

Libros de **Cátedra**

# Procesos biofarmacéuticos

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

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

FACULTAD DE  
CIENCIAS EXACTAS

e  
exactas

Edulp  
Editorial  
de la Universidad  
de La Plata



UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
DE LA PLATA

# PROCESOS BIOFARMACÉUTICOS

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

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

Facultad de Ciencias Exactas



UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
DE LA PLATA



# INTRODUCCIÓN

## Biofarmacia. Los procesos y su relación con la práctica farmacéutica

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

### Biofarmacia y Farmacocinética

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## La hipótesis del fármaco libre

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

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

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

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

## Algunas definiciones importantes. El concepto de biodisponibilidad

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

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

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

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

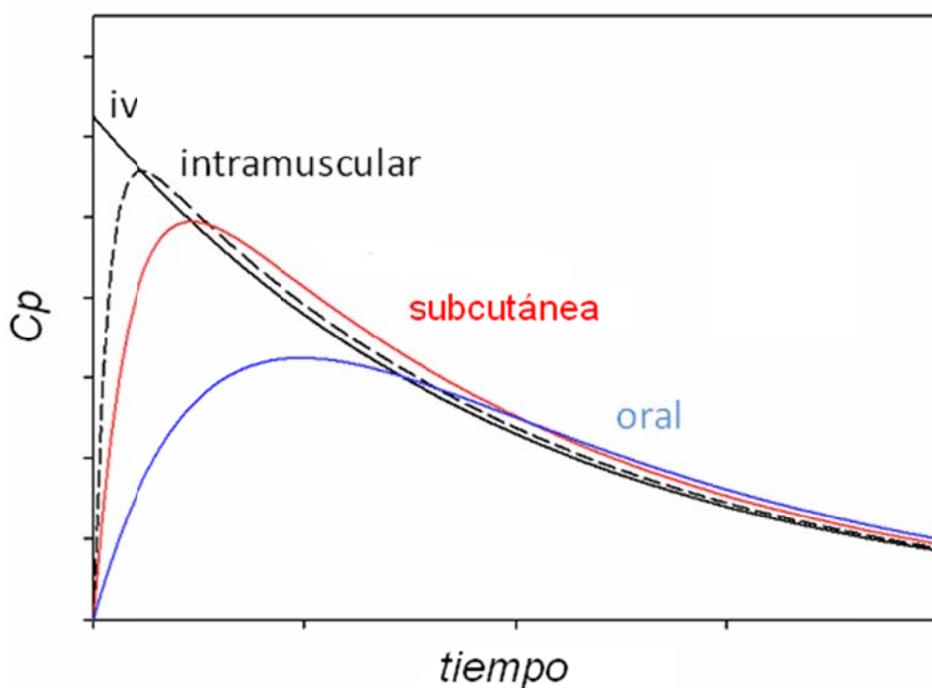
**Tratamiento sistémico.** Nos referimos de esta manera a un tratamiento farmacológico en el cual el agente terapéutico (el fármaco) accede a su sitio de acción a través de la sangre. Diremos por otro lado que un principio activo ha alcanzado circulación sistémica cuando ha llegado a la aorta, es decir,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

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

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

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

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



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

## La Biofarmacia y los medicamentos genéricos

Un *medicamento genérico* o similar<sup>1</sup> es aquel que contiene el mismo principio activo que el producto original o innovador, en la misma dosis y destinado a la misma ruta de administración. Por su parte, se denomina *producto innovador* a aquel que se ha autorizado y comercializado en base a un dossier completo que incluye datos químicos, biológicos, farmacéuticos, farmacológicos, toxicológicos y clínicos, tanto de eficacia como de seguridad.

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

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

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

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

---

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

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

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

## La Biofarmacia y el control de calidad de medicamentos

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

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

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

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

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



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

## La Biofarmacia y el diseño de vehículos farmacéuticos

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

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

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

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

Para el diseño de una forma farmacéutica es necesario conocer:

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

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

## **Formulación de formas farmacéuticas comprimidas**

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

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

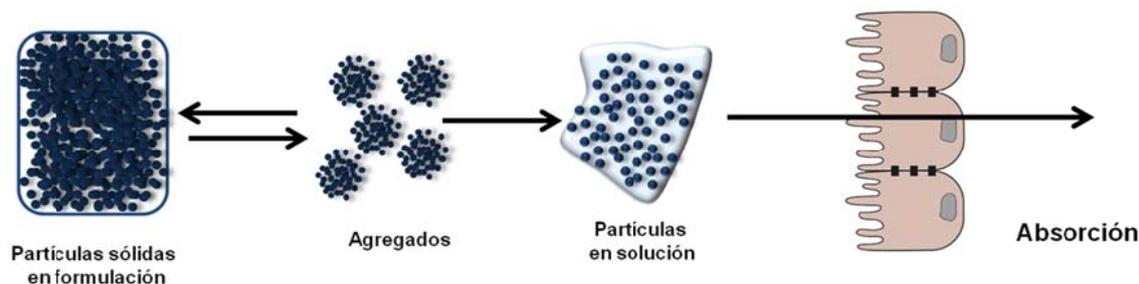
Por lo tanto para el diseño de formas farmacéuticas sólidas será particularmente importante conocer las características de solubilidad y permeabilidad del principio activo y su velocidad de disolución desde la forma farmacéutica.

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

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

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

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



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

## Principio activo, excipientes y tecnologías de elaboración

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Diseño de tapa: Dirección de Comunicación Visual de la UNLP

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

Edulp integra la Red de Editoriales Universitarias Nacionales (REUN)

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

FACULTAD DE  
CIENCIAS EXACTAS

**e**  
exactas



UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
DE LA PLATA