

Libros de **Cátedra**

Procesos biofarmacéuticos

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

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

FACULTAD DE
CIENCIAS EXACTAS

e
exactas

Edulp
Editorial
de la Universidad
de La Plata



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA

PROCESOS BIOFARMACÉUTICOS

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

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

Facultad de Ciencias Exactas



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA



Índice

Introducción

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

Capítulo 1

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

Capítulo 2

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

Capítulo 3

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

Capítulo 4

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

Capítulo 5

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

Capítulo 6

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

Capítulo 7

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

Los autores _____ 156

CAPÍTULO 5

Los procesos LADME según la ruta de administración

María Esperanza Ruiz

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

Rutas de administración de medicamentos

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

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

1. Vías parenterales de administración de medicamentos

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

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

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

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

1.1 Vía intravenosa (IV)

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

Existen tres métodos principales para administrar medicamentos por vía IV:

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

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

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

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

Características farmacocinéticas de la administración IV

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

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

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

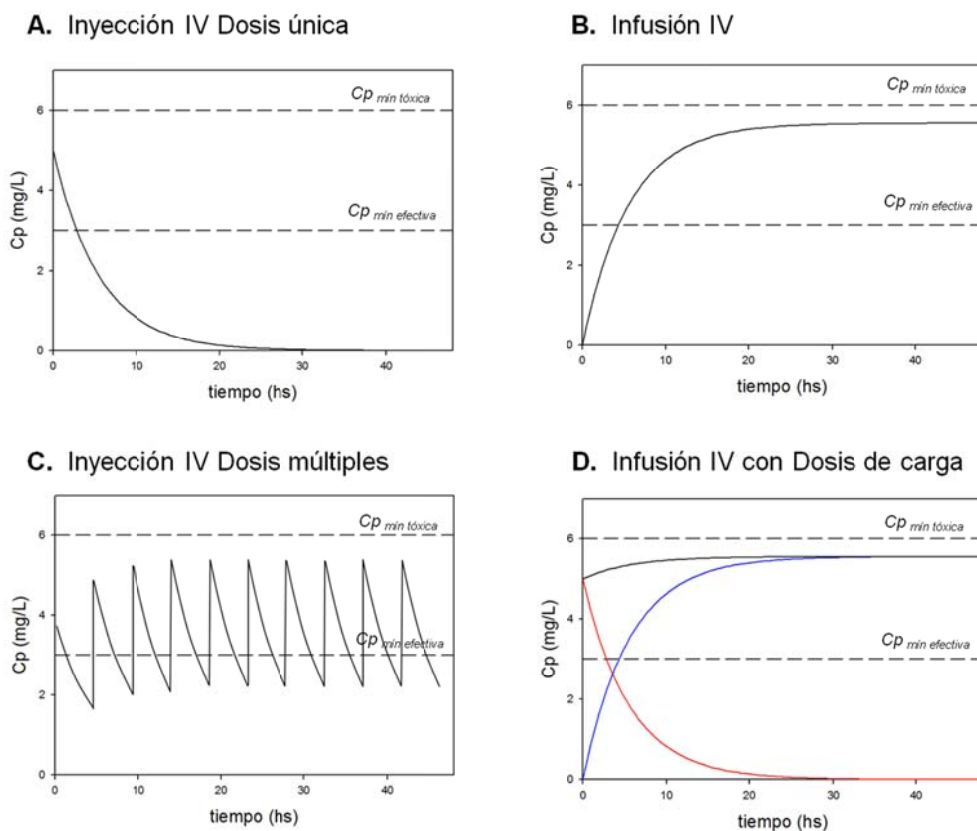


Figura 6.1. Perfiles farmacocinéticos simulados para: A. Inyección IV rápida en dosis única; B. Infusión IV lenta; C. Inyección IV rápida con múltiples dosis; D. Infusión IV lenta con dosis de carga. Para las simulaciones se consideró un modelo monocompartimental y un pa con volumen de distribución aparente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

Consideraciones fisicoquímicas y farmacotécnicas para la administración IV de fármacos

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

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

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

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

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

1.2 Vía intramuscular (IM)

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

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

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

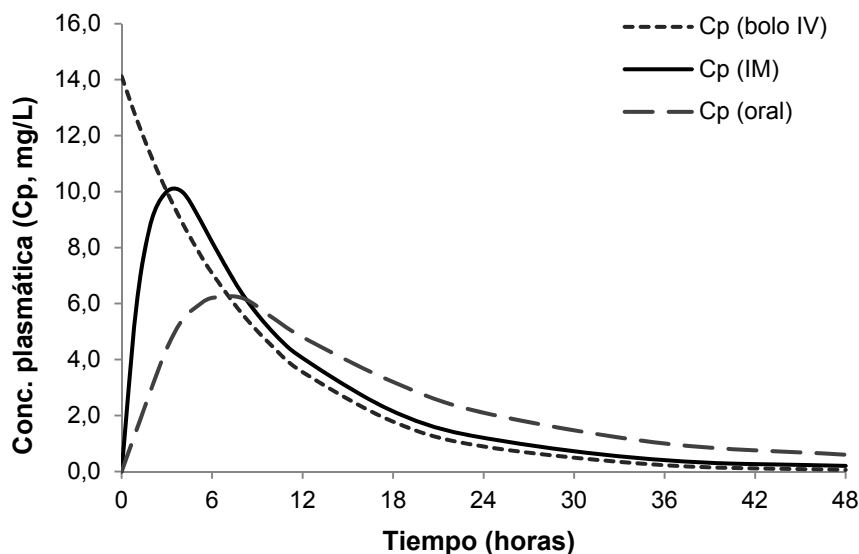


Figura 6.2. Perfiles típicos de concentración plasmática vs. tiempo para una misma droga administrada por tres rutas diferentes: bolo IV (guión corto), IM (línea continua) y oral (guiones largos).

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

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

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

Factores que modifican la absorción intramuscular de fármacos

I. Factores fisiológicos

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

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

II. Factores farmacotécnicos

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

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

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

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

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

1.3 Vía subcutánea (SC)

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

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

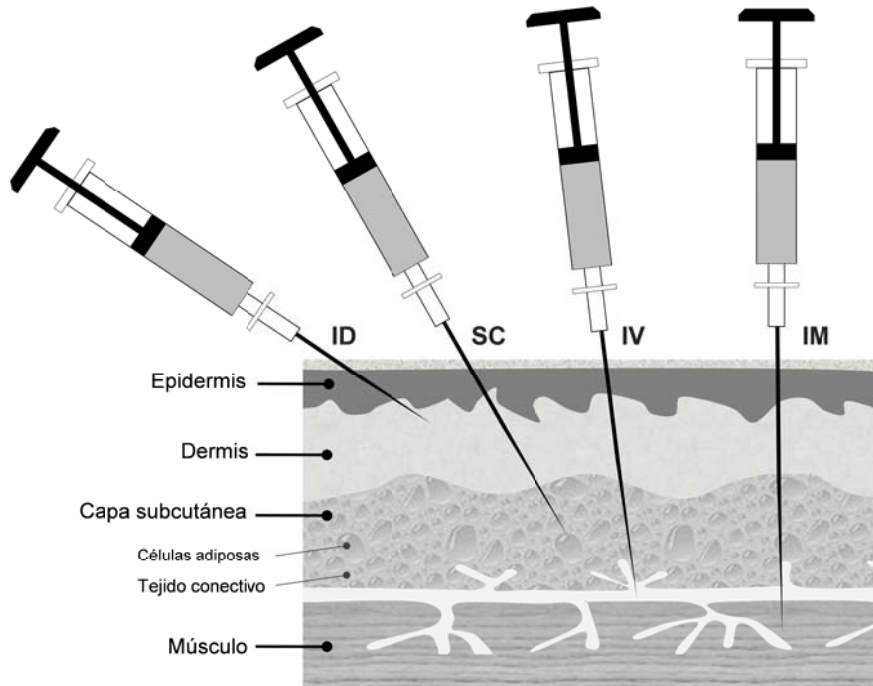


Figura 6.3. Esquema de las distintas zonas de administración parenteral de fármacos. ID: intradérmica; SC: subcutánea; IV: intravenosa; IM: intramuscular.

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

El proceso de absorción subcutánea

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

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

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

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

Formulaciones para administración subcutánea

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

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

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

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

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

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

1.4 Vías parenterales especializadas

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

Tabla 6.1. Rutas especializadas de administración parenteral de medicamentos

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

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

2. Vías enterales de administración de medicamentos

2.1 Vía oral

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

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

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

El tracto gastrointestinal: consideraciones anatómicas y fisiológicas

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

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

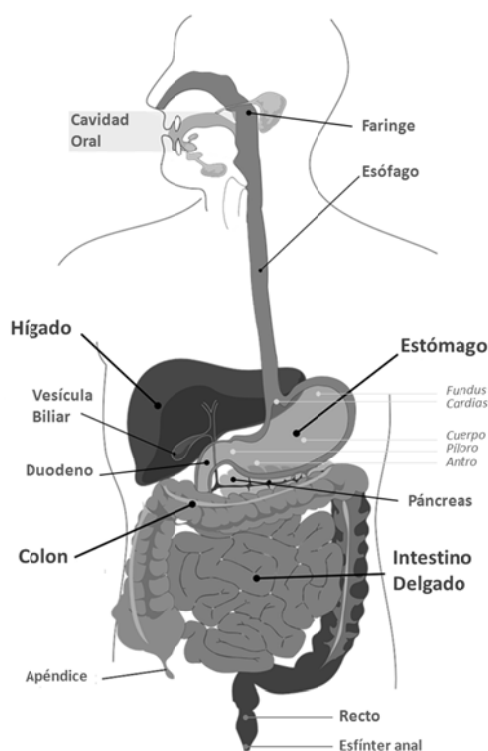


Figura 6.4. Esquema anatómico del tracto gastrointestinal humano.

Cavidad oral, faringe y esófago

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

Estómago

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

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

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

Intestino delgado

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

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

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

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

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

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

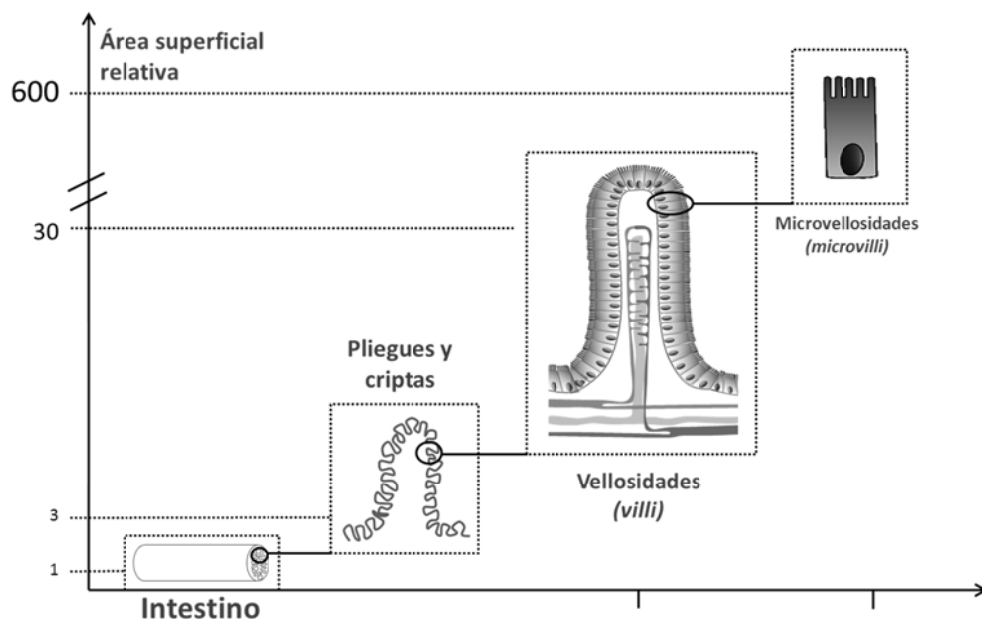


Figura 6.5. Esquema de las adaptaciones morfológicas del intestino delgado responsables del incremento del área superficial disponible para la absorción.

Colon

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

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

La absorción de drogas en el tracto gastrointestinal

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

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

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

Factores primarios que influyen la absorción oral de fármacos

Solubilidad

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

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

Permeabilidad

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

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

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

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

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

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

Velocidad de disolución

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

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

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

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

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

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

Factores secundarios que influyen la absorción de fármacos:

I. Factores biológicos

Vaciado gástrico

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

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

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

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

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

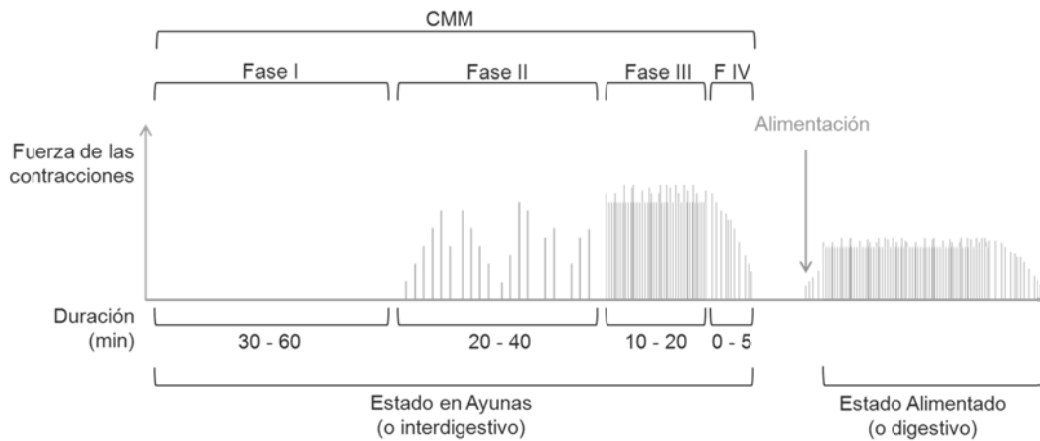


Figura 6.6. Patrones de motilidad típicos del estómago en estado en ayunas y digestivo.

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

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

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

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

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

Otros

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

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

Motilidad intestinal y tiempo de tránsito GI

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

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

Componentes, volumen y propiedades de los fluidos gastrointestinales

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

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

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

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

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

Alimentos

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

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

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

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

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

Edad

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

II. Factores farmacotécnicos

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

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

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

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

2.2 Vía bucal y sublingual

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

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

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

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

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

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

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

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

Formas farmacéuticas de absorción sublingual y bucal

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

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

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

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

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

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

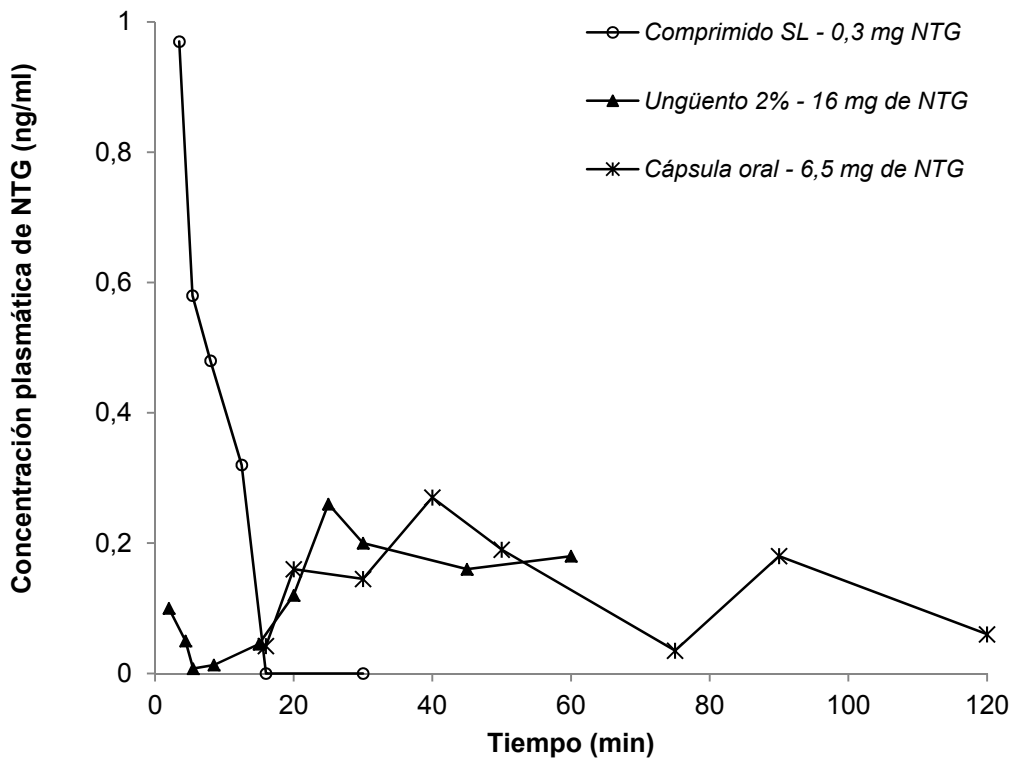


Figura 6.7. Concentraciones plasmáticas de nitroglicerina (NTG) luego de la administración de un comprimido sublingual de 0,3 mg de NTG (círculos abiertos), cápsula oral de 6,5 mg de NTG (asteriscos) y un ungüento al 2%, equivalente a 16 mg de NTG (triángulos negros). Adaptada de Blumenthal HP et al.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

2.3 Vía rectal

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

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

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

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

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

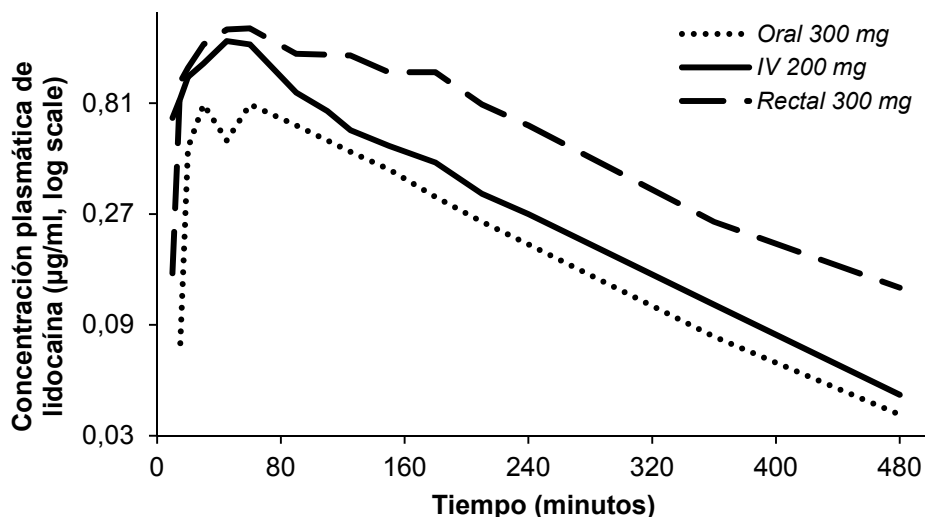


Figura 6.8. Concentraciones plasmáticas de lidocaína luego de su administración a un voluntario sano por vía IV (cuadrados grises), oral (rombos) y rectal (triángulos). Adaptada de Boer, AG et al. Clin. Pharmacokinet 7, 285-311 (1982).

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

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

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

Absorción de fármacos por vía rectal

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

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

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

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

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

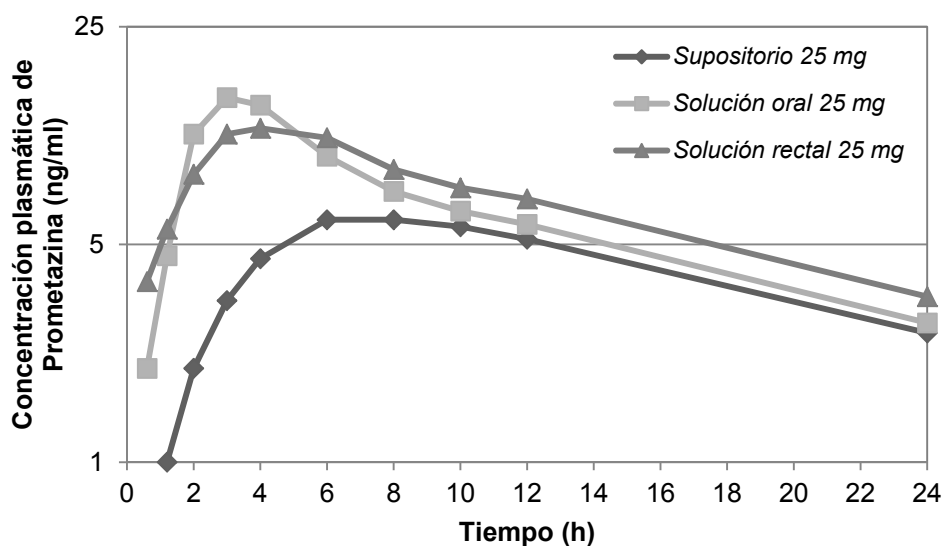


Figura 6.9. Concentraciones plasmáticas de prometazina luego de la administración de 25 mg a un voluntario humano mediante una solución oral (triángulos), solución rectal (cuadrados) y supositorio (rombos). Adaptada de Boer, AG et al. Clin. Pharmacokinet 7, 285-311 (1982).

3. Otras vías de administración de medicamentos

3.1 Vía inhalatoria o pulmonar

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

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

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

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

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

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

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

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

La absorción de fármacos a nivel pulmonar

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

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

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

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

Factores que influyen sobre la deposición pulmonar de fármacos

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

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

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

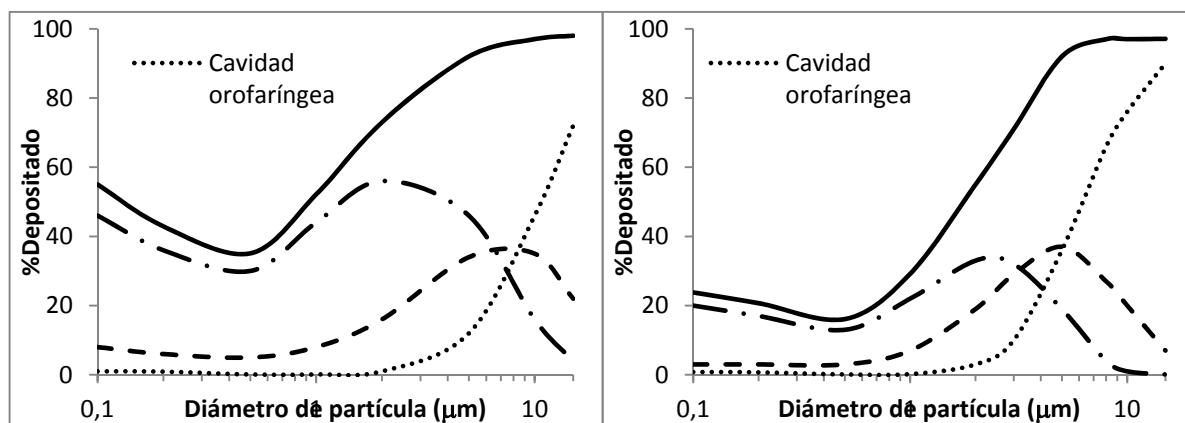


Figura 6.10. Se muestran datos modelados para partículas monodispersas de deposición regional en función del tamaño de partícula, para un pulmón sano. Volumen de inhalación: 1,5 L. Izquierda: flujo 200 ml/s. Derecha: flujo de 1000 ml/s. Adaptada de Scheuch G et al. Adv. Drug Deliv. Rev. 58, 996-1008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

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

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

3.2 Vía nasal

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

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

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

Tabla 6.3. Ejemplos de medicamentos administrados por vía nasal

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

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

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

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

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

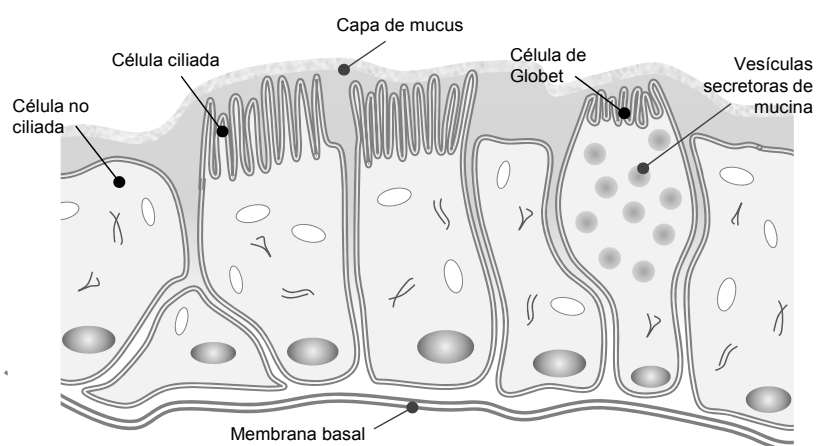


Figura 6.11. Representación esquemática del epitelio nasal (columnar, no queratinizado), donde se observan las células ciliadas responsables del mecanismo de aclaramiento mucociliar.

Factores fisiológicos que influyen sobre la absorción nasal de fármacos

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

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

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

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

Factores tecnológicos que influyen sobre la absorción nasal de fármacos

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

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

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

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

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

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

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

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

Bibliografía

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

Los autores

Alan Talevi

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

Pablo Quiroga

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

María Esperanza Ruiz

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

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

Carolina L. Bellera

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

Andrea V. Enrique

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

Emilia Alberdi

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

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

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

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

Diseño de tapa: Dirección de Comunicación Visual de la UNLP

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

Edulp integra la Red de Editoriales Universitarias Nacionales (REUN)

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

FACULTAD DE
CIENCIAS EXACTAS

e
exactas



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA