolverse o disgregarse a partir de pH 5.5, lo que es evidentemente difícil.

El producto de recubrimiento, de alto peso molecular, en la forma no disociada, es insoluble, así resisten la disolución en medio gástrico. Cuando el pH se eleva, el polímero se ioniza progresivamente y se hace soluble, esto es lo que ocurre en medio intestinal.

El pKa del agente de recubrimiento condiciona el grado de gastrorresistencia y el nivel de liberación intestinal.

- Recubrimiento por materias grasas que se emulsionan y sufren una hidrólisis parcial en el intestino.

En este tipo de recubrimiento se utilizan materias grasas que deben tener un punto de fusión ligeramente supe

rior a 37°C, a fin de no reblancederse demasiado en el es tómago.

Se han utilizado diversos excipientes grasos como: cera de carnauba, ácido esteárico, así también productos semi-sintéticos.

Este tipo de recubrimiento se utiliza en partículas para la fabricación de formas de acción programada.

b.) Factores que influyen sobre la calidad del recubrimiento entérico.

- La película formada en la superficie del comprimido de be adherirse perfectamente al núcleo, presentar un espesor constante, cierta flexibilidad y buena resistencia mecánica, no presentar poros, no dejarse embeber y no disolverse en medio ácido de pH inferior a un cierto límite de (3-5, según las formulaciones), dando una impermeabilidad en medio gástrico.

El espesor de la película, debe ser suficiente para ase gurar la gastrorresistencia. A veces se utilizan los - agentes filmógenos en capas de poco espesor para la pro tección frente a los agentes exteriores.

- El núcleo debe tener la forma más redondeada posible, sin ángulos, que al recubrirse menos serían puntos frá-

giles. Algunas veces debe ser recubierto por una capa protectora: Si su superficie es pulverulenta o cuando el núcleo contiene una sustancia incompatible con la película gastrorresistente.

Los caracteres físicos de la solución de agentes fillmógeno.

- Su tensión superficial, tiene que ser lo más baja posible para permitir una buena humectación del núcleo, dando una buena adherencia de la película a éste.
- Su viscosidad, debe ser relativamente baja para permitir un recubrimiento mediante capa fina.
- Adyuvantes. Los plastificantes: su naturaleza puede interferir sobre la permeabilidad del recubrimiento; los plastificantes insolubles, refuerzan la impermeabilidad en agua y los plastificantes hidrosolubles son perjudiciales.

El tiempo de disolución es proporcional al espesor de la capa, la intensidad de éste efecto depende de los componentes.

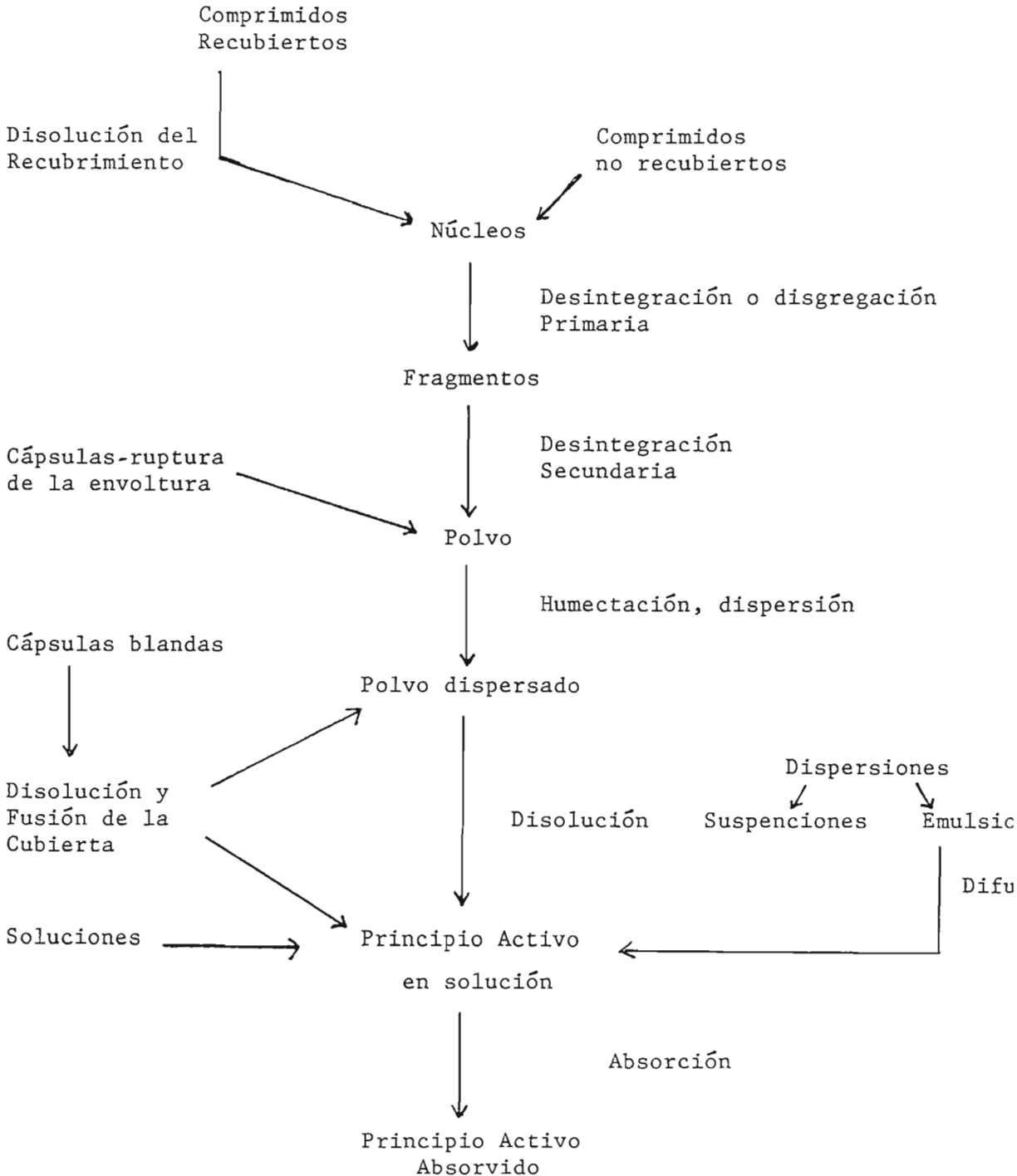
En el caso de las cápsulas duras y blandas, se pueden hacer gastrorresistentes de dos maneras:

- Tratar la cubierta vacía de la cápsula
- Tratar la cápsula llena.

El tratamiento de la cubierta vacía presenta el inconveniente de deformarla, pero el tratamiento de la cápsula llena es delicado puesto que se pueden producir fisuras como consecuencia de un reblandecimiento.

La cápsula entérica cuya gastrorresistencia se asegura mediante el recubrimiento de la cápsula terminada, libera más rápidamente su principio activo que el comprimido, siendo la ruptura más rápida que la disolución del recubrimiento del comprimido

ESQUEMA DE LA LIBERACION EN EL ORGANISMO DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS A PARTIR DE LAS FORMAS ORALES





### 3.- FACTORES FISIOLÓGICOS Y PATOLÓGICOS QUE INFLUYEN SOBRE LA ABSORCIÓN

#### 3.1 FACTORES FISIOLÓGICOS

3.1.1 Solubilidad lipídica y constante de disociación. Teoría de participación de pH.

3.1.2 Superficie de absorción

3.1.3 Edad

3.1.4 Rapidez del tránsito, tiempo de permanencia gástrica.

3.1.5 Naturaleza de las membranas biológicas.

3.1.6 Tensión superficial

3.1.7 Viscosidad

#### 3.2 FACTORES PATOLÓGICOS

3.2.1 Alteraciones de las funciones secretoras

3.2.2 Problemas del tránsito

3.2.3 Problemas de la absorción.

### 3. FACTORES FISIOPATOLOGICOS QUE INFLUYEN SOBRE LA ABSORCION

#### 3.1 FACTORES FISIOLOGICOS

Es de vital importancia conocer el funcionamiento normal del organismo y poder determinar de esta forma, las condiciones de la absorción.

##### 3.1.1 Solubilidad lipídica y constante de disociación.

Teoría de participación de pH.

La teoría de participación de pH es la interrelación de la constante de disociación con la solubilidad lipídica, el pH de la zona de absorción y las características de absorción de diversos medicamentos a través del tracto-gastrointestinal.

La absorción de medicamentos por difusión pasiva a través de la membrana gastrointestinal está limitada a los medicamentos liposolubles, y la velocidad de absorción es proporcional a la concentración del fármaco en el lugar de absorción, excepto para los electrólitos débiles.

La velocidad a la que se alcanza el equilibrio de las moléculas no ionizadas se relaciona con su solubilidad en lípidos, cuando hay una diferencia en el pH se considera

que la fracción ionizada es más grande en un lado que en el otro. En el equilibrio la concentración de las moléculas no ionizadas será la misma en ambos lados, aunque habrá más fármaco total en el lado en el que el grado de ionización es mayor. Este mecanismo se conoce como "Secuestro de Iones".

Un electrólito débil se distribuye a través de la mucosa gástrica entre plasma (pH 7.4) y el líquido gástrico (pH 1.0). En cada compartimiento la ecuación de Henderson-Hasselbach proporciona la relación de concentraciones (base/ácido):

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{(\text{base})}{(\text{ácido})} *$$

Para un ácido  $\text{pKa} - \text{pH} = \log (C_u/C_I)$

Para una base  $\text{pKa} - \text{pH} = \log (C_I/C_u)$

Donde:

$$C_u = \text{Concentración no Ionizada}$$

$$C_I = \text{Concentración Ionizada}$$

En base a estas ecuaciones se puede visualizar el efecto del pH sobre la absorción de medicamentos en la zo

\* Goldstein AvRam, Farmacología, Segunda Edición. Editorial Limusa, México, 1978.

na de absorción.

Los fármacos débilmente ácidos ( $pK_a > 2.5$ ) pueden ser absorbidos en el estómago ya que están en mayor concentración en forma no ionizada.

La absorción de bases débiles en el estómago, es sumamente pobre. Los fármacos más básicos están en los líquidos ácidos del estómago tan ionizados que su absorción es despreciable.

La relativa facilidad de absorción de los ácidos y bases débiles en el estómago, es invertida en los líquidos intestinales. Los líquidos medianamente ácidos del intestino delgado favorecen la absorción de los medicamentos que son bases débiles. La absorción de los ácidos débiles con valores de  $pK_a$  mayor de 3 es sumamente rápida. En el intestino delgado la amplia superficie de absorción disminuye la necesidad de que una mayor concentración del medicamento esté en la forma no ionizada.

Otra importancia de la disociación en la absorción de medicamentos se deduce de la variación de pH en la zona de absorción.

De acuerdo con la ecuación para ácidos débiles, si el contenido gástrico se hace alcalino, se disminuye la absor

ción de los medicamentos ácidos, ya que la concentración de la forma liposoluble no ionica disminuirá.

Por el contrario, la absorción de los medicamentos básicos aumentará.

La acidificación de los líquidos intestinales incrementa la velocidad de absorción de los ácidos, porque hay una mayor concentración de la forma no ionizada y disminuye la concentración de la forma no ionizada de las bases así como a la velocidad de absorción.

La alcalinización del contenido intestinal produce efectos contrarios.

Algunos medicamentos que predominan en forma no ionizada son escasamente absorbidos en el tracto gastrointestinal. La razón de esto es que la absorción de medicamentos es afectada no solo por su grado de ionización si no también por la liposolubilidad de su forma no ionizada.

La importancia del pKa y la liposolubilidad en la absorción de los medicamentos sugiere las normas para modificar las moléculas a fin de lograr una mayor absorción.

### 3.1.2 Superficie de absorción.

La superficie absorbente del intestino delgado es mu-

cho más importante que la del estómago.

El estómago está considerado como un órgano de secreción antes que como un órgano de absorción, pero es la primera mucosa capaz de absorber que encuentra el fármaco administrado por vía oral y según el caso, la duración del contacto puede tener importancia, que permite una absorción pasiva notable del principio activo lipófilo y de las formas no ionizadas al pH ácido del estómago.

La mucosa del intestino, esta erizada de vellocidades 0.75 a 1 mm. de altura, en constante agitación, estas vellocidades multiplican todavía más la superficie de absorción llegando a alcanzar de 40 - 50 mt<sup>2</sup>. Por estas características especiales esta porción del intestino es altamente absorbente.

### 3.1.3 Edad

La posología infantil no puede ser extrapolada de la del adulto, y según la experiencia, en el niño deben evitarse algunos fármacos.

En la tercera edad (ancianos) se debe actuar con precaución al iniciar una terapia medicamentosa, existen notables diferencias respecto al hombre adulto (entre los 20 y 60 años).

### 3.1.3.1 Recién nacidos y lactantes

En las primeras semanas de vida, las reacciones de los medicamentos en los lactantes no son las de un niño o de adulto ya que el recién nacido tiene una susceptibilidad particular debido a sus caracteres fisiológicos propios. En el recién nacido las membranas fisiológicas tienen una permeabilidad mayor que en el niño o el adulto. La barrera hematoencefálica es atravesada más fácilmente por numerosos fármacos.

### 3.1.3.2 Ancianos

La vejez corresponde a una disminución progresiva a través del tiempo, de las facultades de adaptación del organismo frente al medio externo, y de los órganos frente a su medio inmediato. Un anciano puede ser considerado como un "hepático insuficiente" (la capacidad funcional del hígado disminuye después de los 70 años).

Los fármacos que sufren una degradación hepática, deben ser utilizados con precaución. Se dan deficiencias de metabolización y eliminación, así como una hipersensibilidad de los receptores que incrementan los efectos secundarios y la toxicidad de los fármacos. (\*)

---

(\*) Gibaldi, Milo ph. D. Introducción a la biofarmacia, primera edición, talleres editoriales Librería General. Impresa en España 1974.

### 3.1.4 Rapidez del tránsito, tiempo de permanencia gástrica.

La agitación del contenido gástrico como un resultado de la actividad motora es suave, pero completa por causa de la acción compresora de la contracción.

El contenido gástrico puede permanecer por 30 minutos o varias horas antes del movimiento del piloro al duodeno. Puede ser transferido muy rápido, si la droga es tomada con el estómago en ayunas, o muy lento si se toma después de un alto contenido de grasa en la comida. El período de permanencia en el estómago aumenta con:

- El volumen contenido
- La consistencia
- La acidez
- El contenido en materias grasas, ácidos grasos, productos de digestión de la carne y los azúcares.
- La hipertonicidad de las soluciones salinas o azucaradas.
- Las emociones puesto que provocan el cerrado del piloro.
- La posición acostada sobre el lado izquierdo del individuo.
- La alcalinidad acelera el vaciado gástrico.
- El bióxido de carbono que al intensificar las contrac-



ciones, acelera el vaciado, así pues los comprimidos efervescentes pasan rápido al duodeno.

- La posición acostada sobre el lado derecho
- Caminar

### 3.1.6 Tensión superficial

Debido a la presencia de sales biliares, la tensión superficial en el medio intestinal es baja.

En el medio gástrico tampoco es elevada pues, existe un reflujo de sales biliares. La tensión superficial del jugo gástrico varía entre 38-47 dina/cm<sup>2</sup>. Esta disminución de la tensión superficial facilita la humectación y la disolución de las partículas que no se han disuelto todavía. Las sustancias coleréticas estimulantes de la secreción biliar, favorecen la disolución, facilitando la emulsión y la absorción de las materias grasas y las vitaminas liposolubles.

### 3.1.7 Viscosidad

La viscosidad de los fluidos digestivos tiene una influencia negativa sobre la absorción: dificulta la humectación de las partículas y detiene la disolución.

La viscosidad retarda la difusión de las moléculas de fármaco desde el lugar de disolución hasta la mucosa absor

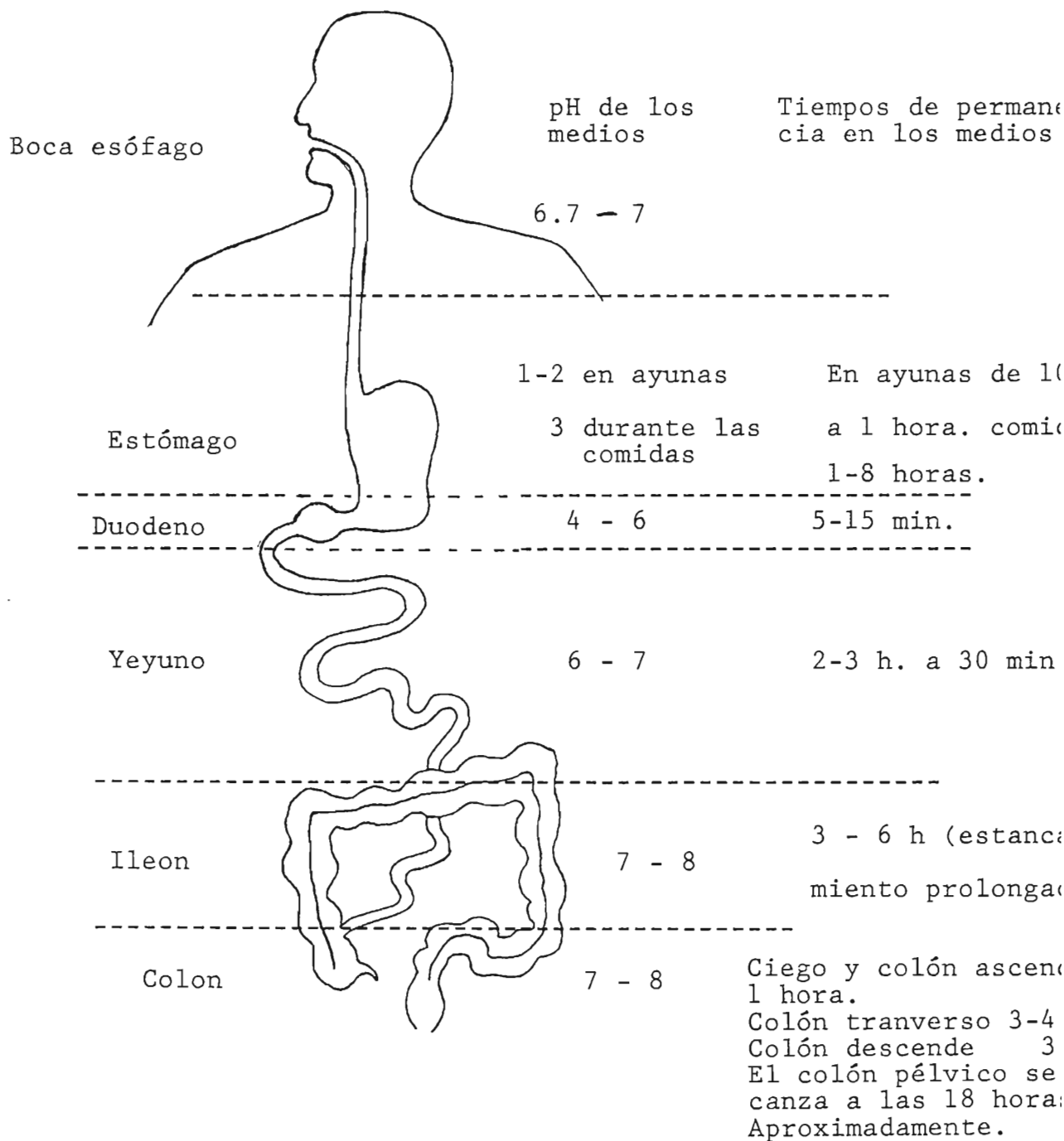
vente.

La consistencia espesa retarda el tránsito y aumenta el período de permanencia gástrica.

Por todo lo anterior se ve la necesidad de la ingestión de un vaso de agua con cualquier sustancia que deba ser absorbida rápidamente.

Los aglutinantes que se incluyen en una formulación, no harán más que aumentar la viscosidad del medio.

ESQUEMA DEL TIEMPO DE TRANSITO Y PH EN  
EL APARATO DIGESTIVO



## 3.2 FACTORES PATOLOGICOS.

Los factores patológicos pueden intervenir sobre: - las secreciones, el tránsito y la absorción.

### 3.2.1 Alteraciones de las funciones secretoras.

El factor psíquico puede presentar excitación o depresión de las secreciones. Por ejemplo en un individuo colérico las secreciones son estimuladas mientras que disminuyen en un sujeto depresivo.

Las secreciones gástricas están incrementadas particularmente en la úlcera duodenal provocando una hiperclorhidria que puede alterar la actividad de las enzimas pancreáticas.

Por el contrario, estas secreciones están disminuidas en las úlceras gástricas, las gastritis crónicas, la diabetes, provocando un incremento del pH.

La insuficiente secreción biliar por obstrucción del colédoco dificulta la absorción de las grasas y de las vitaminas liposolubles.

Las afecciones pancreáticas (pancreatitis crónica) - provocan una falta de desdoblamiento y absorción de las grasas. Los recubrimientos grasos tienen el riesgo de no

liberar el principio activo.

La extirpación de un órgano secretor interviene aún más claramente.

### 3.2.2 Problemas del Tránsito.

El tiempo de vaciamiento gástrico disminuye generalmente con:

- La estenosis del píloro
- Las úlceras gástricas yuxtapilóricas
- Ciertas afecciones vesiculares
- La diabetes
- El mixedema

La motricidad intestinal depende del sistema parasim

ático y cualquier alteración de éste, repercutirá sobre el tránsito.

La úlcera duodenal provoca una hipermotricidad del duodeno, la colitis ulcerosa disminuye la velocidad del tránsito intestinal.

### 3.2.3 Problemas de la absorción.

A.- Por disminución de la superficie absorbente.

- Como consecuencia de una operación quirúrgica: Gastrec<sub>o</sub>tomia tiene poca importancia en la disminución de la

superficie absorvente; operación de corte intestinal, su influencia depende de su longitud y situación: en la parte distal, una pequeña porción puede influir sobre la absorción de la vitamina B<sub>12</sub>, una longitud de 1.5 m sobre la de grasas, una longitud mayor de 1.5 m sobre la de glucosa y del ácido fólico.

- Por anomalías o lesiones de la superficie mucosa, congénitas o adquiridas: enteropatías al gluten, intolerancia selectiva a los carbohidratos o pululaciones microbianas.

B.- Por modificación del medio intestinal

- Debido a la proliferación de agentes infecciosas microbianas o parasitarias que pueden desdoblar las sales biliares (mala absorción de las grasas y de las vitaminas liposolubles) o degradar los principios activos antes de su absorción.
- Por la presencia de agentes terapéuticos (antibióticos de amplio espectro que desequilibran la flora).

C.- Por ausencia de moléculas transportadas que intervienen en un transporte específico.

D.- Por obstáculo de las vías venosas o linfáticas de drenaje (tumores).

#### 4. MODALIDADES DE ADMINISTRACION

La administración de un medicamento por vía oral puede realizarse según las siguientes modalidades:

##### 4.1 CON O SIN LIQUIDO

El agua ingerida con una forma seca favorece la liberación y la disolución del principio activo por el aumento del volumen acuoso de disolución por una parte y como consecuencia se da una disminución de la viscosidad del medio. Estos dos factores aceleran el tránsito gástrico.

##### 4.1.1 Naturaleza de la bebida.

La naturaleza de la bebida ingerida con el medicamento tiene gran importancia para muchos fármacos.

El alcohol aumenta los efectos de algunos medicamentos en particular los efectos sedantes e hipnóticos de los analgésicos morfínicos.

Wagner señala niveles plasmáticos triplicados de riboflavina 5'-fosfato cuando se ingiere con 450 ml de coca cola respecto a los obtenidos con 450 ml de agua.

El azúcar de un jarabe o la acidez de un jugo de frutas pueden prolongar el período de vaciamiento gástrico y retardar la absorción de ciertos principios activos bá-

sícos. Por el contrario el gas de las bebidas gaseosas favorece el vaciamiento gástrico.

#### 4.1.2 Efecto de disolución por la bebida.

Se ha podido observar un incremento del efecto de ciertos fármacos cuando la misma dosis se administra más diluida, el principio activo abandona más rápidamente el estómago y la solución cubre una mayor superficie de mucosa absorbente.

#### 4.2 En ayunas o durante una comida.

La presencia de alimento en el estómago disminuye el tránsito gástrico. Un medicamento cuyo principio activo debe actuar rápidamente, debe ser ingerido preferentemente en ayunas o al menos 15 minutos antes de la comida (con un vaso de agua).

En ocasiones, se busca un efecto de dilución en el bolo alimenticio cuando se tienen los siguientes casos:

- El principio activo debe actuar sobre el propio bolo alimenticio (carbón).
- El fármaco tiene un efecto caústico sobre la mucosa gástrica.
- El principio activo tiene una absorción gástrica o duo



denal muy limitada. El fármaco a nivel del duodeno pasa a ponerse en contacto regularmente con la zona de absorción a medida que lo hace el bolo alimenticio en el que se encuentra diluido.

Los riesgos que se corren al administrar un medicamento junto con la comida, son los siguientes:

- El principio activo puede absorberse sobre los alimentos de manera más o menos irreversible. Esto es porque puede ser inactivado por ciertos constituyentes del bolo alimenticio además, si el principio activo se absorve activamente puede haber una competición por las moléculas transportadoras con compuestos de estructura química parecida procedente de los alimentos.
- La naturaleza de los alimentos ingeridos puede tener una influencia insospechada sobre la absorción. Las materias grasas por ejemplo. Aumentan mucho los niveles plasmáticos de griseofulvina, pero en general, las materias grasas hacen más lento el tránsito aumentando el tiempo de contacto con la mucosa absorbente.

Aunque en algunos casos existen ventajas al administrar un medicamento durante una comida debe tenerse en cuenta, que no siempre se regula lo que se hace y siempre puede producirse un efecto inesperado. De aquí la necesi-

dad de estandarizar las condiciones de administración en los ensayos clínicos.

## 5.- FORMAS ORALES CON DISPONIBILIDAD MODIFICADA

- 5.1 Prolongación de la duración de la acción en los medicamentos administrados por vía oral.
- 5.2 Ventajas e inconvenientes de las formas de liberación regulada.
- 5.3 Breve evaluación para poder determinar una forma farmacéutica oral de liberación regulada.
- 5.4 Sistemas difusionales
- 5.5 Ensayos de las formas de liberación regulada.

## 5. FORMAS ORALES CON DISPONIBILIDAD MODIFICADA

En el área farmacéutica se presentan situaciones en las cuales es necesario modificar la disponibilidad del fármaco; interviniendo en acelerar o retardar la velocidad de disposición, ya sea para aliviar más rápidamente a un enfermo o protegerlo más tiempo, así como disminuir la toxicidad y los efectos secundarios conservando la misma eficacia terapéutica.

### 5.1 PROLONGACION DE LA DURACION DE LA ACCION EN LOS MEDICAMENTOS ADMINISTRADOS POR VIA ORAL.

Con el objeto de proteger al enfermo durante un tiempo bastante largo mediante una acción terapéutica constante del medicamento.

Generalmente muchos fármacos tienen un tiempo de vida media relativamente breve, la que obliga repetir más a menudo la administración para mantener la concentración eficaz durante todo el tratamiento.

Para evitar estas tomas diferentes de medicamento, es interesante prolongar la duración de la acción.

Para poder alcanzar esta prolongación se pueden utilizar diversos métodos. En algunos casos es posible prolongar la concentración sanguínea eficaz disminuyendo la velo

cidad de difusión o la velocidad de eliminación del principio activo, mediante la disminución de su excreción o de su biotransformación.

Se puede también intervenir disminuyendo la velocidad de absorción en las siguientes formas:

- Disminuyendo la velocidad de disolución (por modificación del estado físico del principio activo, tamaño, forma cristalina, etc.).
- Disminuyendo la velocidad de liberación del principio activo, fuera de su forma farmacéutica ya que ésta etapa es limitante del proceso de absorción.

En la actualidad se encuentran tres formas en las cuales el principio activo es liberado en forma regulada. Los cuales son:

#### A.- De acción sostenida

Es una forma que libera inicialmente una cantidad suficiente de principio activo biodisponible para alcanzar la respuesta farmacológica deseada, y que permite el mantenimiento de la actividad al nivel inicial durante un número de horas deseadas.

La liberación sostenida debe ser formulada de tal ma-

nera que la velocidad de liberación del fármaco, después del establecimiento de la concentración inicial, sea igual a la velocidad de eliminación o de inactivación.

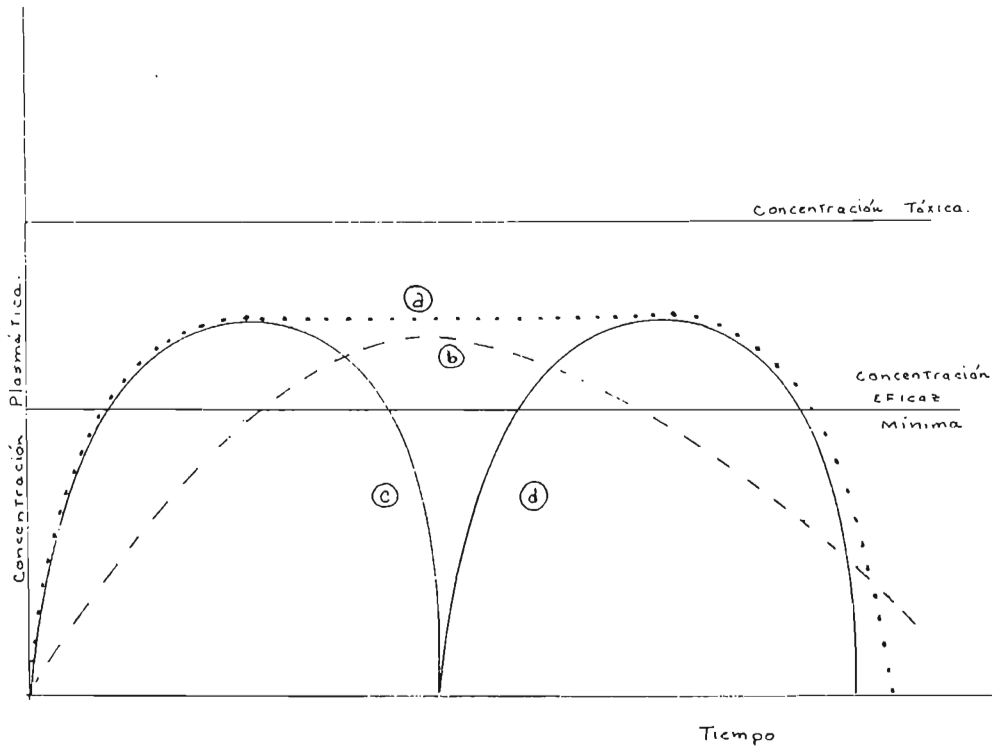
B.- De acción prolongada.

Preparaciones en las cuales se coloca inicialmente cantidades de principio activo biodisponible suficiente para alcanzar un efecto farmacológico y estas formas liberan el principio activo a una velocidad tal que provoca un aumento considerable en la duración de la acción en relación a una dosis única normal.

C.- De acción repetida

Es una dosis normal que provee una dosis única normal de principio activo y además está diseñada para liberar otra dosis simple, en un determinado momento después de la administración.

ESQUEMA QUE REPRESENTA LOS DIFERENTES TIPOS DE LIBERACION.



- a) de acción sostenida
- b) de acción prolongada
- c) dosis única normal
- d) de acción repetida

## 5.2 VENTAJAS E INCONVENIENTES DE LAS FORMAS DE LIBERACION REGULADAS.

- La ventaja más importante es la reducción de las veces en que un paciente toma su medicamento, lo que implica comodidad para el enfermo y para el personal que lo cuida, así como una disminución de los riesgos, errores y olvidos.
- El tratamiento continuo, escalonado, evita la necesidad de tomas nocturnas.
- Disminución o suspensión de los efectos secundarios provocados por la liberación rápida de una fuerte dosis que induce un pico plasmático elevado.
- Mayor eficacia, por la prolongación de los niveles eficaces para los principios activos con tiempo de vida media cortos (inferior a seis horas) además ahorro de medicamento, ya que no es necesario aumentar la dosis para obtener niveles elevados que se prolonguen más tiempo.

### Inconvenientes que pueden presentarse

- Riesgos de acumulación si la velocidad de eliminación es lenta y si se debe mantener el fármaco en el organismo durante las 24 horas.



- Dificultad para eliminar el fármaco rápidamente en caso de intoxicación grave o de intolerancia.
- Falta de reproducibilidad o de regularidad de la respuesta terapéutica según la velocidad de vaciado gástrico.
- Una modificación cuando la forma farmacéutica no se ingiere entera, si no que se rompe, tritura o mastica - puede haber riesgo de sobredosificación, si el producto es muy activo.

### 5.3 BREVE EVALUACION PARA PODER DETERMINAR UNA FORMA FARMACEUTICA ORAL DE LIBERACION REGULADA.

- El primer punto a establecer es saber si la forma de liberación regulada se justifica para el principio activo seleccionado. Para ello es necesario conocer las propiedades Físico-Químicas, Farmacológicas y Farmacocinéticas, tales como: La solubilidad del principio activo en medios de pH variables, coeficiente de reparto lípido/agua, tiempo de vida media, posibilidades de absorción en el sistema gastrointestinal, en que parte del aparato digestivo se realiza la absorción, su biodisponibilidad absoluta para la vía oral y la relación entre concentración sanguínea y efecto terapéutico.

- La segunda etapa consiste en obtener parámetros farmacocinéticos necesarios para determinar la cantidad de fármaco a introducir en la fase inicial y la fase de liberación controlada. Esta etapa permite determinar las constantes de velocidad, tanto de absorción, de - eliminación como el tiempo de vida media y poder de esta manera intervenir en el tipo de adyuvantes, procedimiento de fabricación para obtener la liberación deseada.

Los ensayos clínicos permitirán demostrar la validez de la forma farmacéutica preparada.

También es necesario verificar los estudios de estabilidad y demostrar que el envejecimiento de la forma no conduce a una alteración en el esquema de liberación.

Deben excluirse las sustancias de toxicidad elevada cuyo margen terapéutico es demasiado estrecho, ya que los parámetros generalmente varían de uno a otro.

#### 5.4 SISTEMAS DIFUSIONALES

En los sistemas difusionales la velocidad de liberación sostenida en la vía de administración oral es la que ha recibido mayor atención debido a la mayor flexibilidad para proyectar la forma posológica y aceptación del pacien

te.

En los sistemas difusionales la velocidad de liberación de la droga está dada por su difusión a través de un polímero insoluble en agua. Existen dos tipos de dispositivos difusionales los cuales son:

5.4.1 Dispositivo de reservorio, en el cual un centro de droga está rodeado por una membrana polimérica.

5.4.2 Dispositivo de matriz, en el cual la droga disuelta o dispersa, se distribuye con uniformidad a través de una matriz polimérica inerte.

Los métodos comunes para desarrollar dispositivos de tipo reservorio, comprenden micro encapsulación de partículas de drogas y cobertura a presión de tabletas enteras o partículas.

La liberación de la droga suele llevarse a cabo mediante una combinación de disolución y difusión, pero el proceso que controla la velocidad de liberación es la disolución.

5.4.2.1 Liberación de un principio activo, a partir de una matriz inerte insoluble.

Si la velocidad de liberación varía con la forma de -

la matriz, las constantes de velocidad son independientes y solo dependen de las propiedades físico-químicas del principio activo y de la fuerza de compresión.

De esta liberación a partir de una matriz dependen los siguientes factores:

- De la naturaleza del constituyente insoluble.
- De su proporción.
- De la naturaleza y de la cantidad de disolvente de grnulación.
- De la concentración del principio activo.
- De la granulometría.
- De su solubilidad.
- De parámetros tecnológicos como fuerza de compresión.
- De la superficie total de la matriz y de la forma de la matriz.

"Las matrices hidrófilas como soporte de las formas de liberación prolongada; presentan ventajas similares a las inertes, no solo en cuanto a su tecnología, sino también referente al proceso de liberación del principio activo. Si se elige adecuadamente el agente gelificante y se adopta la formulación a las propiedades físico-químicas del fármaco, la liberación no está influenciada o lo es en baja medida, por parámetros fisiológicos tales como: pH, mo-

tilidad del tracto gastrointestinal, fuerza iónica y composición enzimática de los jugos digestivos". (\*)

Se recomienda usar matriz hidrófila y un diluyente soluble cuando el principio activo tiene baja solubilidad.

## 5.5 ENSAYOS DE LAS FORMAS DE LIBERACION REGULADA

Los ensayos a realizar a los medicamentos presentados en una forma de liberación regulada son de dos tipos In Vitro e "In Vivo".

### 5.5.1 Ensayos "In Vitro"

(Ver ensayos "In Vitro" en capítulo II.6).

### 5.5.2 Ensayos "In Vivo"

Las formas de acción prolongada se ensayan en el hombre mediante la determinación de los niveles plasmáticos, de las cantidades excretadas por la orina o gracias a ensayos clínicos lo más objetivos posibles, que permiten seguir durante un intervalo de tiempo bastante largo, la liberación del principio activo y su actividad en el organismo.

Condiciones necesarias para los ensayos In Vivo, en formas de liberación regulada para su interpretación, para

---

(\*) Revista de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Vila, Jato J.L. Torres, J.J. "La Biodisponibilidad concepto y evaluación (1a. parte) Tomo IV, Julio/Septiembre, 1988. Revista de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. España 1988.

ello se establece una comparación entre:

- La administración de una dosis normal de principio activo.
- Administración de una dosis normal repetida durante el tiempo correspondiente a la duración de la acción de la forma a ensayar.
- Administración de la forma de liberación controlada.
- Administración de una dosis de principio activo igual a la dosis total que existe en la forma de disponibilidad modificada.

A nivel de los ensayos clínicos es necesario demostrar que el medicamento de liberación regulada no solo ejerce una acción terapéutica sino que dura más tiempo que con una forma convencional. Solo en este momento podremos asegurar que la forma farmacéutica tiene una acción prolongada.

## 6. ENSAYOS "IN VITRO"

Ningún ensayo "In Vitro" refleja perfectamente la disponibilidad de un principio activo.

Las distintas técnicas de estudio "In Vitro", se utilizan para los ensayos preliminares durante el diseño y desarrollo farmacéutico de la forma farmacéutica y para el control de la reproducibilidad de la liberación del principio activo durante la fabricación de lotes.

Método de control "In Vitro" de la desintegración.

Estos ensayos solo dan idea aproximada de lo que realmente ocurre en el organismo. La desintegración depende de los propios parámetros de la preparación farmacéutica: peso, forma, resistencia a la erosión, grado de porosidad, etc.

La USP XXI, presenta el siguiente método de desintegración: La prueba se realiza con 6 o más tabletas o cápsulas, determinando los límites de desintegración en la monografía individual.

Ensayo de disolución del principio activo.

Los estudios de disolución se pueden realizar en tres diferentes fases de la fabricación del medicamento, como son:

- Ensayo de la disolución de una sustancia pura (principio activo) en uno o varios medios, esto permite revelar los problemas que presentará una molécula nueva para su utilización, o realizar una elección entre varias moléculas.
- Ensayo de disolución de distintas formulaciones realizadas con el mismo principio activo, permite preveer, cual será la mejor de las formulaciones, se busca correlación entre la velocidad de disolución y la velocidad de absorción.
- Ensayo de disolución rutinaria para controlar la fabricación de un lote. Este control aporta datos mucho más completos que un simple ensayo de desintegración.

La cinética de disolución de una sustancia depende de varios parámetros:

- Caracteres físico-químicos de la sustancia.
- Superficie de intercambio entre la sustancia y el medio.
- Naturaleza del medio de disolución (pH, viscosidad, tensión superficial, fuerza ionica).
- Parámetros que dependen del aparato (temperatura, volumen del baño, agitación).

Los excipientes pueden modificar la cinética del prinu



cipio activo en:

- La superficie de intercambio (disgregación).
- La constante de difusión (espesante, tensioactivo).
- La solubilidad del principio activo (por modificaciones del pH).

Al estudiar la disolución de un medicamento, los únicos parámetros regulables por el farmacéutico son los relativos al aparato y al medio de disolución.

La USP XXI establece que las características de disolución de 6 tabletas o cápsulas debe ser determinada individualmente.

Si los 6 valores de disolución cumplen con la especificación en la monografía, el lote se considera aceptable. Si por otra parte una o dos de esas 6 unidades fallan al requerimiento, las características de disolución de 6 unidades adicionales se determinarán. De los 12 valores obtenidos, diez deben cumplir la especificación dada para el producto.

## 7. MODELO DE ESTUDIO BIOFARMACEUTICO

Como se ha desarrollado en el presente estudio, la biodisponibilidad es una característica del medicamento administrado a un sistema biológico intacto. Por lo tanto comprende dos aspectos distintos e importantes como son la cuantificación y la cinética de un medicamento determinado.

Antes de iniciar estudios biofarmacéuticos, los cuales son largos, a menudo de alto costo, y especialmente si se realiza un ensayo en el hombre, es indispensable rodearse de un máximo de precauciones que permitan obtener resultados confiables y asegurar en una forma más exacta la interpretación.

Estas precauciones se pueden sintetizar de la siguiente manera:

- Tener un conocimiento tan completo como sea posible de los cambios cualitativos y cuantitativos del principio activo a nivel de su distribución, biotransformación y excreción (Farmacocinética).
- Disponer de un método analítico que sea sensible (para realizar las valoraciones durante tanto tiempo como sea posible) y específico (para diferenciar el princi-

pio activo de los metabolitos químicamente muy próximos y susceptibles de interferir).

- Aplicar un método experimental estrictamente definido para permitir, mediante una elección racional de los sujetos, de las condiciones de administración y de la cronología de los análisis, una descripción precisa y completa del fenómeno observado.

Estas precauciones tienden a reunir condiciones experimentales que permiten reducir el número y la influencia de los parámetros sobre los que no se puede actuar, es decir, reducir el número de hipótesis y extrapolaciones de los que dependen el rigor de la interpretación.

#### 7.1 PRINCIPALES OBJETIVOS POR LOS CUALES SE REALIZA UN ESTUDIO BIOFARMACEUTICO.

- Cuando se trabaja en el desarrollo de un fármaco nuevo; con el fin de determinar, de manera objetiva la mejor elección de una vía de administración y de una forma farmacéutica.
- Después del desarrollo de éste medicamento, para el control de su calidad.
- Desde el punto de vista comparativo, con el fin de precisar si los medicamentos procedentes de fabricantes

distintos presentan características de equivalencia -  
 que autoricen su posibilidad de intercambio en las -  
 prescripciones.

- El estudio biofarmacéutico se especificará a la vía de administración oral. A continuación se presenta en diversas formas farmacéuticas y sus posibles problemas - de biodisponibilidad.

Probabilidad de aparición de problemas de biodisponibilidad en diferentes formas farmacéuticas\*

Probabilidad alta	Probabilidad media	Probabilidad baja
- Comprimidos	- Suspensiones	- Soluciones acuosas
- Comprimidos recubiertos	- Comprimidos masticables	- Jarabes
- Preparados de acción sostenida	- Gránulos	- Elixeres
	- Cápsulas.	

- a.) Para realizar un estudio biofarmacéutico sobre un medicamento, debe hacerse un estudio previo de el y cumplir con algunos requerimientos. El FDA establece lo siguiente:

---

\* Vila Jato J.L. Tomás J.J., "La Biodisponibilidad, Concepto y evaluación (1a. parte)" Tomo XII Julio-Septiembre/88 No. 3 Rivista de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. España 1988.

- Fallos terapéuticos bien documentados.
  - Bioinequivalencias bien documentadas.
  - Estrecho margen terapéutico.
  - Demostración clínica de graves efectos adversos en el tratamiento o prevención de procesos patológicos graves.
  - Evidencia físico-química como:
    - \* Bajo coeficiente de solubilidad.
    - \* Baja velocidad de disolución.
    - \* Tamaño de partícula que afecta fuertemente a la velocidad de disolución.
  - Características estructurales físicas del medicamento (polimorfismo).
  - Elevada proporción de excipientes con relación a la dosis de medicamento.
  - Evidencia farmacocinética como:
    - \* Absorción localizada.
    - \* No adecuadas características de absorción.
    - \* Efecto del primer paso hepático.
    - \* Inestabilidad en medio gástrico.
- b.) Elección de las condiciones experimentales:
- 1.) Elección de los sujetos.

Esta elección puede ser realizada entre el hombre (vo

luntario, sano o enfermo) y el animal (especies diversas).

Sujetos humanos: siempre es difícil decidir si los sujetos seleccionados deberán ser voluntarios sanos o enfermos. Debido al hecho que no se sabe como afecta la enfermedad en la biodisponibilidad, por ello el voluntario sano aparece en estas condiciones como el sujeto ideal capaz de ofrecer una variabilidad mínima durante el estudio, y esta variabilidad no solo puede manifestarse entre distintos sujetos sino también dentro del mismo sujeto en función del tiempo.

Para limitar los costos de un estudio biofarmacéutico se hacen experimentaciones cruzadas donde los mismos sujetos reciben sucesivamente, pero en orden aleatorio, los diferentes medicamentos a comparar.

Los criterios generales para la selección de los sujetos.

Estos deben ser definidos con precisión tal como: Sujetos de edad media (ejemplo: 20 - 50 años) y morfología normal (ejemplo: relación peso - talla), raza, sexo.

Su estado general debe ser analizado, con especial cuidado en las funciones de eliminación (hígado, riñón), aparato digestivo y el sistema cardiovascular, deficiencias genéticas.

## Animales

Es evidente que debe recurrirse al animal cuando el ensayo humano presenta un riesgo muy grave.

La utilización del animal se impone en los estudios preliminares del desarrollo de un fármaco nuevo.

### 2.) Elección de las modalidades de administración.

Esta modalidad de administración puede ser única o repetida. La elección de estos dos métodos no solo depende del régimen normal de utilización terapéutica del medicamento estudiado sino, también de las posibilidades experimentales y de las ventajas o inconvenientes respectivos de estas modalidades de administración.

## Posología

Es fundamental que la posología sea común para todos los medicamentos comparados. Si se trata de especialidades cuyas dosis nominales son distintas deben aproximarse las posologías, se trata de dosis únicas o de dosis múltiples.

## Modalidades de Toma

La multiplicidad de los parámetros que intervienen sobre el tránsito "In Vivo" de un principio activo implica -

el seguimiento de un método de aplicación constante y estudiado para evitar la introducción de factores suplementarios de variabilidad.

- a.) Cronología, deben tomar en cuenta tres aspectos: horario, intervalo y orden de las administraciones consecutivas.
- Horario. Si es posible el estudio debe ser dirigido - respetando una misma hora de toma para todos los sujetos y para todos los fármacos.
  - Intervalo. Si el estudio se realiza después de la administración de una dosis única, la sucesión de experiencias debe ser programada en función de la eliminación total del principio activo antes de cada nueva administración; se recomienda esperar en intervalo de - seis semividas antes de una nueva administración.
  - Orden. El ensayo debe ser hecho al azar, el orden aleatorio de las tomas permite neutralizar la posible intervención de los mecanismos de inducción enzimática, que aceleran la eliminación del principio activo por biotransformación
- b.) Sujetos. Deben permanecer doce horas en ayunas a fin de eliminar la intervensión del bolo alimenticio en -



el proceso de absorción debe evitarse cualquier toma de medicamentos. Se les permite libremente durante el estudio, pero no son permitidas algunas actividades, el agua es usualmente permitida. Si el estudio tiene lugar con enfermos, es muy importante que su medicación permanezca constante durante todo el ensayo.

Los medios biológicos a analizar son:

- a.) Sangre: La valoración puede ser realizada en sangre total o en el plasma
- b.) Orina: De fácil obtención, pero dificulta la determinación precisa de la cinética correspondiente a la entrada del fármaco en el organismo, debido a la emisión discontinua de orina.

## 7.2 METODOS DE CUANTIFICACION

El método más comunmente usado para determinar el grado de absorción se basa en la comparación de áreas totales bajo la curva nivel plasmático-tiempo obtenidas por la formulación problema y la standar o referencia.

Cuando la formulación problema se administra por una vía no parenteral y la de referencia por la vía intra-venosa la biodisponibilidad es relativa y se define:

$$F = \frac{C. dt}{C. dt} - \frac{(ABC) \text{ oral}}{(ABC) \text{ I.V.}}$$

Donde:

F = Biodisponibilidad

ABC = Area bajo la curva.

Si la formulación problema y standard se administran a través de la misma vía y a igualdad de dosis, entonces se tiene:

$$F = \frac{(ABC) \text{ Problema}}{(ABC) \text{ Standar}}$$

El uso de las áreas bajo la curva nivel plasmático - tiempo en los estudios de biodisponibilidad tiene su origen cuando se emplean modelos lineales; ya sean monocompartimentales como bicompartimentales.

La biodisponibilidad también puede ser evaluada a partir de los datos de excreción urinaria.

La base de éste método es la relación entre la cantidad de medicamento excretado por vía renal tras la administración por vía no parenteral e intravenosa de dos dosis iguales es una medida de la cantidad de medicamento absorbido siendo independiente del modelo farmacocinético aplicado.

El valor de la cantidad total de medicamento excretado por una vía no parenteral es igual a:

$$(Xu) \text{ oral} = \frac{F \cdot D \text{ oral} \cdot (Cl_r) \text{ oral}}{(Cl_r) \text{ oral}}$$

$Xu \text{ oral}$  = Cantidad total de medicamento excretado por vía oral.

$Cl_r$  = Clearance renal

$F \cdot D$  = Cantidad de medicamento absorbido.

Si el medicamento se administra intravenosamente:

$$(Xu) \text{ I.V.} = \frac{D \cdot I.V. \cdot (Cl_r) \text{ I.V.}}{(Cl_r) \text{ I.V.}}$$

$D$  = Dosis administrada por vía I.V.

Por tanto:

$$\frac{(Xu) \text{ oral}}{(Xu) \text{ I.V.}} = \frac{F \cdot D \text{ Oral} \cdot (Cl_r) \text{ oral} \cdot Cl \text{ (I.V.)}}{D \text{ I.V.} \cdot (Cl_r) \text{ I.V.} \cdot Cl \text{ (oral)}}$$

$$F = \frac{(Xu) \text{ oral} \cdot D \text{ I.V.} \cdot (Cl_r) \text{ I.V.} \cdot Cl \text{ (oral)}}{(Xu) \text{ I.V.} \cdot D \text{ oral} \cdot (Cl_r) \text{ oral} \cdot Cl \text{ (oral)}} (*)$$

Otro método utilizado para determinar la biodisponibilidad de un medicamento es el uso de los momentos estadísticos.

(\*) Vila, Jato J.L. Torres, J.J., "La Biodisponibilidad Concepto y Evaluación (2a. parte)" Tomo XII No. 4 Octubre/Diciembre 1988. Revista de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, España, 1988.

La teoría de los momentos estadísticos se basa en considerar que el movimiento de las moléculas del medicamento en el organismo es regido por una función de probabilidad - con lo que la evolución de los niveles plasmáticos, puede correlacionarse con una función de distribución de frecuencias con valor medio y una varianza determinada.

La biodisponibilidad como todo parámetro farmacocinético, es una variable aleatoria por lo que su estimación debe realizarse siguiendo unos diseños o procesos que permitan evaluar estadísticamente la influencia de los diferentes factores que están implicados en un ensayo y que - son:

- Variabilidad interindividual. No todos los individuos responden de la misma manera.
- Variabilidad intraindividual. Un mismo individuo responde de forma diferente. Esta variabilidad solo puede evaluarse cuando los individuos han sido sometidos al mismo tratamiento más de una vez.
- Tiempo: Cuyo efecto puede estar motivado por cambios ambientales, fatiga, efecto residual de un tratamiento sobre el tratamiento siguiente, etc.
- \* - Error residual. Recoge cualquier fuente de variabili-

dad que no se ha identificado, ni eliminado. Como por ejemplo la variabilidad del método analítico utilizado o la variabilidad intraindividual si no se ha usado un diseño adecuado que permita su estimación.

- Variabilidad debida al tratamiento por ejemplo cuando se emplean diferentes dosis o diferentes formulaciones.

La forma más correcta de proyectar un estudio de bio disponibilidad que permita analizar las diferentes fuentes de variación consiste en la utilización de los llamados "Diseños Cruzados" en los que un individuo realiza - más de un tratamiento que permite evaluar la variabilidad interindividual, pero en la actualidad lo más frecuente - es el empleo de los llamados diseños cruzados completos - en los que todos los individuos toman todas las formulaciones o realizan todos los tratamientos y el orden de - realización se establece al azar.

Una aproximación más satisfactoria se consigue al - realizar una planificación deliberada del ensayo, de tal forma que las formulaciones o tratamientos estén equili- - brados frente a los ensayos obteniéndose así, los llama- dos diseños en cuadro latino.

La forma de abordar los resultados del estudio de bio disponibilidad es verificar si estadísticamente dos o más

formulaciones presentan distinta o igual biodisponibilidad.

El análisis de la varianza es la técnica de análisis estadístico más utilizados en estudios biofarmacéuticos.

Esquema de varianza en los estudios de biodisponibilidad(\*)

ORIGEN DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS
Individuos	$g \times n - 1$	$S_i^2 / t - Cxf$
Grupos	$g - 1$	$G_1^2 / txn - Cxf$
Períodos de tiempo	$W - 1$	$W_1^2 / gxn - Cxf$
Tramitaciones o formulaciones	$t - 1$	$T_j^2 / gxn - Cxf$
Individuos por grupo	$g (n - 1)$	$S \text{ Sind} - Ssgrup$
Error	$(g \times n - 2)(t - 1)$	$S \text{ Stotal} - \text{Sind} - SSper: SStrat$
Total	$g \times n \times t - 1$	$X^2 - Cxf$

$Cxf =$  Factor de corrección  $= (X)^2 / gnxnt$

$X^2 =$  Suma de los cuadrados de todos los valores

$S_i^2 =$  Suma de los valores de cada individuo elevados al Cuadrado

$G_1^2 =$  Suma de los valores de cada grupo elevados al cuadrado.

(\*) Vila, Jato J.L. Torres, J.J. "La Biodisponibilidad concepto y evaluación" (3a. parte) Tomo XIII No. 1. Enero/febrero. 1989, Revista de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. España 1989.

$W_i^2$  = Suma de los valores de cada período de tiempo elevados al cuadrado.

$T_j^2$  = Suma de los valores de cada formulación elevados al cuadrado.

$n$  = Número de individuos por grupo

$g$  = Número de grupos

$g \times n$  = Número total de individuos

$t$  = Número de tratamientos o formulaciones

$w$  = Número de períodos de tiempo

Cuadrados medios = es la suma de cuadrados, dividida por los grados de libertad respectiva.

$V$  = Varianza, se obtiene dividiendo el cuadrado medio, por el cuadrado medio del error.

Para la determinación de una  $V$  (Varianza) no significativa (NS), el cuadrado medio de los tratamientos debe ser menor que el error.

# **CAPITULO III**

## **CONCLUSIONES**

**Y**

## **RECOMENDACIONES**



## CONCLUSIONES

- El presente trabajo puede servir como un manual de consulta para docentes y estudiantes ya que hasta ahora - no se dispone de dicho material.
- Se concluye que el estudio del área de Biofarmacia, farmacocinética, biodisponibilidad es de gran importancia para el profesional químico-farmacéutico, ya que es és-te profesional el que desarrolla los nuevos medicamen- tos y formulaciones, y por lo tanto estos aspectos los debe de conocer muy a fondo, ya que de lo contrario se estaría trabajando de una forma empírica.
- Al final de este trabajo se concluye que la determina- ción de la biodisponibilidad y bioequivalencia para un medicamento específico es importante, y se puede reali- zar en base a un modelo de estudio biofarmacéutico, en el cual se plantean los factores y condiciones necesas- rias para que se lleve a cabo. Aunque debe de tomarse en cuenta que este tipo de estudio es de alto costo.

## RECOMENDACIONES

- Dada la importancia de los estudios Biofarmacéuticos - en la elaboración de medicamentos con mayor efectividad y la disminución de los efectos adversos, se recomienda la integración de áreas tales como: Tecnología Farmacéutica, Farmacología, Farmacocinética Clínica, Investigación y Desarrollo Farmacéutico, para poder desarrollar los estudios de Biofarmacia y ser incluidos en el plan de estudios de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador.
- Que el presente trabajo sirva de literatura de consulta para futuras investigaciones experimentales sobre estudios de Biofarmacia en medicamentos específicos.
- En base a la poca información existente en nuestro medio, sobre esta disciplina, se recomienda a las autoridades de la Facultad de Química y Farmacia la adquisición de material actualizado sobre estudios de Biofarmacia, Farmacocinética (journal o revistas), realizados en otros países.
- Que la industria farmacéutica nacional por medio de su área de investigación realice estudios Biofarmacéuticos sobre productos de alto riesgo, ya sea por su toxicidad o por su baja biodisponibilidad.

## BIBLIOGRAFIA

- Aiache, J.M. Devissaguet J.PH., Guyot-Hermann A.M., -  
Biofarmacia, Traducción de la 2a. edición, Editorial  
El Manual Moderno, México, 1983.
- Baena, Guillermina, Manual para elaborar trabajos de -  
Investigación Documental, 1a. edición, Editores Mexican  
os Unidos, México, 1981.
- Baena Paz, Guillermina, Instrumentos de Investigación,  
9a. edición, Editores Mexicanos Unidos, México, 1982.
- Bevan, John, CT-AL, Fundamento de Farmacología, 2a. edici  
ción, Editorial Harla, México, 1987.
- Bowman W.C. y Rand M.J., Farmacología. Bases Bioquími-  
cas y Patológicas. Aplicaciones Clínicas, 2a. edición,  
Nueva Editorial Interamericana, México, 1984.
- Cadwallader, Donald E., Biopharmaceutics and Drug Inte-  
ractions, 2a. EDICION, Roche Laboratories, New Jersey,  
1974.
- Chodos, D.J. y Disanto, A.R., Basics of Bioavailability  
and Description of Upjhon Single-dose Study Design, Pu-  
blished by the upjhon Company, Kalamazoo, Michigan, -  
1974.

- Ernest, Gardner, et-al, Anatomía, 3er. edición, Salvat Mexicana de Ediciones, México, 1981.
- Ganong, William, Fisiología Médica, 8a. edición, Editorial El Manual Moderno, México, 1982.
- Gibaldi, Milo PH. D., Introducción a la Biofarmacia, 1a. edición, Talleres Editoriales Librería General, impreso en España, 1974.
- Goldstein Avram, et-al, Farmacología, 2a. edición, Editorial Limusa, México, 1978.
- Goodman, Louis S. y Gilman, Alfred, Bases Farmacológicas de la Terapéutica, 5a. edición, Nueva Editorial Interamericana, México, Octubre, 1980.
- Goth, Andrés, Farmacología Médica, 8a. edición, Ediciones Doyma, España, 1979.
- Ham, A.W., D.H., Tratado de Histología, 8a. edición, Nueva Editorial Interamericana, México, 1983.
- Helman, José, Farmacotécnica Teórica y Práctica, 1a. edición, Tomo VIII, Compañía Editorial Continental, México, Julio, 1981.
- Leithold, Louis, El Cálculo con Geometría Analítica, 2a. edición, Halla, México, 1977.

- Morrison Robert Thornton-Boyd Robert Nellson, Química Orgánica, 1a. edición en español, Fondo Educativo Interamericano, México, 1984.
- Remington, Farmacia, 17a. edición, Tomo I y II, Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 1987.
- Steel, Robert G.D., Tonie H. James, Bioestadística: Principios y Procedimiento, 2a. edición.
- The Pharmacopeia of the United States of América XXI and the national formulary XXI edition, The United State Pharmacopeia Convention Inc., January 1, 1985.
- Tortora, Gerard J. y Anagwostakos Nicholas Peter, Principios de Anatomía y Fisiología, Harla, México, 1978.
- Wagner, John G., Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics, 1a. edición, Illinois, Drug Intelligence Publications, 1971.
- López Artiga, Iris Trinidad del Carmen, Planteamiento de Metodología a seguir para determinar la velocidad de disolución de fármacos, diseñando como modelo un estudio de disolución para tabletas de Metronidazol, tesis Facultad de Química y Farmacia, Universidad de El Salvador, San Salvador, El Salvador, 1981.

- López Gómez, Gloria Concepción; Monterrosa Cruz, María Alba Luz, Investigación para el establecimiento de un Método de Disolución en Tabletas de Trimetropin Sulfametoxazole, Estearato de Eritromicina y cápsulas de estolato de eritromicina, tesis, Facultad de Química y Farmacia, Universidad de El Salvador, San Salvador, El Salvador, 1986.
- Mendoza Uribe, Miriam Beatriz; Mixco López, Francisco Remberto, Interacciones Potenciales de Medicamentos y su Frecuencia en pacientes con enfermedades crónicas: Cardíacas y Endocrinológicas en el Hospital Rosales, período de Enero a Junio de 1988. Tesis, Facultad de Química y Farmacia. Universidad de El Salvador, San Salvador, El Salvador, 1989.
- Santos Quirós, Rhina Idalia, Biodisponibilidad del Estolato de eritromicina, tesis, Facultad de Química, Universidad de El Salvador, San Salvador, El Salvador, 1976.
- Folleto de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos, Humanos y Veterinarios II, Absorción-Disolución de Medicamentos, 1989.
- La Biodisponibilidad Biológica, Mannheim-Boehringer, 1976.

- Pla Delfina, José María. Del Pozo Ojeda, Alfonso, Manual de Iniciación a la Biofarmacia (Farmacocinética - Aplicada), Facultad de Farmacia de Barcelona, Barcelona, 1974.
- Baweja, Raman, "Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics, 2a. edición, Volúmen 74, No. 16, October 1985. Journal of Pharmaceutical Sciences Publication of the American Pharmaceutical Association, 1985.
- Bregni, Carlos, "Importancia de la Reología en la Biodisponibilidad de Medicamentos". Volúmen I No. 2, Pharmaklinik Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos (O.F.I.L.) España, 1987.
- E. Cid, "Aspectos Biofarmacéuticos y Farmacocinéticos de la Absorción Percutánea". Volumén I No. 2/1987, Pharmaklinik Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos (O.F.I.L.), España, 1987.
- Gillespie, William and Veng-Pedersen, Peter Pharmacometrics.  
"A poly exponential deconvolution method. Evaluation of the "gastrointestinal bioavailability" and mean in vivo dissolution time of some ibuprofen dosage forms". Volúmen 13 No. 3 January, 1985, Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, 1985.

- Herrera Carranza J. Alonso Dpias R. "Aspectos Farmacocinéticos y Farmacéuticos de la Carnitina". Volúmen 3 No. 2/1989, Pharmaklinil, Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos (O.F.I.L.), Alpe Editores, Madrid, 1989.
- K.O. Haustein, "On the pharmacokinetics of 16-Acetyl-Gitonix and its Bioavailability from pengitoxin-containing tablet formulations", volúmen 14 No. 4 march, - 1986. Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, 1986.
- Lima, John J., "Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics" 3er. edición, volúmen 74 No. 2 February 1985, Journal of pharmaceutical sciences publication of the American Pharmaceutical Association, 1985.
- Malcom, Rowland. "Bioavailability Assessment and Pharmacologic response: Impact of first-pass loss when both drug and metabolites are active". Volúmen 16 No. 6, febrero 1988, Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, 1988.
- Marin Bosca, María T. Sánchez Morcillo, J. y Cerezo Galón A., "Liberación Prolongada de Teofilina en Comprimidos de matriz hidrófila estudio in vitro/in vivo". Volúmen XIII No. 3, Mayo-Junio, 1989, Revista de la So-



ciudad Española de Farmacia Hospitalaria, España, 1989.

- Pla Delfina, J. María. "Visión Galénica de la Farmacocinética Clínica, su incidencia en el ámbito profesional y en el plan de estudios de farmacia". Volúmen VIII No. 3 Julio-Septiembre 1984. Revista de la Asociación Española de Farmacéuticos de Hospital, España, 1984.
- Sánchez Alcaraz A. y Jiménez Torres N.V. "Parámetros - Biofarmacéuticos de Medicamentos con Fenitoina y Fenobarbital". Volúmen VIII No. 4, Octubre-Diciembre 1984. Revista de la Asociación Española de Farmacéuticos de Hospitales, España, 1984.
- Vila Jato J.L. Torres J.J. "La Biodisponibilidad, concepto y evaluación (1a. parte)" Tomo XI Julio-Sept. - 1988. Revista de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. España, 1988.
- Vila Jato J.L. Torres J.J. "La Biodisponibilidad, concepto y evaluación (2a. parte)" Tomo XII No. 4, Oct. Dic., 1988, Revista de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. España, 1988.
- Vila Jato J.L. Torres J.J. "La Biodisponibilidad, concepto y evaluación (3er. parte)" Tomo XIII No. 1, Ene-

ro-febrero 1989, Revista de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, España, 1989.

- Yasuje, Kasuya et-al, "New Method for Bioavailability Assessmente of slow-release Preparations of Theophylline". volúmen 13 No. 6, October. 1985, Journal of - Pharmacokinetics and Biopharmaceutics. 1985.
- Watari, Nobuto Shi, et-al, "Prediction of Hepatic Firstpass Metabolism and Plasma Levels Following Intavenous and Oral Administration of Barbiturates in the Rabbit Based on Quantitative Structure-Pharmacokinetics Relation Ships". Volúmen 16 No. 3, February, 1988. Journal of Pharmaceutics. 1988.

## GLOSARIO

- ABSORBABILIDAD: Capacidad que presenta un fármaco a ser absorbido en mayor o menor grado.
- ABSORCION: Fenómeno de paso del principio activo (o de un metabolito) a través de una barrera fisiológica que separa al medio interior, especialmente la sangre, del lugar de administración.
- BIODISPONIBILIDAD: Característica biofarmacéutica de un medicamento administrado a un organismo vivo intacto, que expresa simultáneamente la velocidad y la intensidad de la disponibilidad para este organismo de principio activo, que encierra.
- BIOEQUIVALENCIA: Carácter de los medicamentos de la misma dosis dominal del mismo principio activo, que cuando se administran a los mismos individuos con el mismo régimen de dosificación, dan una biodisponibilidad comparable.
- BIOFASE: Sitio de acción de un medicamento.
- BIOFARMACIA: Es la rama de las ciencias farmacéuticas que se preocupa de las relaciones entre las propiedades físico-químicas de un fármaco en una forma farmacéutica y la respuesta terapéutica observada luego de su aplica

ción.

- BIOTRANSFORMACION: Constituye una eliminación por vía química y su cinética adicional a la de la excreción para constituir la cinética global de eliminación.
- CLEARANCE: Aclaramiento o depuración; volúmen de plasma aparente en mililitro, que contiene la cantidad de medicamentos que excreta la orina por minuto.
- DESINTEGRACION: El rompimiento de una tableta o cápsula a gránulos en un fluido acuoso.
- DISGREGACION: El rompimiento de gránulos a partículas finas en un fluido acuoso.
- DISOLUCION: El rompimiento de finas partículas a moléculas o iones homogéneamente dispersos en un fluido acuoso.
- DISTRIBUCION: Conjunto de los fenómenos que rigen el reparto del principio activo (o un metabolito) en el organismo; igualmente resultados cuantitativos correspondientes.
- ELIMINACION: Conjunto de fenómenos que conducen a la desaparición progresiva del principio activo (o de un metabolito) del medio interno.

- EPENDIMO: Membrana fina que tapiza los ventrículos cerebrales y el canal de la médula espinal.
- ESTENOSIS: Estrechamiento.
- FARMACOCINETICA: Disciplina científica que estudia la evolución cronológica de los fenómenos que rigen la evolución In vivo de los principios activos y de las respuestas biológicas correspondientes.
- HUMECTACION: Efecto de humedecer las partículas de una sustancia.
- "IN VITRO": Pruebas realizadas en aparatos de laboratorio. Las pruebas In Vitro más corrientes son las de de sintegración y de disolución.
- "IN VIVO": Pruebas realizadas dentro de organismos vivos por medio de la administración de medicamentos al hombre o a animales de experimentación.
- LIBERACION: Es la obtención de una dispersión del fármaco en estado sólido en el medio acuoso del lugar de administración.
- METASTABLE: Forma inestable de un compuesto a cualquier temperatura.

- MIXEDEMA: Edema producido por infiltración de sustancia mucosa en la piel, por insuficiencia de la glándula tiroides.
  
- TIEMPO DE VIDA MEDIA: Tiempo requerido para reducir a la mitad de la droga inicial, después que ha sido absorbida y ha alcanzado un considerable nivel de actividad.