



# BIODISPONIBILIDAD *de* MEDICAMENTOS

SIMPOSIO INTERNACIONAL I

*Aquiles Arancibia*  
*Regina Pezoa*  
EDITORES



UNIVERSIDAD DE CHILE  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS  
Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéutica

## BIODISPONIBILIDAD DE MEDICAMENTOS

© UNIVERSIDAD DE CHILE, 1992  
Inscripción N° 85.985

Derechos exclusivos reservados para todos los países

Se terminó de imprimir esta 1ª edición  
en los talleres Gráficos de Editorial Universitaria  
San Francisco 454, Santiago de Chile  
en el mes de noviembre de 1992

IMPRESO EN CHILE / PRINTED IN CHILE

# BIODISPONIBILIDAD *de* MEDICAMENTOS

SIMPOSIO INTERNACIONAL I

*Aquiles Arancibia*  
*Regina Pezoa*  
EDITORES



UNIVERSIDAD DE CHILE  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS  
Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéuticas



Homenaje del Departamento de Ciencias  
y Tecnología Farmacéuticas al Sesquicentenario de la  
Universidad de Chile

## AGRADECIMIENTOS

La edición de esta obra ha sido posible gracias a la generosa colaboración de las siguientes empresas:

Laboratorio ANDRÓMACO S. A. (Boehringer Mannheim de Chile Ltda.)

Instituto Bioquímico BETA

Laboratorio CHILE

Laboratorio CIBA-GEIGY Ltda.

Laboratorio HOCHSTETTER S. A.

Laboratorio LABOMED

Laboratorio MAVER S. A.

Laboratorio PFIZER de Chile

Laboratorio PROFARMA

Laboratorio RECALCINE S. A.

Laboratorio SANDOZ Farmacéutica Ltda.

Laboratorio SAVAL S. A.

Laboratorio SILESIA S. A.

Laboratorio TECNOFARMA

Laboratorio VALMA

## AUTORES

- Aiache, Jean - Marc. Facultad de Farmacia. Universidad de Clermont Ferrand. (Francia)
- Aiache, Simonne. Facultad de Farmacia. Universidad de Clermont Ferrand. (Francia)
- Arancibia, Aquiles. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. U. de Chile. (Chile)
- Barnett, Gene. Cardioresnal Products Division. Food and Drug Administration (FDA). (USA)
- Bustos, Paula. Facultad de Farmacia. Universidad de Concepción. (Chile)
- Cadórñiga, Rafael. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. (España)
- Caillé, Gilles. Facultad de Medicina. Universidad de Montreal. (Canadá)
- Concha, Ana María. Instituto de Salud Pública de Chile. (Chile)
- Costa, Edda. Escuela de Farmacia. Universidad de Valparaíso. (Chile)
- Chávez, Jorge. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. U. de Chile. (Chile)
- de los Santos, Cosme. Asociación de Química y Farmacia del Uruguay. (Uruguay)
- du Souich, Patrick. Facultad de Medicina. Universidad de Montreal. (Canadá)
- Gaete, Gilberto. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. U. de Chile. (Chile)
- Gai, María Nella. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. U. de Chile. (Chile)
- Godoy, Gloria. Facultad de Farmacia. Universidad de Concepción. (Chile)
- González, Guillermo. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. U. de Chile. (Chile)
- Kuhn, Sonia. Facultad de Farmacia. Universidad de Concepción. (Chile)
- Lutz, Marianne. Escuela de Farmacia. Universidad de Valparaíso. (Chile)
- Melendo, Cristina. Servicio de Farmacia. Hospital Dr. Sótero del Río. (Chile)

- Mella, Fernando. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. U. de Chile. (Chile)
- Méndez, Daniel. Farmacia Privada. (Chile)
- Morasso, María Issa. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. U. de Chile. (Chile)
- Pareja, Bertha. Facultad de Farmacia. Universidad Mayor de San Marcos. (Perú)
- Perreault, Silvie. Facultad de Medicina. Universidad de Montreal. (Canadá)
- Pezoa, Regina. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. U. de Chile. (Chile)
- Ruiz, Inés. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. U. de Chile. (Chile)
- Santibáñez, Marcelo. Farmacia Privada. (Chile)
- Skelly, Jerome. Centro de Investigación y Evaluación de Medicamentos. Food and Drug Administration (FDA). (USA)
- Thielemann, Ana María. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. U. de Chile. (Chile)
- Yates, Tamara. Facultad de Farmacia. Universidad de Concepción. (Chile)



## ÍNDICE

Prólogo .....	15
<b>I. BIODISPONIBILIDAD DE MEDICAMENTOS. CONFERENCIAS</b>	
Biodisponibilidad de Medicamentos y desarrollo de las Ciencias y Tecnología Farmacéuticas.	
A. Arancibia .....	19
Biodisponibilidad de medicamentos. Consideraciones generales. Aspectos Farmacocinéticos.	
A. Arancibia .....	25
Influencia de los alimentos sobre la biodisponibilidad de los medicamentos.	
P. du Souich, G. Caillé, S. Perreault .....	53
Biodisponibilidad y envejecimiento de formas farmacéuticas. Caducidad biofarmacéutica.	
R. Cadórniga .....	71
Use of animal in lieu of humans for In vivo bioequivalence study.	
J. Skelly .....	89
Computer simulations of models in pharmacokinetics application of the CONSAM program.	
G. Barnett .....	115
Los aparatos de estudio de la velocidad de disolución de fármacos desde formas no orales.	
J. M. Aiache .....	125
Evaluación biofarmacéutica de las formas de liberación aminorada o cómo presentar un informe de registro para la obtención de la licencia para una forma de liberación aminorada.	
J. M. Aiache, S. Aiache .....	151
<b>II. PRUEBAS DE DISOLUCIÓN IN VITRO Y BIODISPONIBILIDAD</b>	
Consideraciones generales sobre solubilidad y disolución de medicamentos.	
T. Yates .....	165

Las pruebas oficiales de disolución "in vitro".	
A. M. Concha. ....	171
Modulación de la solubilidad y velocidad de disolución.	
G. Gaete. ....	179
Solubilidad y disolución: Desafío farmacéutico.	
F. Mella. ....	193
<b>III. ASPECTOS FISIOLÓGICOS Y TECNOLÓGICOS RELACIONADOS CON LA BIODISPONIBILIDAD DE MEDICAMENTOS</b>	
Factores farmacotécnicos que afectan la biodisponibilidad.	
B. Pareja. ....	199
Factores fisiológicos que influyen la biodisponibilidad de medicamentos.	
E. Costa, M. Lutz. ....	207
Cronofarmacocinética y biodisponibilidad.	
A. M. Thielemann. ....	213
Preparados de liberación controlada de uso oral.	
J. Chávez, I. Morasso. ....	219
Las formas galénicas y las vías de administración del futuro.	
J. M. Aiache, S. Aiache. ....	229
<b>IV. BIODISPONIBILIDAD, EFICACIA CLÍNICA Y PRÁCTICA PROFESIONAL</b>	
Biodisponibilidad y su relación con el efecto farmacológico.	
P. du Souich, G. Caillé, S. Perreault. ....	239
La biodisponibilidad de los medicamentos a nivel de la farmacia hospitalaria.	
C. de los Santos. ....	247
Realidad y proyección de la farmacia clínica en Chile en relación a la biodisponibilidad.	
G. González, C. Melendo. ....	255
Rol del Químico-Farmacéutico a nivel de oficina de farmacia privada en relación a la biodisponibilidad de los medicamentos.	
D. Méndez, M. Santibáñez, I. Ruiz. ....	261
<b>V. ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA</b>	
Diseño experimental y análisis estadístico.	
M. N. Gai. ....	267

Determinación de medicamentos y metabolitos en fluidos biológicos.	
S. Kunh, G. Godoy, P. Bustos. ....	277
Correlación entre biodisponibilidad y bioequivalencia.	
R. Cañóniga. ....	283
Criterios de validez de los estudios de biodisponibilidad.	
R. Pezoa. ....	297

## PRÓLOGO

El extraordinario desarrollo de las ciencias y la tecnología, que se advierte en todos los campos del saber y de las actividades humanas, constituye una de las características más notables de la segunda mitad del presente siglo. Las ciencias farmacéuticas no han estado, por cierto, ajenas a este progreso. En este tiempo hemos asistido a lo que se ha dado en llamar la revolución terapéutica que se ha caracterizado por el descubrimiento de una cantidad impresionante de nuevos fármacos creando un arsenal farmacológico en el que se han multiplicado los grupos de medicamentos con actividades terapéuticas cada vez más específicas. Por otra parte, el mayor conocimiento que se ha logrado en la comprensión de los mecanismos íntimos de las enfermedades y la acción de los medicamentos, ha permitido que la búsqueda de nuevos fármacos se oriente con objetivos más precisos y claros, apartándose del empirismo de los métodos de ensayo y error que caracterizaron las investigaciones de épocas anteriores.

Uno de los logros importantes de las ciencias farmacéuticas durante los últimos años, ha sido el alcanzar un conocimiento más cabal sobre el destino de los medicamentos en el organismo gracias al desarrollo de la farmacocinética, disciplina que estudia en términos cuantitativos y empleando modelos que muchas veces tienen propiedades predictivas, los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos. Asimismo, a través de los estudios que se realizan dentro del ámbito de la biofarmacia, se ha logrado identificar la influencia de factores físicos y fisicoquímicos de los medicamentos y de las formas farmacéuticas en la que se administran, sobre los efectos, ya sea terapéuticos o tóxicos, que éstos ejercen en el organismo en sus aplicaciones clínicas.

Una de las actividades farmacéuticas más típicas y que ha caracterizado la profesión desde sus inicios, es la preparación de medicamentos en formas apropiadas para su utilización clínica. El campo de la formulación de formas farmacéuticas y dispositivos para la administración de medicamentos al organismo, ha adquirido gran importancia en los últimos tiempos en el ámbito de la farmacología, ya que ha hecho posible dar respuesta a una multitud de problemas asociados con la seguridad, eficacia y viabilidad económica de los nuevos fármacos. La formulación y preparación de medicamentos se consideró durante muchos años como un arte, y su estudio como disciplina estaba constituido por una limitada cantidad de conocimientos predominantemente empíricos y descriptivos. En la actualidad, en

cambio, se ha transformado en un conjunto de disciplinas de alto rigor y acelerado desarrollo. Su horizonte intelectual y de preocupación científica se ha ampliado considerablemente, y en el presente utiliza los más sofisticados métodos para el análisis químico y para la caracterización física de los principios activos y excipientes. Emplea, asimismo, procedimientos biológicos y bioquímicos de gran complejidad y tecnologías muy refinadas para el logro de sus objetivos, que pueden resumirse en la obtención de preparados farmacéuticos de elevada eficacia y alta seguridad.

Ha sido en este contexto de desarrollo donde se ha identificado la biodisponibilidad de los productos farmacéuticos como un factor importante de la eficacia de ellos en el organismo. De estos hallazgos se desprende una serie de consecuencias de gran importancia, que involucran aspectos relacionados con el estudio de las formulaciones convencionales de administración de medicamentos al organismo y de los factores que influyen en su eficacia; el diseño de nuevos sistemas de administración de fármacos de compleja y sofisticada fabricación; el desarrollo de metodologías para el control "in vitro" de los productos farmacéuticos; el estudio de las variables que dependen de los sujetos, de sus hábitos de vida y del medio ambiente en el que se desenvuelven, factores todos que pueden alterar la respuesta terapéutica, entre otros muchos.

En 1988, el Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéuticas de la Universidad de Chile organizó el Primer Simposio Internacional sobre Biodisponibilidad de Medicamentos que congregó a un grupo destacado de científicos de Canadá, España, Estados Unidos, Francia y de la mayor parte de los países latinoamericanos, al cual asistieron alrededor de 300 profesionales de Chile y de los países de Sudamérica.

El material científico sobre los aspectos modernos de las ciencias farmacéuticas aportado en esa oportunidad es de una gran riqueza, y puede ser de mucho valor para los profesionales y estudiantes de las ciencias farmacéuticas y biomédicas ya que sus autores, especialmente los profesores invitados, son pioneros en estas disciplinas, autoridades intelectuales en sus respectivos países y gozan de reputación mundial en estas materias. Por ello nos ha parecido oportuno reunir en esta pequeña obra la mayor parte de los trabajos expuestos como conferencias y como presentaciones a mesas redondas en esta reunión. Ello ha sido posible gracias a la generosa colaboración de algunos laboratorios de la industria farmacéutica que opera en el país.

Es nuestra esperanza que la publicación de esta obra sea útil para quienes trabajan en el área o quieren iniciarse en ella, y sirva para estimular la investigación y el desarrollo de las ciencias farmacéuticas en nuestro país y en Latinoamérica.

I  
BIODISPONIBILIDAD DE MEDICAMENTOS.  
CONFERENCIAS

## BIODISPONIBILIDAD DE MEDICAMENTOS Y DESARROLLO DE LAS CIENCIAS Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICAS\*

*Aquiles Arancibia*

El Comité Organizador del Simposio Internacional Biodisponibilidad de Medicamentos me ha encomendado dar la bienvenida a los asistentes a esta reunión que inauguramos esta tarde. Sean mis primeras palabras de reconocimiento y gratitud para nuestros distinguidos invitados especiales que participarán como conferencistas; ellos han debido dejar momentáneamente sus importantes funciones y tareas en sus respectivos países para concurrir a Santiago respondiendo generosamente a nuestra convocatoria. Nuestros agradecimientos vayan también a las autoridades, a los directivos de instituciones y ejecutivos de empresas que nos acompañan. Saludamos asimismo con cordialidad y afecto a los profesionales que desde distintos puntos del territorio patrio acuden a esta cita, al mismo tiempo que recibimos con un cálido abrazo fraternal a los colegas de los países vecinos y hermanos que con alto sentido profesional y solidario han decidido compartir esta hermosa experiencia con nosotros. Esta asamblea tiene características multidisciplinarias y también multigeneracional. Acogemos con particular complacencia la participación de profesionales jóvenes y la de estudiantes de pre y postgrado.

Al reiterar nuestra bienvenida, lo hago con una profunda emoción. Ello porque esta magnífica concurrencia, que proporciona un marco de extraordinario brillo a este acto inaugural, constituye —no caben dudas— un homenaje solemne a la importancia y trascendencia de la actividad científica profesional, de gran contenido intelectual y cultural, que se inicia esta tarde.

En nombre del Comité Organizador debo agradecer la estupenda acogida que ha tenido nuestra convocatoria de parte de los profesionales químico-farmacéuticos y del área biomédica. Estamos convencidos de que reuniones de este tipo corresponden a una verdadera necesidad y constituyen exigencias ineludibles del ejercicio profesional en nuestros días. Creemos que el progreso, desarrollo y la dignificación de las profesiones, están indisolublemente ligados a los avances científicos. En este aspecto, nos parece claro que es necesario realizar todos los esfuerzos de la imaginación para transformar los nuevos conocimientos científicos en acciones y servicios profesionales. El profesional se debe desempeñar, a nuestro juicio,

\* Discurso pronunciado en el acto inaugural del Primer Simposio Internacional Biodisponibilidad de Medicamentos

cerca de la frontera del conocimiento. No puede realizar sus tareas en la ignorancia de los más recientes hechos científicos vinculados con su quehacer, ni puede confundir las aplicaciones prácticas de las nuevas tecnologías que día a día se incorporan, con las manipulaciones de un empirismo ciego. El compromiso que tenemos con la sociedad ha de entenderse como una continua preocupación para transformar en servicios a la comunidad los avances de la ciencia y tecnología. Ese es el sentido que tiene la frase que se ha colocado en los anuncios de este Simposio: "Las ciencias farmacéuticas al servicio de la salud de la población".

El Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéuticas de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas de la Universidad de Chile, al tomar la iniciativa de organizar este Simposio está convencido de que esta actividad se inserta dentro de las más genuinas funciones universitarias. Coincidiendo en lo fundamental con la posición humboltiana, concebimos que, en su esencia, la Universidad se entiende como una comunidad de maestros y discípulos cuya misión fundamental es la de ser depositaria del conocimiento universal, la de contribuir a su creación y la de impartirlo. En la reunión que hoy inauguramos se encontrará conocimiento fresco, que es el resultado de investigaciones de la Universidad de Chile y de otras universidades. Se desarrollará un amplio programa en el que estarán presentes tanto la docencia como la extensión. Se cumple, de esta manera, a cabalidad, la función esencial de la Universidad.

Hacía tiempo que en nuestro grupo de trabajo acariciábamos la idea de llevar a cabo una reunión con estas características. En el presente año hemos tenido la suerte de contar con una coyuntura favorable que nos decidió a organizarla. El Fondo Nacional de Ciencia y Tecnología—Fondecyt—aprobó un proyecto de investigación de nuestro grupo de trabajo que consultaba como actividad de extensión la realización de un Simposio. Se contó entonces con una cierta base de financiamiento inicial.

Más allá de los recursos económicos puestos a nuestra disposición, sentimos el respaldo institucional del organismo de mayor jerarquía del país en ciencia y tecnología, para esta actividad dentro del área de las ciencias farmacéuticas. La Universidad de Chile a través de sus Departamentos de Relaciones Exteriores, Técnico de Investigación, de Difusión y de las Facultades de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, de Arte y de Agronomía ha hecho que este Simposio trascienda el ámbito organizativo de nuestro Departamento y se convierta en una actividad que involucra a la Universidad en su conjunto.

La Embajada de España en Chile a través del Instituto de Cooperación Iberoamericana y del Instituto Chileno de Cultura Hispánica nos ha prestado su eficiente y generosa colaboración. La industria farmacéutica que opera en nuestro país—con muy pocas excepciones—ha contribuido con aportes económicos que han hecho posible la materialización de esta reunión. Algunas de estas empresas han respaldado este Simposio con



entusiasmo, otras han tenido con este evento una gran comprensión y todas han aquilatado su importancia y jerarquía, como asimismo han comprendido su enorme proyección. Lo señalamos ya, como un logro anticipado.

Queremos dejar aquí constancia de nuestros agradecimientos para todos ellos.

Se ha señalado a Sir William Osler como autor de la observación de que el deseo de tomar medicamentos constituye el rasgo más importante que diferencia al hombre de otras criaturas<sup>1</sup>.

Los medicamentos se encuentran incorporados en prácticamente todas las culturas humanas. En la sociedad actual representan elementos indispensables en todas las políticas de salud.

La generación a la que pertenezco —que le ha correspondido vivir su edad consciente en la segunda mitad de este siglo— ha sido testigo de la más grande revolución en el campo de las ciencias farmacéuticas. La investigación científica en los últimos cuarenta años ha descubierto y entregado al arsenal farmacológico un número de medicamentos superior al que el hombre conoció en toda su historia anterior. Estos logros se obtuvieron principalmente gracias a los progresos de la síntesis química. Sin embargo, estos adelantos están siendo ya opacados por el auge que está adquiriendo la ingeniería genética. Estamos entrando en una nueva revolución que será, sin duda, aún mucho más espectacular.

Junto a este desarrollo que lleva al descubrimiento de nuevas moléculas activas y a procedimientos de obtención que las hacen más asequibles, se han producido avances de gran importancia en la comprensión de los mecanismos íntimos de acción de los medicamentos, en el conocimiento del destino de ellos en el organismo y en la identificación de los diferentes factores que influyen su acción farmacológica y terapéutica. El desarrollo de nuevas formas de administración de fármacos al organismo, que responden de manera más eficiente y racional a los requerimientos de los pacientes, eliminando o reduciendo los efectos deletéreos constituyen objetivos de investigación de una gran cantidad de científicos en todo el mundo. Los sistemas terapéuticos cuyo funcionamiento se basa en sofisticados mecanismos para liberar los principios activos de acuerdo a pautas muy precisas de cantidad en el tiempo, las formas farmacéuticas y sistemas que orientan al fármaco directamente al sitio de acción, los llamados sistemas "gatillados" que liberan medicamento de acuerdo a señales que son capaces de recoger del propio organismo o bien de dispositivos ubicados externamente, son algunos de los tipos de preparados farmacéuticos que se harán de uso cada vez más frecuente en el futuro próximo.

<sup>1</sup> K. Jayasena, *Drugs Registration and Marketing Practice in the third World. Development dialogue*, 1985: 2; págs. 38-47.

La biodisponibilidad de los medicamentos es un concepto que se inserta dentro de este último aspecto del desarrollo de las ciencias farmacéuticas. La comprensión de este fenómeno resulta principalmente de las investigaciones en dos disciplinas importantes de las ciencias farmacéuticas que se han desarrollado y alcanzado plena madurez en los últimos años; estas disciplinas son la biofarmacia y la farmacocinética. La biodisponibilidad —en último término— se refiere al aprovechamiento que el organismo hace de un medicamento administrado en una forma farmacéutica.

El concepto tiene una gran amplitud. Se vincula con la forma farmacéutica en la que el medicamento se administra y tiene gran importancia en el diseño y desarrollo de las formulaciones, como asimismo en la producción y control de calidad de las mismas. Tiene proyecciones clínicas en cuanto la disponibilidad biológica de los medicamentos puede ser afectada por la forma de administración, por factores fisiológicos, por los estados de enfermedad, por los hábitos sociales del paciente, por factores ambientales y otros. De esta manera, la biodisponibilidad y los factores que le afectan constituyen un conocimiento esencial para los profesionales del área clínica y muy especialmente para los químicos farmacéuticos, a quienes se asigna en la actualidad un papel de gran responsabilidad en los esfuerzos que se realizan para conseguir el uso racional de los medicamentos.

Este Simposio se realizará sobre la base de tres actividades: conferencias, mesas redondas y comunicaciones libres. Las conferencias estarán a cargo —esencialmente— de nuestros invitados especiales. Los doctores Aiache de Francia; Barnett, de los Estados Unidos; Cadórniga, de España; Du Souich, de Canadá, y Skelly, de los Estados Unidos, han contribuido notablemente con sus investigaciones al desarrollo del conocimiento en esta área. Han sido pioneros y actualmente son líderes en diferentes aspectos de las ciencias farmacéuticas. También participarán ellos en mesas redondas en las que discutirán con colegas latinoamericanos —entre los cuales debemos señalar a la doctora Bertha Pareja, de Perú, y a los doctores Cosme De los Santos, de Uruguay, y Modesto Rubio, de Argentina— junto a profesores y profesionales chilenos, diferentes enfoques de la rica temática científica vinculada con la biodisponibilidad de los medicamentos. A través de las conferencias y mesas redondas se aspira a lograr una cobertura amplia del tema, abarcando los aspectos más fundamentales y de mayor aplicación. Esperamos que en ellas muchos profesionales encuentren respuestas a sus inquietudes sobre la materia, como asimismo los estímulos apropiados para continuar profundizando.

Las sesiones de presentación de trabajos libres servirán para intercambiar experiencias entre los investigadores que trabajan en estas disciplinas, como asimismo para tener una suerte de apreciación evaluativa del desarrollo en ciencias farmacéuticas en la región.

Apreciamos que esta reunión que se inicia hoy se inscribe como uno de los acontecimientos importantes dentro de las actividades científicas far-

macéuticas de esta parte del continente. Lo es por la alta jerarquía de las personalidades científicas que participan, como también por la amplitud de la convocatoria que se ha logrado. Ello nos produce un inmenso regocijo. Constituye para nosotros en sí una recompensa para nuestros trabajos, afanes y vigiliias. En esto coincidimos con don Andrés Bello, quien en el discurso de instalación de la Universidad de Chile expresaba: "para el entendimiento, como para las otras facultades humanas, la actividad es en sí misma un placer; placer que como dice un filósofo escocés, sacude de nosotros aquella inercia a que de otro modo nos entregaríamos en daño nuestro y de la sociedad".

Aspiramos también a que esta reunión constituya un estímulo para la investigación en ciencias farmacéuticas en América latina, que la consideramos tan necesaria. Creemos que ella debe activarse en una doble vertiente, en términos de la búsqueda del conocimiento en un afán que corresponde a su valor cultural, que debiera ser imprescindible en cualquier sociedad contemporánea, es decir en la búsqueda del conocimiento, como se ha dicho, "por el placer estético que produce el conocer", traduciendo en forma concreta el hecho de que nos sentimos parte de una herencia intelectual que nos ha sido transmitida a través de generaciones y que para ser fieles a ella no sólo tenemos el derecho de hacer ciencia sino que además tenemos el deber de hacerla<sup>2</sup>. La segunda vertiente en este campo es el de la investigación aplicada. Las posibilidades de investigación en tecnología farmacéutica, biofarmacia y farmacocinética son particularmente ricas en nuestro país y también en los otros países latinoamericanos. Ésta es un área en la que en Chile se dan las condiciones para una estrecha colaboración entre la Universidad y la industria, en beneficio de la comunidad nacional. En este campo creo que existen demostraciones concretas de que la investigación universitaria puede crear conocimiento y tecnologías que pueden ser aplicables en el país o que permitan un aprovechamiento más eficiente de las que ingresan del exterior.

Estamos persuadidos de que en esta área se abre un campo extraordinariamente promisorio en posibilidades. Esperamos que las universidades, los organismos de estímulo al desarrollo del Estado y la industria vinculada con estas actividades así lo comprenderán.

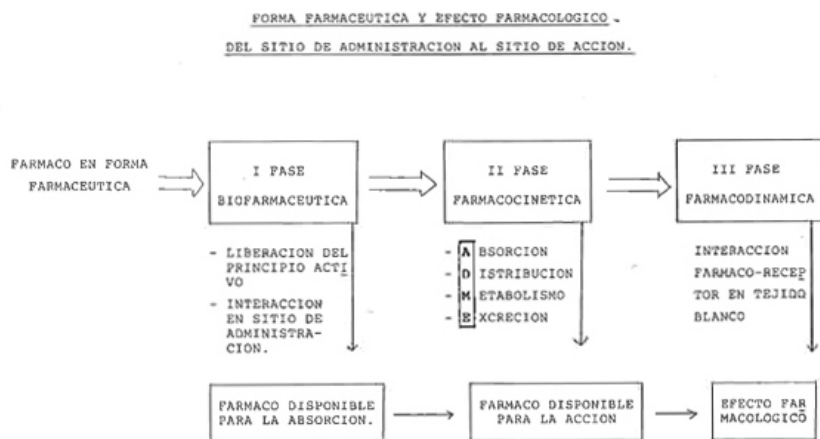
<sup>2</sup> Igor Saavedra. Universidad, desarrollo y medio ambiente en Chile. Espacio y Futuro. Colegio de Arquitectos de Chile, Editorial Aconcagua, Santiago, 1987; pp. 91-106.

# BIODISPONIBILIDAD DE MEDICAMENTOS. CONSIDERACIONES GENERALES. ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS

*Aquiles Arancibia*

La biodisponibilidad de los medicamentos constituye una importante área de preocupación de los investigadores farmacéuticos en la actualidad. El concepto de disponibilidad fisiológica—como también se denomina— puede considerarse como uno de los logros relevantes del desarrollo de las ciencias farmacéuticas en los últimos años. Éstos han permitido comprender y evaluar en términos cuantitativos el destino de los medicamentos en el organismo.

La dilatada y muchas veces azarosa trayectoria que debe recorrer un medicamento desde el lugar en que se aplica o administra en una forma farmacéutica hasta el sitio de la acción, puede esquematizarse en la forma descrita por el Dr. Ariens hace algunos años (1), como se muestra en la figura N° 1. Las fases que se reconocen en este complejo conjunto de procesos permiten definir en forma apropiada el ámbito que abarca cada una de tres importantes disciplinas de las ciencias farmacéuticas.



( Adaptado de Ariens, E. J.; Clin. Pharmacol, Ther. 16, 155 1974.)

**Figura 1.** Esquema que describe las diferentes fases que pueden distinguirse en el camino que debe recorrer un fármaco desde el lugar de aplicación en una forma farmacéutica hasta el sitio de acción. (Adaptado de Ariens, E.J. Ref. 1).

La biofarmacia comprende el estudio del conjunto de procesos que ocurren en el organismo desde el momento de la administración, por cualquiera de las vías que se utilizan para este objeto, hasta que se inicia el proceso de absorción. Esta fase suele esquematizarse en las etapas de liberación desde la forma farmacéutica, la disolución del principio activo y la absorción, lo que se denomina el ADME del fármaco. La fase biofarmacéutica deja el medicamento disponible para la absorción. Esta última, junto con los procesos de distribución, metabolismo y excreción, determinan la curva de concentración plasmática en el tiempo y constituyen la fase farmacocinética, como resultado de la cual el medicamento queda disponible para la acción. Finalmente, la fase farmacodinámica comprende los procesos vinculados con la interacción con los receptores en el sitio de acción y la cadena de eventos que dan como resultado final el efecto del fármaco en el organismo. Las disciplinas que se ocupan del estudio de estas dos últimas fases —la farmacocinética y la farmacodinámica— se consideran como complementarias y antinómicas. Efectivamente, la farmacocinética estudia lo que el organismo hace al fármaco y la farmacodinamia lo que el fármaco hace al organismo. Esta relación se esquematiza en la figura N° 2.

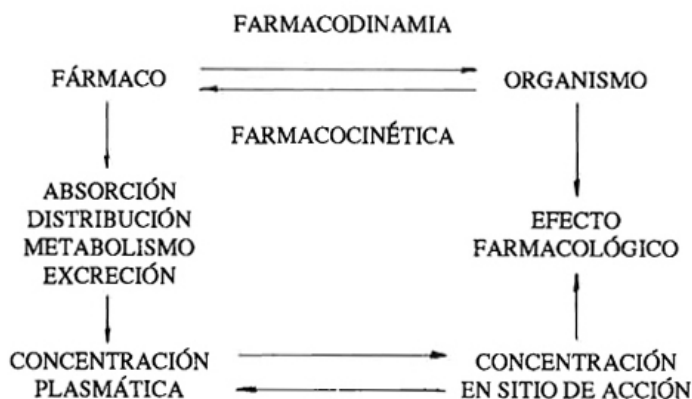


Figura 2. Esquema que ilustra la relación antinómica de Farmacocinética y Farmacodinamia.

El problema de la biodisponibilidad se plantea cuando los medicamentos se administran por una vía extravascular. En estas circunstancias, los fármacos de acción sistémica deberán ingresar a la circulación general para ser distribuidos al resto del organismo y al sitio de acción. Sólo la introducción directa al sistema vascular puede asegurar la completa disponibilidad fisiológica. La práctica corriente establece que, con frecuencia, los medicamentos se administran por las vías oral, rectal e intramuscular que requieren una etapa de absorción.

Los tejidos que tiene que atravesar el fármaco constituyen barreras y fuentes potenciales de disminución de la cantidad que llega en definitiva a la sangre. Cuando una forma farmacéutica sólida se administra oralmente —por ejemplo una gragea, un comprimido o una cápsula— ésta debe desintegrarse y el principio activo disolverse en los líquidos del tubo digestivo para difundir a través de la mucosa gastrointestinal hacia la circulación. La disponibilidad fisiológica puede ser afectada cuando: la disolución del fármaco es incompleta, lenta o diferida; el principio activo es inestable en el medio fisicoquímico del tubo digestivo; se altera por acción de los microorganismos de la flora intestinal; se une en forma irreversible a sustancia del contenido habitual o circunstancial del tubo gastroentérico. Los diferentes procesos que deben llevarse a cabo en el tubo digestivo para que un principio activo administrado en una forma farmacéutica oral pueda absorberse se encuentran esquematizados en la Figura 3. Cualquiera de estos procesos puede ser la etapa limitante de la absorción.

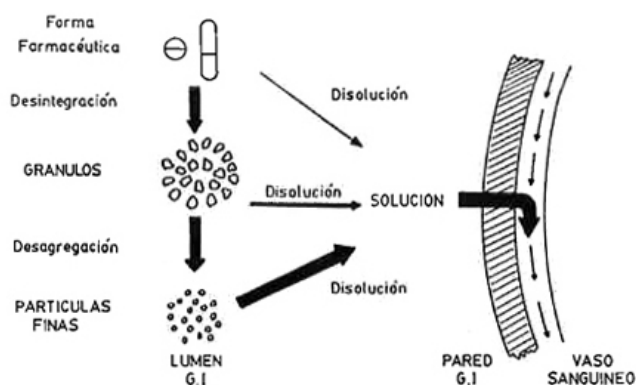


Figura 3. Representación esquemática de los procesos que ocurren en el tubo digestivo cuando un fármaco se administra en una forma farmacéutica por vía oral.

Por otra parte es importante tomar en cuenta que el mero proceso de absorción no significa necesariamente que el fármaco se encuentre disponible fisiológicamente, puesto que éste puede ser biotransformado —eventualmente en una especie inactiva— en su paso a través de membranas biológicas u órganos antes de llegar a la circulación general.

#### CONCEPTO DE BIODISPONIBILIDAD

La eficacia de una forma farmacéutica para entregar el medicamento en condiciones aprovechables para el organismo está relacionada con su

capacidad para lograr concentraciones apropiadas en la biofase. No resulta fácil medir la concentración de fármaco en la biofase; ésta muchas veces es inaccesible para tomar muestras que permitan valorar el fármaco y, además, se desconoce el sitio de acción de gran parte de los medicamentos. Sin embargo, como ha quedado establecido a través de las investigaciones farmacocinéticas de los últimos años, la concentración de muchos fármacos en la biofase está en equilibrio con la concentración en la sangre (2). Por lo tanto, suele existir una relación entre la acción terapéutica del medicamento y su concentración plasmática. La figura 4 es una representación esquemática de la concentración plasmática de fármaco en el tiempo y su relación con el efecto farmacológico y/o terapéutico (3). La acción se produce cuando se supera la concentración mínima efectiva CME. La concentración mínima tóxica (CMT) representa la concentración a la cual comienzan a producirse manifestaciones tóxicas. Puede apreciarse que la iniciación, la duración y la intensidad del efecto pueden relacionarse con la concentración en la sangre. La forma farmacéutica en que se administra un fármaco puede influir en la acción terapéutica principalmente en los tres aspectos señalados.

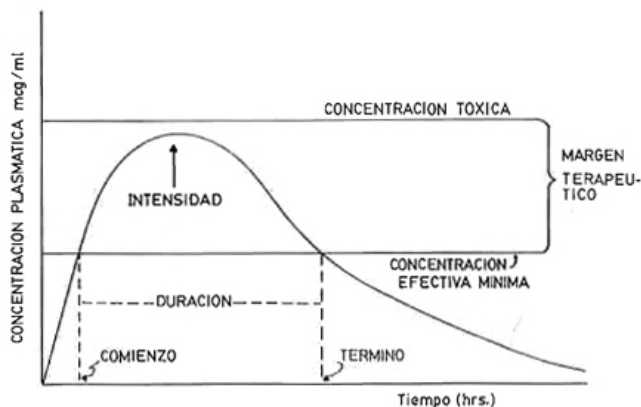


Figura 4. Esquemización de la concentración plasmática de un fármaco administrado en una forma farmacéutica por vía extravascular y su relación con el efecto farmacológico.

La Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos de Norteamérica (FDA) ha definido biodisponibilidad como una medida de "la velocidad y la cantidad de fármaco, o de la porción terapéuticamente activa de éste, que es absorbido desde el producto farmacéutico y se encuentra en el sitio de acción" (4). Suponiendo válido el concepto de que existe una relación entre la concentración de fármaco en la sangre y el sitio de acción, la biodisponibilidad se define —en términos más simples— como una medida de la velocidad y de la cantidad de medicamento administrado en una forma farmacéutica que llega a la circulación general.

La mejor medida de la eficacia terapéutica de una forma farmacéutica, como asimismo de la equivalencia de dos preparados que contienen la misma dosis de un determinado fármaco, sería la evaluación del efecto clínico producido. Sin embargo, la realización de pruebas clínicas requeriría trabajar con grupos de pacientes que sufrieran de la misma afección, con un grado uniforme de gravedad. Esto resulta difícil de realizar, especialmente cuando la evaluación clínica se efectúa comparando uno o varios productos o tratamientos con un preparado o tratamiento standard, que se dan en ocasiones separadas. Por otra parte, si las pruebas se efectúan en un mismo grupo de pacientes, el fármaco puede producir una mejoría en el estado patológico, lo que invalida la comparación con los productos o tratamientos que se emplean posteriormente. Además, cuando se piensa en términos de pruebas de este tipo se plantea el problema ético de si puede justificarse la evaluación de las diferencias en efecto clínico en enfermos si se tiene la sospecha de que algunos de los productos o tratamientos pudieran resultar inefectivos (3, 5).

La evaluación de la biodisponibilidad —por métodos farmacocinéticos que son los que se emplean generalmente— se basa en la suposición de que la medición de ciertos parámetros específicos, luego de la administración de un fármaco, puede correlacionarse con la eficacia clínica de éste. Se determina generalmente a partir de datos de concentración plasmática o de excreción urinaria, en forma cruzada, en grupos pequeños sujetos —10 a 20 individuos— y empleando métodos analíticos apropiados (6, 9). Éstos se han convertido en procedimientos indispensables, científicamente sólidos, de gran seguridad y ampliamente empleados en la actualidad.

Es interesante mencionar que los diferentes procedimientos farmacocinéticos que se utilizan para evaluar la biodisponibilidad tienen validez sólo en la medida en que se cumplan, en la situación concreta, todos los supuestos que están implícitos en el método empleado. Estos procedimientos son modelo dependientes y también dependen de determinadas suposiciones. La estimación de la biodisponibilidad se hace empleando ecuaciones. Éstas son derivadas de un modelo matemático que refleja el organismo en forma completa o parcial. La aplicación de las ecuaciones involucra la suposición de que algunos parámetros, tales como clearance, volumen de distribución, fracción de la dosis que se excreta en la orina en forma inalterada, etc., permanecen constantes en cada uno de los individuos que participan en el grupo o en el promedio del panel, en los distintos tratamientos o circunstancias en que se administra el medicamento (5, 6). Los diferentes métodos tienen implícitas o involucran conjuntos distintos de suposiciones. El hecho de que un procedimiento haya sido demostrado válido para un determinado medicamento no lo hace igualmente válido para otros fármacos, como tampoco las suposiciones involucradas (6, 7).

Los procedimientos farmacocinéticos empleados para determinar la biodisponibilidad, en general, parten de la suposición de que los procesos



de absorción y disposición se desarrollan conforme a una cinética de primer orden. Los procesos que componen la disposición de muchos fármacos suelen ocurrir conforme a esta suposición. Probablemente cuando se trata de fármacos que tienen una alta solubilidad "in vitro" y el proceso de disolución se realiza rápidamente cuando se administran al organismo, su velocidad de absorción puede describirse apropiadamente como un proceso de primer orden cinético. Sin embargo, la absorción está muchas veces influenciada por una gran cantidad de factores, los que pueden transformarla en un proceso no lineal y, algunas veces, errático y azaroso (7).

Por otra parte, se ha descrito un número importante de fármacos que presentan en el organismo una disposición no lineal. Esto, a menudo, ocurre en circunstancias clínicas especiales. Algunas de estas situaciones anormales, como se mencionará más adelante, pueden influenciar directamente tanto la velocidad de absorción como en la cantidad absorbida.

Los estudios de biodisponibilidad se realizan, generalmente, bajo condiciones especiales, con sujetos seleccionados, en ayunas, a los que se les da a ingerir una cantidad apropiada de agua junto con la forma farmacéutica. Estas condiciones difícilmente se dan en la práctica cuando se establece un régimen de dosificación para un paciente. No se puede presuponer que éste tome todas las dosis en las mismas circunstancias ideales. Es de esperar que algunas de ellas sean ingeridas en condiciones que puedan provocar cambios en la absorción y en el grado de metabolización y/o excreción del fármaco (7).

De lo anterior se desprende la importancia de tener una visión clara de los aspectos farmacocinéticos de los modelos empleados, como asimismo, de los factores que pueden jugar un papel crítico en la velocidad y la cantidad de fármacos que en definitiva llega al sitio de acción y que, por ello, pueden modificar o influenciar la iniciación, intensidad y duración de la respuesta clínica (7).

La definición de biodisponibilidad involucra dos conceptos o términos: uno estequiométrico que se refiere a la cantidad absorbida, eficiencia de absorción o disponibilidad sistémica, y el otro cinético o velocidad de absorción. Para medicamentos que se administran crónicamente en regímenes de dosis múltiples, la cantidad de fármaco absorbida generalmente es mucho más crítica que la velocidad de absorción. En cambio, en los fármacos que se emplean en una sola dosis, la velocidad de absorción suele ser de mucha importancia.

Muchas veces el término biodisponibilidad se utiliza en la literatura farmacéutica y biomédica en una acepción más restringida, que se refiere sólo a la disponibilidad sistémica, cantidad de fármaco absorbida o magnitud de la absorción. Sin embargo, la velocidad de absorción es también de gran importancia.

Los estudios de biodisponibilidad se utilizan en varios campos, tanto en

la investigación farmacocinética y clínica como en áreas más aplicadas; la Tabla 1 resume las principales aplicaciones.

TABLA 1

**Situaciones en las cuales suele aplicarse la determinación de biodisponibilidad**

1. Estudios de bioequivalencia de productos farmacéuticos.
2. Estudio y desarrollo de nuevas formulaciones.
3. Estudio de cambios de dosis o tamaño de la forma farmacéutica.
4. Estudio del efecto de la vía de administración.
5. Estudio de nuevos regímenes de dosificación.
6. Efecto de las modificaciones de una formulación y de los cambios de materias primas.
7. Uniformidad de lote a lote.
8. Evaluación de factores fisiológicos tales como edad, estado de enfermedad, efecto de los alimentos, etc.
9. Investigación y cuantificación de interacciones.
10. Correlación con eficacia clínica y toxicidad.
11. Diferentes factores farmacocinéticos y farmacogenéticos.

CINÉTICA DE LOS FÁRMACOS EN EL ORGANISMO

Las variaciones de la concentración de fármacos en el plasma son una función de la introducción (absorción) y de la disposición del fármaco en el organismo, comprendiendo esta última los procesos de distribución y de eliminación.

Los datos de concentración plasmática en el tiempo que se obtienen luego de la administración de un fármaco al organismo muchas veces logran ajustarse a modelos que pueden expresarse como la suma de términos exponenciales.

$$C = \sum_{i=1}^n A_i e^{-k_i t} \quad (\text{Ecuación 1})$$

en la que C es la concentración plasmática y  $A_i$  y  $k_i$  no tienen un significado fisiológico específico, pero  $A_i$  tienen dimensión de concentración y  $k_i$  corresponden a constantes de velocidad de primer orden cinético. Esta expresión es útil para determinar el área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo ABC.

$$ABC = \int_0^{\infty} C dt = \frac{A_1}{k_1} + \frac{A_2}{k_2} \dots \frac{A_n}{k_n} \quad (\text{Ecuación 2})$$

Cuando la distribución del medicamento en el organismo es rápida y la administración es intravascular la disposición puede describirse de acuerdo a un modelo de un compartimento y la ecuación contiene sólo un término exponencial.

$$(\text{Ecuación 3}) \quad C = C_0 e^{-Kt} \quad (\text{Ecuación 3})$$

En esta expresión  $C_0$  corresponde a la concentración a tiempo cero y  $K$  a la constante de velocidad de eliminación. El área bajo la curva en este caso corresponderá a

$$ABC = \int_0^{\infty} C dt = \frac{C_0}{K} \quad (\text{Ecuación 4})$$

Para caracterizar la cinética de disposición de un fármaco en el organismo, frecuentemente se emplean los parámetros de vida media  $t_{1/2}$  y la constante de velocidad de eliminación, que se relacionan de acuerdo a la ecuación 5:

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{K} \quad (\text{Ecuación 5})$$

La vida media no es un parámetro farmacocinético independiente ya que depende del volumen de distribución  $V_d$  y del clearance  $Cl$ , de la manera siguiente:

$$t_{1/2} = \frac{0.693 V_d}{Cl} \quad (\text{Ecuación 6})$$

El volumen de distribución no tiene generalmente un significado fisiológico: es un volumen aparente, y corresponde a una constante de proporcionalidad que relaciona la concentración de fármaco en la sangre con la cantidad total existente en el organismo a un mismo tiempo. Se puede determinar a partir de la curva de concentración plasmática obtenida después de la administración de una dosis intravascular, empleando la ecuación 7.

$$V_d = \frac{\text{Dosis i.v.}}{C_0} \quad (\text{Ecuación 7})$$

o bien a partir del área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo.

$$Vd = \frac{\text{Dosis}}{[ABC] K} \quad (\text{Ecuación 8})$$

El clearance total del organismo puede considerarse como el parámetro que relaciona la velocidad de eliminación de un fármaco del organismo con la concentración plasmática.

$$\text{Velocidad de Eliminación} = \text{Clearance} \times \text{Concentración} \quad (\text{Ecuación 9})$$

El Clearance se define como la fracción del volumen de distribución que se depura completamente de medicamento en la unidad de tiempo. En farmacocinética se calcula como el producto del volumen aparente de distribución y la constante de velocidad de eliminación o bien el cociente entre la dosis y el área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo:

$$Cl = Vd K \quad (\text{Ecuación 10})$$

$$Cl = \frac{\text{Dosis}}{[ABC]} \quad (\text{Ecuación 11})$$

El Clearance total del organismo corresponde a la suma de todos los clearances parciales que contribuyen a eliminar el fármaco del organismo. Para muchos medicamentos que se eliminan por excreción urinaria y biotransformación el clearance total viene a ser la suma de los clearances renal y hepático.

$$Cl = Cl_R + Cl_H \quad (\text{Ecuación 12})$$

en la que  $Cl_R$  = clearance renal y  $Cl_H$  = clearance hepático o extrarrenal.

La concentración plasmática de fármaco después de administración extravascular de una dosis, muchas veces puede describirse de acuerdo a la expresión:

$$C = \frac{F \text{ Dosis } ka}{Vd (ka - K)} (e^{-Kt} - e^{-kat}) \quad (\text{Ecuación 13})$$

en la que  $F$  = fracción de la dosis que efectivamente llega a la circulación sistémica y  $k_a$  = constante de velocidad de absorción de primer orden cinético.  $F$  corresponde a la biodisponibilidad o disponibilidad biológica en su expresión de cantidad.

En todas las expresiones farmacocinéticas que se refieren a administración extravascular que incluyen la dosis, se incorpora el término  $F$ , puesto que debe considerarse en la fase de disposición sólo la cantidad de fármaco que efectivamente ingresa a la circulación sistémica. Por ejemplo:

$$Cl = \frac{F \text{ Dosis}}{[ABC]_t^\infty} \quad (\text{Ecuación 14})$$

#### *Excreción urinaria de fármacos*

La determinación de la biodisponibilidad de medicamentos puede efectuarse también midiendo la cantidad de fármaco que se excreta en la orina en forma inalterada. Cuando se emplea este procedimiento se debe obtener la cantidad total de fármaco excretado en la orina  $Xu^\infty$ , es decir, hasta tiempo infinito.

La fracción de fármaco que se excreta en la orina en forma inalterada  $f_u$ , puede expresarse en términos del clearance renal y del clearance total de la manera siguiente:

$$f_u = \frac{Cl_R}{Cl} \quad (\text{Ecuación 15})$$

A su vez la cantidad total de fármaco que se excreta en la orina  $Xu^\infty$  será

$$Xu^\infty = f_u F \text{ Dosis} \quad (\text{Ecuación 16})$$

También puede expresarse como el cociente entre la cantidad total del fármaco excretada en la orina y la cantidad total de fármaco disponible fisiológicamente.

$$f_u = \frac{Xu^\infty}{F \text{ Dosis}} \quad (\text{Ecuación 17})$$

#### *Aplicación de la Teoría Estadística de los Momentos*

El tiempo medio de residencia TMR es un concepto que se ha introducido en los últimos años al aplicar la Teoría Estadística de los Momentos al análisis farmacocinético. Puede definirse como el tiempo medio que requie-

ren las moléculas intactas de medicamento para transitar por el organismo, e involucra una mezcla de todos los procesos cinéticos que experimenta el fármaco en el organismo y que comprende la cesión "in vivo" desde la forma farmacéutica, la absorción y todos los procesos de disposición (10). El TMR se define como el cociente entre el área del primer momento de la curva AMBC, y el área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo ABC (11-14). El AMBC se define como el área bajo la curva del producto del tiempo  $t$  y la concentración plasmática  $C$  desde tiempo cero a infinito (15).

$$\text{TMR} = \frac{\text{AMBC}}{\text{ABC}} \quad (\text{Ecuación 18})$$

Cuando un fármaco, cuyo comportamiento en el organismo puede describirse de acuerdo a un modelo de un compartimento, se administra en forma instantánea por vía intravascular, la ecuación 18 se reduce al valor recíproco de la constante de velocidad de eliminación.

$$\text{TMR}_{i.v.} = \frac{1}{K} \quad (\text{Ecuación 19})$$

Si la administración se efectúa en forma no instantánea, es necesario incorporar un componente que corresponda al proceso de ingreso o introducción. Si éste es una función del primer orden cinético, como ocurre muchas veces en la administración extravascular de fármacos, en la que la absorción puede caracterizarse por una constante de velocidad aparente  $k_a$ , de primer orden, TMR se puede expresar de acuerdo a la ecuación 20.

$$\text{TMR}_{p.o.} = \text{TMR}_{i.v.} + \frac{1}{k_a} \quad (\text{Ecuación 20})$$

en la que los sufijos p.o. e i.v. corresponden a per os e intravenoso, respectivamente.

La teoría estadística de los momentos permite también expresar parámetros biofarmacéuticos vinculados con los procesos de absorción y de disolución "in vivo". Se define como tiempo medio de absorción TMA, a la diferencia entre los tiempos medios de residencia de una forma de administración extravascular —por ejemplo per os— y otra intravascular.

$$\text{TMA} = \text{TMR}_{p.o.} - \text{TMR}_{i.v.} \quad (\text{Ecuación 21})$$

Cuando un fármaco se administra oralmente en una forma farmacéutica como suspensión, cápsula, comprimido o gragea, se requiere un proceso de disolución antes que se produzca la absorción. Riegelman y Collier han

definido el tiempo medio de disolución "in vivo" TMD, como la diferencia entre el TMR de una forma farmacéutica extravascular sólida, que requiera disolverse como etapa previa a la absorción, y el TMR de una solución.

$$TMD = TMR_{p.o. (sólido)} - TMR_{p.o. (solución)} \quad (\text{Ecuación 22})$$

La ecuación 22 constituye un valioso elemento para la evaluación biofarmacéutica de formas farmacéuticas, especialmente en estudios de biodisponibilidad y de bioequivalencia.

#### DETERMINACIÓN DE LA BIODISPONIBILIDAD

Los estudios de biodisponibilidad se han efectuado principalmente en formas farmacéuticas de uso oral que se emplean con fines de acción sistémica. También se han realizado trabajos con preparados rectales e inyecciones intramusculares. El desarrollo de métodos analíticos aplicables a los líquidos biológicos ha permitido efectuar estos estudios para un gran número de fármacos.

Los estudios de biodisponibilidad pueden efectuarse mediante diferentes procedimientos empleando muestras de sangre (suero, plasma o sangre total) u orina y por métodos clínicos.

Los estudios de biodisponibilidad se realizan mediante pruebas cruzadas, en humanos, en los que se administran a un grupo apropiado de sujetos, en ocasiones diferentes y separadas por un período de tiempo conveniente, las distintas formulaciones en estudio. Todos los sujetos reciben todos los tratamientos pero en secuencias diferentes. Por ejemplo, si se trata de comparar la biodisponibilidad de una preparación 1 con un standard 2, en la primera fase de la prueba, la mitad de los voluntarios recibirá el preparado 1 y la otra mitad el preparado 2, invirtiéndose los productos en la segunda fase. Si la comparación se efectúa entre más productos, el diseño resulta un poco más complicado. Se han propuesto diseños estadísticos apropiados para la comparación cuando se trata de varios tratamientos (2, 6, 8).

#### *Término de Velocidad de la Biodisponibilidad*

Generalmente la velocidad de la biodisponibilidad se define como la velocidad a la cual el fármaco llega a la circulación sistémica. La mejor estimación de la velocidad es la determinación de la constante de velocidad de absorción  $k_a$ . Cuando los datos experimentales se ajustan al modelo expresado en la ecuación 13, es decir, cuando se trata de fármacos cuya cinética puede describirse de acuerdo a un modelo de un compartimento con procesos de absorción y eliminación de primer orden, puede aplicarse

el método de los residuos. Es un método que se basa en descomponer la curva de concentración plasmática en sus dos términos exponenciales, cada uno de los cuales al ser graficado en escala semilogarítmica, genera una línea recta, de cuya pendiente pueden obtenerse las constantes de velocidad de absorción y de eliminación respectivamente. El método de Wagner y Nelson es particularmente útil cuando la absorción no corresponde a un proceso de primer orden cinético (16, 17). Las ecuaciones 23 y 24 se utilizan en este método cuando se trata de datos de concentración plasmática y de excreción urinaria respectivamente.

$$\frac{A_t}{A^\infty} = \frac{C_t + K [ABC]_t}{K [ABC]_\infty} \quad (\text{Ecuación 23})$$

$$\frac{A_t}{A^\infty} = \frac{\Delta Xu / \Delta t + K Xu}{K Xu^\infty} \quad (\text{Ecuación 24})$$

La fracción que se ha absorbido hasta un tiempo  $t$ ,  $A_t/A^\infty$ , puede obtenerse mediante estas ecuaciones.  $K$  puede obtenerse de la pendiente de la fase lineal del gráfico de concentración plasmática versus tiempo en escala semilogarítmica. Cuando se trata de datos de excreción urinaria se puede estimar de un gráfico semilogarítmico de velocidad de excreción vs tiempo.  $ABC$  y  $Xu$  se determinan por procedimientos que se explican más adelante.

Existen otros métodos que pueden emplearse para determinar la constante de velocidad de absorción  $k_a$  (17, 18).

Para tener una apreciación del factor de velocidad en estudios de biodisponibilidad, muchos investigadores consideran suficiente comparar, la concentración pico del fármaco en la sangre o plasma  $C_{\text{máx}}$  y el tiempo  $t_{\text{pico}}$  para alcanzar dicha concentración, después de la administración de una dosis simple. En la mayoría de los casos mientras más rápida sea la absorción mayor será  $C_{\text{máx}}$  y más corto  $t_{\text{pico}}$  (19).

$C_{\text{máx}}$  y  $t_{\text{pico}}$  corresponden al punto de la curva en que  $dC/dt = 0$ . Estos parámetros pueden obtenerse directamente de la curva de concentración plasmática en el tiempo, lo que requiere disponer de una adecuada población de datos en esa zona de la curva. Farmacocinéticamente corresponden a las expresiones que se encuentran en las ecuaciones 25 y 26.

$$t_{\text{pico}} = \frac{\ln(k_a/K)}{(k_a - K)} \quad (\text{Ecuación 25})$$

$$C_{\text{máx}} = \frac{F \text{ Dosis}}{V_d} e^{-k t_{\text{pico}}} \quad (\text{Ecuación 26})$$



*Determinación de la fracción biodisponible F*

La disponibilidad sistémica se determina generalmente a partir de datos de concentración de fármaco en la sangre o de excreción urinaria después de la administración de una dosis simple del medicamento. Los métodos que se emplean se describen a continuación.

MÉTODO DE LAS ÁREAS EQUIVALENTES

El área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo, en general, aumenta proporcionalmente con la cantidad de fármaco que ingresa a la circulación sistémica, de manera que

$$F \text{ Dosis} = ABC \cdot Cl \quad (\text{Ecuación 27})$$

La fracción biodisponible F puede variar de 0 a 1.

$$\frac{F_x}{F_s} = \frac{D_s [ABC]_x Cl_x}{D_x [ABC]_s Cl_s} \quad (\text{Ecuación 28})$$

La ecuación 29 se utiliza generalmente para la determinación de la biodisponibilidad cuando se utilizan datos de concentración plasmática.

$$\frac{F_x}{F_s} = \frac{D_s [ABC]_x}{D_x [ABC]_s} \quad (\text{Ecuación 29})$$

En las ecuaciones 28 y 29 los subíndices x y s corresponden a las situaciones problema y standard que se utiliza para la comparación, respectivamente. Si x corresponde a una inyección intravenosa, en la que por definición se considera que está 100% disponible, se obtiene la *biodisponibilidad absoluta*. En cambio, si se trata de otra forma de administración extravascular, se obtiene la *biodisponibilidad relativa*.

MÉTODO DE LAS EXCRECIONES URINARIAS EQUIVALENTES

Cuando se utilizan datos de excreción urinaria, la comparación de la biodisponibilidad de dos formas farmacéuticas o de dos situaciones diferentes se puede expresar conforme a la ecuación 30.

$$\frac{f_{u_x} F_x D_x}{f_{u_s} F_s D_s} = \frac{[Xu^*]_x}{[Xu^*]_s} \quad (\text{Ecuación 30})$$

La ecuación 31 es la que se emplea generalmente en los estudios.

$$\frac{F_x}{F_i} = \frac{[Xu^*]_x \cdot D_i}{[Xu^*]_i \cdot D_x} \quad (\text{Ecuación 31})$$

*Limitaciones en el empleo de las ecuaciones*

Es importante recalcar las suposiciones que están implícitas cuando se emplean estas ecuaciones en estudios de biodisponibilidad. Ya sea que se utilicen datos de concentraciones plasmáticas o de excreción urinaria, la validez de la comparación se cumple sólo si existe proporcionalidad directa entre la dosis administrada y el área bajo la curva y la cantidad de fármaco que se excreta en forma inalterada en la orina, respectivamente.

Por otra parte, el uso de la ecuación 29 lleva implícito que el clearance total del fármaco no cambia en ambas situaciones experimentales. De la misma manera la ecuación 31 supone que la fracción de fármaco que se excreta en la orina y, por lo tanto el  $Cl_r$ , permanecen constantes.

DETERMINACIÓN DEL ÁREA BAJO LA CURVA

En farmacocinética el área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo se determina por integración numérica mediante el método de los trapecios. Consiste en dividir la curva en tantos trapecios como datos de concentración plasmática se disponga, determinar el área de cada trapecio y luego sumarlos.

$$\begin{aligned} \text{Área} &= \\ \text{Trapezio} &= \frac{C_i + C_{(i+1)}}{2} \cdot t_{(i+1)} - t_i \end{aligned} \quad (\text{Ecuación 32})$$

En la ecuación 32,  $C_i$  es la concentración plasmática a cualquier tiempo  $t_i$  y  $C_{(i+1)}$  la concentración al tiempo siguiente  $t_{(i+1)}$ .

Con este procedimiento se obtiene el ABC hasta el último dato de concentración plasmática medido, al sumar las áreas de todos los trapecios. El resto del área, es decir, lo que falta para obtener el área total  $(ABC)_t^*$ , se puede estimar como el cociente entre el último dato de concentración plasmática  $C^*$  y la constante de velocidad de disposición del fármaco. Ésta a su vez se puede obtener como la pendiente al hacer una regresión lineal de los logaritmos naturales de las de concentración plasmática versus el tiempo cuando ha cesado la fase de absorción. De manera que el área total puede expresarse con la ecuación 33.

$$(ABC)_{\text{total}} = \text{Suma de las áreas de los trapecios} + \frac{C^*}{K} \quad (\text{Ecuación 33})$$

En la ecuación 33,  $C^*$  representa la concentración plasmática medida en la última muestra de sangre extraída.

Otro procedimiento que se utiliza para obtener el (ABC) total, es decir, entre tiempos igual a cero e infinito, consiste en emplear la ecuación siguiente:

$$ABC_i = [ABC]_0^\infty - \left[ \frac{1}{1 - e^{-k\Delta t}} \right] \left[ (ABC)_{(i+1)} - (ABC)_i \right] \quad (\text{Ecuación 34})$$

En la ecuación 34  $(ABC)_i$  corresponde al área bajo la curva a un tiempo  $t_i$  y  $(ABC)_{(i+1)}$  al tiempo inmediatamente siguiente, es decir, al tiempo correspondiente a la extracción de la muestra siguiente. De acuerdo con esta ecuación, si se lleva a un gráfico  $(ABC)_i$  versus  $(ABC)_{(i+1)} - (ABC)_i$ , se obtiene una línea recta cuyo intercepto es  $(ABC)^\infty$  y la pendiente  $1/(1 - e^{-k\Delta t})$ . Para aplicar la ecuación 34 se deben recolectar suficientes muestras de sangre para definir bien la curva de concentración plasmática versus tiempo en la fase pre-lineal logarítmica, y luego obtener al menos 3 y preferiblemente 4 ó 5 muestras de la fase lineal logarítmica, espaciadas a intervalos de tiempos iguales (2, 21). El método de los trapecios ha sido el procedimiento tradicional que se ha empleado durante mucho tiempo. Se ha señalado que la interpolación lineal que se aplica en este método puede generar errores considerables, en una curva que desciende muy empinada y poliexponencialmente. Se ha propuesto la transformación logarítmica de los datos para obtener una interpolación lineal. El método de los logaritmos de los trapecios resulta apropiado en la fase de declinación de la concentración plasmática y cuando la concentración de la curva es pronunciada (19). En este método el área del trapecio se calcula empleando la ecuación 35.

$$[ABC]_{t_1}^{t_2} = \frac{(C_1 - C_2)(t_2 - t_1)}{\ln C_1 - \ln C_2} \quad (\text{Ecuación 35})$$

La cantidad total de fármaco que se excreta en la orina en forma inalterada  $Xu^\infty$ , corresponde a la que se excreta en un tiempo infinito. En la práctica se obtiene colectando la orina total hasta cuando no se detecta fármaco o bien durante un tiempo equivalente a 10 - 12 vidas medias del fármaco.

También se puede obtener mediante la aplicación de la ecuación 36.

$$[Xu]_i = [Xu]^\infty - \left[ \frac{1}{1 - e^{-k\Delta t}} \right] \left[ (Xu)_{(i+1)} - (Xu)_i \right] \quad (\text{Ecuación 36})$$

La ecuación 36 se emplea en la misma forma descrita para la ecuación 34. Se colecta orina a intervalos iguales durante 6 a 7 vidas medias.

#### APLICACIÓN DE LOS MÉTODOS

A continuación se señalan dos ejemplos en los cuales se ilustra la manera de aplicar los métodos para determinar el área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo y la cantidad total del fármaco excretada en forma inalterada en la orina. En la Tabla 2 se encuentran los datos obtenidos en una experiencia en que se administró, por vía oral, una cápsula de 500 mg

TABLA 2

**Cálculo del área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo mediante el método de los trapecios y del área total (ABC) aplicando la ecuación 34. Los datos corresponden a una experiencia en que se administró una dosis oral de 500 mg de amoxicilina a un voluntario en ayunas (22)**

t hr	C mg/L	(ABC) parcial mg/L·h	(ABC) <sub>t</sub> mg/L·h	(ABC) <sub>(t+1)</sub> - (ABC) <sub>t</sub> mg/L·h
0.50	1.24	0.34	0.31	
0.75	6.73	1.00	1.31	
1.00	10.16	2.11	3.42	
1.25	12.08	2.78	6.20	
1.50	12.62	3.09	9.29	
2.00	11.08	5.93	15.22	8.11
3.00	5.13	8.11	23.26	3.81
4.00	2.48	3.81	27.07	1.86
5.00	1.23	1.86	28.92	0.91
6.00	0.59	0.91	29.83	

de amoxicilina con 200 ml de agua a un voluntario en ayunas.

El último valor de la columna 4 corresponde al área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo hasta las 6.00 horas. Para obtener el área del resto de la curva, es decir, de la porción para la cual no se tienen datos experimentales, se puede calcular el cociente entre el último valor de concentración medido y la constante de velocidad de eliminación de primer orden cinético K.

El otro procedimiento para obtener el área bajo la curva total consiste en estimar ésta como el intercepto de la recta que resulta al llevar a un gráfico el área bajo la curva a diferentes tiempos versus los incrementos de área que se obtienen en los intervalos iguales inmediatamente siguientes. En la columna 5 se han consignado estos valores con los cuales se ha construido la Figura 5. El  $(ABC)_0^*$ , obtenido como intercepto de la recta es de 30.6 mg/L·hr., que es similar al obtenido por el otro procedimiento.

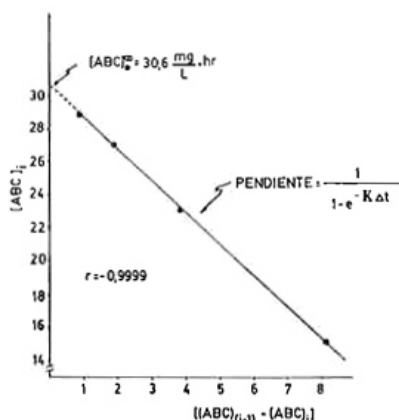


Figura 5. Aplicación de la ecuación 34 para obtener el área total bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo en una experiencia en la que se administró una cápsula de 500 mg de amoxicilina (22).

TABLA 3

**Aplicación de la ecuación 36 para obtener la cantidad total de excreción urinaria en un voluntario que recibió 600 mg de carbonato de litio por vía oral (23)**

t horas	Xu (*) mg	Xu acumulativo	$\frac{X_{u_{(t+1)}} - X_{u_t}}{\text{mg}}$
1	3.18	3.18	
4	14.43	17.61	
8	16.85	34.46	
12	10.61	45.07	12.32
24	12.32	57.39	9.92
36	9.92	67.31	7.32
48	7.32	74.63	5.08
60	5.08	79.71	4.18
72	4.18	83.89	

(\*) mg de litio

La tabla 3 contiene los valores de excreción urinaria de litio luego de administrar una dosis de 600 mg de carbonato de litio a un voluntario sano. En la columna 2 se consignan los valores de litio excretado a los diferentes tiempos, en la columna 3 la excreción acumulativa y en la columna 4 la excreción en el intervalo inmediatamente siguiente.

Con estos valores se ha constituido la recta de la Figura 6. El intercepto de esta recta corresponde a  $(X_u^\infty)$  y es de 96.59 mg.

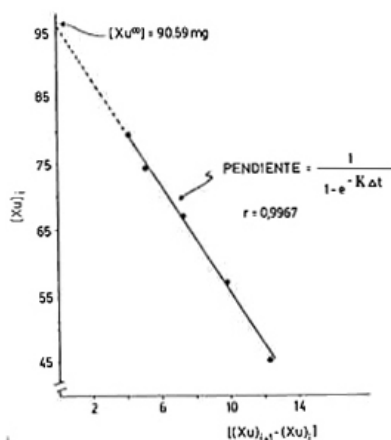


Figura 6. Estimación de la cantidad total de litio excretado en la orina  $(X_u^\infty)$  aplicando la ecuación 36. El voluntario recibió una dosis oral de 600 mg de carbonato de litio (23).

Las ecuaciones 29 y 31 tienen como supuesto que el ABC y  $X_u$  aumentan proporcionalmente con la dosis. Hay situaciones en las que esta condición no se cumple. El fenómeno se denomina biodisponibilidad dosis dependiente y puede tener importancia clínica. El siguiente ejemplo puede ilustrar esta situación. En un trabajo de nuestro laboratorio en que se administró a un grupo de voluntarios sanos una dosis única de 1 g de amoxicilina (24) se encontró una biodisponibilidad absoluta considerablemente inferior a la obtenida en otro estudio de este mismo laboratorio, en el que la dosis administrada fue de 500 mg (25). Para dilucidar esta discrepancia diseñamos un estudio en el que a un grupo de voluntarios se les administró, en ocasiones diferentes, dosis de 250 mg, 500 mg, 750 mg, y de 1 g (26). Los resultados de este estudio se resumen en la Figura 7.

No se encontraron diferencias en la biodisponibilidad —efectuada la corrección debida, por las dosis diferentes— cuando se administraron dosis de 250 mg, 500 mg y 750 mg. En cambio la biodisponibilidad fue

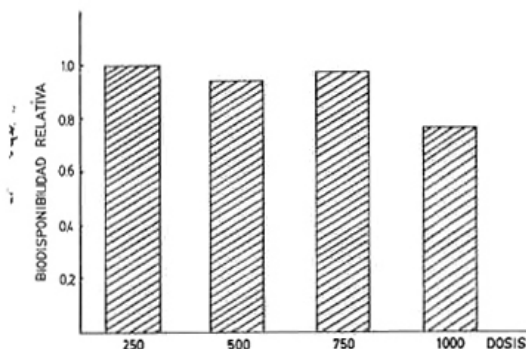


Figura 7. Biodisponibilidad relativa de diferentes dosis de amoxicilina tomando la de 250 mg como unidad.

significativamente menor cuando la dosis fue de 1 g. En un estudio más reciente se ha postulado que la biodisponibilidad dependiente de la dosis que presenta amoxicilina y también bacampicilina se debería a que una parte de la absorción de estos antibióticos en el tubo digestivo se produciría mediante transportadores de capacidad limitada. Ellos comprobaron que los datos obtenidos podrían tratarse de acuerdo a los modelos que se expresan en las ecuaciones 37 y 38.

$$ABC = [ABC]_{\text{máx}} - K_D \frac{(ABC)}{D} \quad (\text{Ecuación 37})$$

$$Xu = [Xu]_{\text{máx}} - K_D \frac{(Xu)}{D} \quad (\text{Ecuación 38})$$

$K_D$  corresponde a la constante de acuerdo al tratamiento clásico de la ecuación de Michaelis-Menten, es decir, la dosis a la cual la cantidad de fármaco absorbida es la mitad del máximo teórico absorbible cuando se administran dosis muy altas.

#### ELIMINACIÓN PRESISTÉMICA O ELIMINACIÓN DE PRIMER PASO

Cuando un medicamento se administra por vía extravascular puede experimentar procesos de metabolización antes de llegar a la circulación sistémica. Es lo que se denomina metabolismo de primer paso o eliminación presistémica. Este hecho puede tener significado clínico cuando la fracción metabolizada es grande y variable. Cuando los medicamentos se administran oralmente la eliminación presistémica puede ocurrir principalmente en el

hígado, el intestino y los pulmones, aun cuando también se han señalado como sitios posibles de metabolización la sangre y el endotelio vascular. Éstos pueden encontrarse en serie. En estas circunstancias la disponibilidad sistémica del fármaco puede visualizarse como el producto de las fracciones de fármaco que ingresan a los diferentes tejidos, que escapan intactos, sucesivamente, de aquéllos. La denominada biodisponibilidad absoluta puede expresarse —de esta manera— conforme a la ecuación 39.

$$\frac{F_{\text{oral}}}{F_{\text{i.v.}}} = F_G \cdot F_I \cdot F_H \quad (\text{Ecuación 39})$$

en la que  $F_G$ ,  $F_I$  y  $F_H$  representan las fracciones que logran escapar intactas del lumen gastrointestinal, de la pared intestinal y del hígado, respectivamente (27).

Si el fármaco se elimina sólo en el hígado,

$$F_{\text{oral}} = 1 - E \quad (\text{Ecuación 40})$$

en la que  $E$  es la razón de extracción. En condiciones de equilibrio, la velocidad de extracción por parte del hígado se iguala a la velocidad de presentación o ingreso de fármaco al órgano.

En estas circunstancias

$$F_{\text{oral}} = 1 - \frac{Cl_{SH}}{FSH} \quad (\text{Ecuación 41})$$

en la que  $Cl_{SH}$  = Clearance de la sangre hepática y  $FSH$  = flujo de sangre en el hígado.

La ecuación 41 es importante ya que indica cómo depende la biodisponibilidad del clearance hepático. Por ejemplo si el clearance disminuye de 99 a 97% del flujo de sangre —una disminución del 2%— la biodisponibilidad aumenta del 1% a 3%, es decir, experimenta un aumento de 200%.

En la ecuación 41 el clearance hepático que aparece ( $Cl_{SH}$ ) corresponde al calculado a partir de datos de concentración de fármaco en sangre total. Los datos que se usan comúnmente en farmacocinética son de concentraciones plasmáticas. En estas circunstancias la biodisponibilidad oral se expresa de acuerdo a la ecuación

$$F_{\text{oral}} = 1 - \frac{(1 - fu) Cl_p}{FSH \cdot C_b / C_p} \quad (\text{Ecuación 42})$$

en la que  $(1 - fu)$  = la fracción de la dosis que experimenta eliminación no renal



y suponiendo que ésta corresponde sólo a eliminación hepática;  $Cl_p$  = clearance del plasma y  $C_b/C_p$  la razón de concentración entre la sangre total y el plasma. Al considerar la ecuación 42 se puede apreciar la importancia de la relación  $C_b/C_p$ . Por ejemplo si esta relación es de 1.1 y 100 respectivamente para dos medicamentos que tengan un clearance plasmático de 1500 ml/min y suponiendo una excreción urinaria despreciable y  $FSH = 1500$  ml/min, la biodisponibilidad será de 0.09 y 0.99, respectivamente (27).

En algunas circunstancias la metabolización de primer paso puede ser no lineal, aun cuando no lo sea la del medicamento administrado en una dosis intravenosa. Si la absorción oral es de primer orden cinético, la alta concentración inicial de fármaco que ingresa al sitio de metabolización puede saturar el mecanismo de metabolización.

Las relaciones entre las concentraciones iniciales que ingresan al hígado después de las mismas dosis de un fármaco administrada por vía oral  $C_{A \text{ oral}}$  e intravenosa  $C_{A \text{ i.v.}}$  puede expresarse de acuerdo a la ecuación 43.

$$\frac{C_{A \text{ oral}}}{C_{A \text{ i.v.}}} = \frac{k_a V_d}{F S H} \quad (\text{Ecuación 43})$$

La ecuación 43 indica que puede presentarse metabolismo de primer paso no lineal cuando la absorción es muy rápida y/o el volumen de distribución del fármaco es grande. La figura 8 corresponde a una simulación aplicando la ecuación 43. La concentración de fármaco que ingresa al hígado depende de la velocidad de liberación de éste desde la forma farmacéutica.

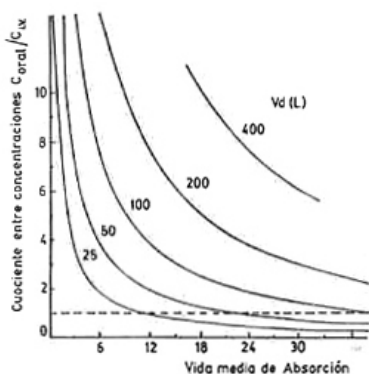


Figura 8. La razón entre las concentraciones iniciales que entran al hígado después de dosis iguales administradas por vías oral e intravenosa varía con la vida media de absorción y el volumen aparente de distribución.

El metabolismo de primer paso hepático depende principalmente de la actividad enzimática. Sin embargo también tienen influencia la velocidad de flujo de sangre y la unión a proteínas. Si estos factores aumentan, puede esperarse un incremento de la biodisponibilidad oral. El vaciamiento gástrico y la motilidad intestinal tienen asimismo influencia en la velocidad de absorción y, consecuentemente, pueden afectar el metabolismo de primer paso. Las mismas consideraciones pueden hacerse cuando la metabolización de primer paso se produce en la mucosa gastrointestinal.

La eliminación presistémica puede tener consecuencias clínicas importantes. Los fármacos que experimentan estos fenómenos presentan variaciones individuales pronunciadas en las concentraciones plasmáticas después de la administración oral, lo que plantea algunos problemas en su uso clínico. Las dosis orales de estos medicamentos deben ser mayores que las intravenosas. Además los perfiles de concentración plasmática de los metabolitos que generan los fármacos varían de acuerdo a la vía de administración (Tabla 4).

El conocimiento que se ha logrado en relación con los fenómenos de eliminación presistémica, ha estimulado la investigación de otras vías alternativas para la administración de medicamentos, como son por ejemplo las vías transdérmica, la sublingual y la de inhalación.

#### EFFECTO DE LAS ENFERMEDADES EN LA BIODISPONIBILIDAD

De la discusión precedente resulta evidente que la biodisponibilidad de fármacos que experimentan un metabolismo hepático de primer paso pronunciado podría aumentar en algunas situaciones de enfermedad hepática. Efectivamente, se ha informado que la biodisponibilidad de algunos fármacos tales como labetalol, lidocaína, pentazocina, petidina, propanolol, metoprolol y dextropropoxifeno, aumenta en la cirrosis hepática (27).

Puesto que los medicamentos se administran a sujetos enfermos, es importante considerar el efecto de las enfermedades en la biodisponibilidad. Por ejemplo, un producto farmacéutico que libere el principio activo por efecto de la acidez gástrica podría presentar una biodisponibilidad disminuida en pacientes con aclorhidria. La influencia de los estados patológicos en la disponibilidad biológica de los medicamentos es un área en la que aún queda mucho por investigar. La Tabla 5 resume algunos resultados de estudios en los que se informan cambios en la absorción de medicamentos inducidos por las enfermedades.

El objetivo central de esta presentación ha sido mostrar un panorama general acerca de la biodisponibilidad de medicamento. Los trabajos de los otros participantes en este Simposio entregarán aspectos más específicos sobre la materia. De esta manera se logrará una cobertura muy amplia de este interesante aspecto de las ciencias farmacéuticas modernas. Estamos ciertos

TABLA 4

**Biodisponibilidad (F) de algunos fármacos que experimentan eliminación presistémica pronunciada en el hombre después de administración oral**

Fármaco	F %	Aumenta por	Disminuye por
<i>—Bloqueadores <math>\beta</math> adrenérgicos</i>			
Propranolol	0 - 28	Aumento de dosis alimento cirrosis inflamación clorpromacina hidralazina	
Metoprolol	21 - 86	Dosis repetidas cirrosis, alimentos	
Alprenolol	1 - 28	Aumento de dosis	Pentobarbitona
Labetolol	33 $\pm$ 8	Cirrosis, alimentos	Pentobarbitona
Oxprenolol	19 - 74	Inflamación	
<i>Analgésicos</i>			
Codeína	42 - 71		Morfina
Dextropropoxifeno	29 - 70	Cirrosis	Norpropoxifeno
Morfina	15 - 64		
Pentazocina	11 - 32	Cirrosis	Fenitoína
Fenacetina	0 - 8	Aumento de dosis	Fumar cigarrillos
<i>Antiarrítmicos</i>			
Lidocaína	51 - 46	Cirrosis	Fumar cigarrillos anticonvulsivantes
Quinidina	44 - 106		
Ecainida	7 - 82	Deficiencia hidroxilación	
Lorcainida	0 - 89	Aumento y repetición de dosis	

TABLA 5

**Cambios aparentes en la absorción de medicamentos  
debidos a estados de enfermedad**

Fármaco	Cambio en la absorción
Amoxicilina	Retardo en la enfermedad coeliaca
Ampicilina	Reducción y retardo en niños con shigellosis
Aspirina	Aumento o reducción en aclorhidria Retardo después de gastrectomía
Cefalexina	Aumento en la fibrosis quística
Clindamicina	Aumento o retardo en la fibrosis quística
Diazepam	Reducción en alcohólicos crónicos
Digoxina	Reducción en síndrome de malabsorción y esteatorrea
Disopiramida	Reducción en infarto al miocardio
Etambutol	Reducción después de gastrectomía
Etionamida	Reducción después de gastrectomía
Ácido Fólico	Reducción después de gastrectomía y en espru
Ácido Fusídico	Aumento en enfermedad coeliaca
Hidroclorotiazida	Reducción en insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades renal y hepática, cirugía intestinal
Hierro	Reducción después de gastrectomía Aumento en anemia por deficiencia de hierro
Levodopa	Reducción en parkinsonismo, después de gastrectomía y en caso de flora intestinal anormal.
Lincomicina	Retardo en enfermedad de Crohn.
Metolazona	Reducción en insuficiencia cardíaca.
Ácido Nalidixico	Retardo y reducción en niños con shigellosis aguda.
Contraceptivos orales	Inadecuada en gastroenteritis y aclorhidria
Pivampicilina	Reducción en enfermedad coeliaca

que ellos lograrán configurar un cuadro en el que la biodisponibilidad de medicamentos trascenderá ampliamente el problema de la bioequivalencia de productos farmacéuticos—dimensión a la cual muchas veces se le reduce—alcanzando una variedad temática que la vincula con el ejercicio profesional y con los esfuerzos a las tendencias actuales para el uso racional y apropiado del arsenal terapéutico.

### Referencias

1. ARIÉNS, E.J. *Drug level in the target tissue and effect*. Clin. Pharmacol. Ther. 16; 155-175; 1974.
2. ARANCIBIA, A. Consideraciones sobre la biodisponibilidad de medicamentos y los métodos para evaluarla. As. Uruguaya Farm. Bioq. Ind. 4, 10-25; 1981.
3. ARANCIBIA, A. *Biodisponibilidad de medicamentos*. Rev. Med. Chile 106, 788-796; 1978.
4. Code Federal Register, Food and Drug Administration, Washington, U.S.A., Vol. 21, pp 116-135, 1984.
5. ARANCIBIA, A. *Factores biofarmacéuticos que influyen en la biodisponibilidad de medicamentos*. Academia Argentina de Medicina, 1984.
6. WAGNER, J.G. *Biopharmaceutics and relevant pharmacokinetics*. Drug Intell. Publ. Hamilton, Illinois, 1971, pp. 180-189.
7. RIEGELMAN, S. *Physiological and Pharmacokinetic complexities in Bioavailability Tests*. Pharmacol. 8, 118-141; 1972.
8. WAGNER, J.G. *Fundamentals of clinical pharmacokinetics*. Drug Intell. Publ. Hamilton, Illinois, 1975, pp. 285-306.
9. WESTLAKE, W.J. *Design and Statistical Evaluation of Bioequivalence Studies in Man*, in *Principle and Perspectives in Drug Bioavailability*, J. BLANCHARD, R. SAWCLURK y B.B. BRODIE, editores, S. KARGER, Basilea, 1979; págs. 192-221.
10. RIEGELMAN, S., COLLIERS, P. *The application of statistical moment theory to the evaluation of "in vivo" dissolution time and absorption time*, J. Pharmacokin. Biopharm. 8, 509-534; 1980.
11. YAMOOKA, K., NAKAGAWA, T., UNO, T. *Statistical moments in Pharmacokinetics*. J. Pharmacokin. Biopharm. 6, 547-558; 1978.
12. PERL W., SAMUEL P.; *Input output analysis for total input rate and total traced mass of body cholesterol in man*. Cir. Res. 25; 191-199 (1969).
13. OPPENHEIMER, J.H., SCHWARTZ, H.L., SURKS, M.I. *Determination of common parameters of iodothyroni metabolism and distribution in man: noncompartmental analysis*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 41; 319-324; 1975.
14. NÜESCH, E.A. *Noncompartmental Approach in Pharmacokinetics using moments*. Drug Metab. Rev. 15; 103-131; 1984.
15. BENET, L.Z., GALEAZZI, R.L. *Noncompartmental determination of the steady state volume of distribution*. J. Pharm. Sci. 68, 1071-1074; 1971.
16. WAGNER, J.G. y NELSON, E. *Kinetic analysis of blood levels and urinary excretion in the absorption phase after single dose of drug*. J. Pharm. Sci. 53, 1392-1403, 1964.
17. WAGNER, J.G. *Application of the Wagner-Nelson absorption method to the two compartment open model*. J. Pharmacokin Biopharm. 2, 469-486; 1974.
18. LOO, J.C.K. y RIEGELMAN, S. *New method for calculating the intrinsic absorption rate of drugs*. J. Pharm. Sci. 57; 918-928; 1968.
19. GIBALDI, M., PERRIER, D. *Pharmacokinetics* 2<sup>nd</sup> Ed. Marcel Dekker. N. York, 1982.
20. GIBALDI, M. *Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics*. 3<sup>a</sup> Edición, Lea & Fibiger, Filadelfia 1984, pp. 131-155.

21. WAGNER, J.G. *Bioavailability trials: a modern perspective*. Pharm. Intern. pp 184-187. Sept. 1980
22. GUTTMANN J., GONZÁLEZ, G., GONZÁLEZ, C. y ARANCIBIA, A. *Parámetros farmacocinéticos de amoxicilina en voluntarios sanos. Descripción mediante un modelo de dos compartimentos* Rev. Med. Chile 109, 1-8; 1981.
23. ARANCIBIA, A., CORVALÁN, F., MELLA, F., CONCHA, L. *Absorption and disposition kinetics of lithium carbonate following administration of conventional and controlled release formulations*. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 24, 240-245; 1986.
24. ARANCIBIA, A., DROGUETT, M.T., FUENTES, G., GONZÁLEZ, G., GONZÁLEZ, C., THAMBO, S., PALOMBO, G. *Pharmacokinetics of amoxicillin in subjects with normal and impaired renal function*. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 20, 447-453, 1982.
25. ARANCIBIA, A., GUTTMANN, J., GONZÁLEZ, G., GONZÁLEZ, C. *Absorption and disposition kinetics of amoxicillin in normal human subjects*. Antimicrob. Agents Chemother. 17, 199-202, 1982.
26. ARANCIBIA, A., ICARTE, A., GONZÁLEZ, C., MORASSO, I. *Dose-dependent bioavailability of amoxicillin*. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 26, 300-303, 1988.
27. POND, S.S., TOZER, T.N. *First-Pass Elimination. Basic Concepts and Clinical Consequences*. Clin. Pharmacokin. 9: 1-25; 1984.

# INFLUENCIA DE LOS ALIMENTOS SOBRE LA BIODISPONIBILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

*Patrick du Souich, Gilles Caillé y Sylvie Perreault\**

La administración de un medicamento cumple un objetivo preciso: el obtener un efecto farmacológico. Por lo tanto, la dosis a administrar es elegida en función del efecto deseado; la selección de la dosis del medicamento presupone la existencia de una estrecha relación entre la dosis y la respuesta farmacológica que desencadena. Dado el elevado número de mecanismos que la regulan, esta relación dosis/efecto es susceptible de ser modificada por muchos factores (figura 1); así, la dosis administrada de un medicamento va a generar una concentración plasmática que depende de la absorción, distribución y eliminación del medicamento. La concentración de medicamento que se alcanzará a nivel del receptor dependerá de esta concentración plasmática, de las características físico-químicas del fármaco y del lugar anatómico donde se halle el receptor. Finalmente, el efecto dependerá de la concentración de medicamento a nivel del receptor y de las características de éste. Variaciones de cualquiera de estos factores alterarán la relación dosis/efecto, lo que puede exigir un reajuste de la dosis si el efecto óptimo no es alcanzado.

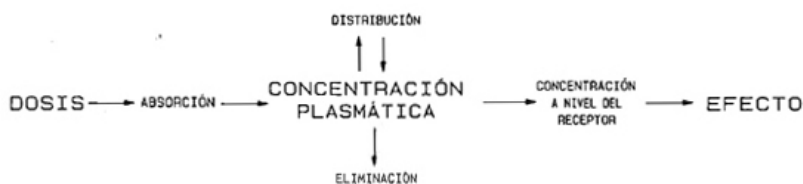


Figura 1. Factores que modulan la relación dosis-efecto.

Las características de la absorción gastro-intestinal de un medicamento, es decir, la velocidad y la fracción de la dosis administrada que alcanza la circulación sistémica pueden influenciar considerablemente las concentraciones plasmáticas del medicamento. Si estas características de la absorción cambian, con alta probabilidad asistiremos a cambios en la respuesta farmacológica del medicamento. A fin de poder predecir la dosis adecuada, para obtener el efecto óptimo, es necesario conocer la velocidad de absor-

\* Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina. Universidad de Montreal, Montreal, Quebec, CANADA

ción del fármaco y la fracción de la dosis que llega a la circulación sistémica, así como las diferentes circunstancias capaces de modificar estos parámetros.

Si la velocidad de absorción disminuye, asistiremos a una disminución del valor de la concentración máxima, o pico ( $C_{max}$ ), y además a un aumento del tiempo requerido para alcanzar la  $C_{max}$  ( $t_{max}$ ) (figura 2). Por el contrario, si la velocidad de absorción aumenta presenciaremos cambios opuestos, es decir, un aumento del valor de  $C_{max}$  y una disminución del  $t_{max}$ . Es fácil predecir que estos cambios no sólo disminuirán o aumentarán la intensidad del efecto, sino que además retardarán o acelerarán su aparición, respectivamente. Cuando la cantidad de medicamento absorbida disminuye, la intensidad y la duración del efecto disminuyen (figura 3), y si la cantidad de medicamento que llega a la circulación sistémica aumenta, la intensidad y la duración de la respuesta aumentarán.

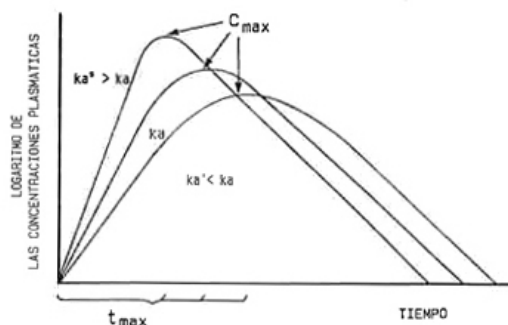


Figura 2. Influencia de la velocidad de absorción ( $k_a$ ) sobre la concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) y el tiempo requerido para alcanzar la  $C_{max}$  ( $t_{max}$ ). Notar que los cambios en la velocidad de absorción ( $k_a > k_a$ ,  $k_a$ ,  $k_a < k_a$ ) no modifican el área bajo la curva de las concentraciones (AUC).

#### CONSIDERACIONES TEÓRICAS SOBRE LA INTERACCIÓN ENTRE LOS ALIMENTOS Y LOS MEDICAMENTOS Y CONSECUENCIAS QUE ACARREA.

La cantidad de medicamento que finalmente alcanza la circulación sistémica es el resultado de dos procesos: el de absorción o paso a través de la pared intestinal y el del metabolismo presistémico en la pared intestinal, en el hígado o en el pulmón. Como en general los medicamentos que atraviesan difícilmente la pared intestinal no son sometidos a un metabolismo presistémico importante, y por el contrario, los fármacos que son sometidos a un metabolismo presistémico son en general bien absorbidos, cabe diferenciar estos dos grupos de medicamentos, denominándolos medicamentos débilmente extraídos o flujo-independientes, y medicamentos altamente extraídos o flujo-dependientes, respectivamente.



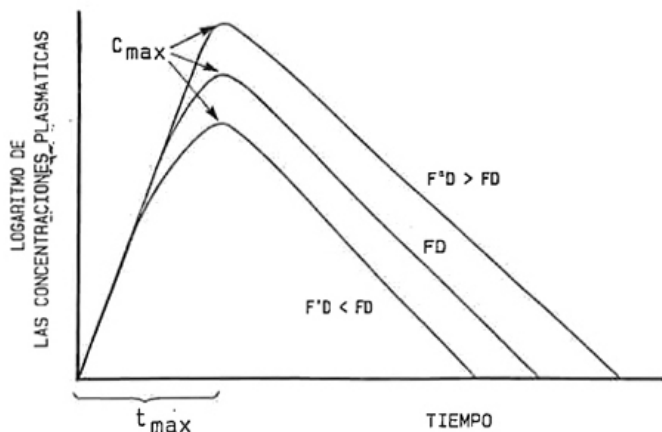


Figura 3. Influencia de la cantidad absorbida de medicamento ( $FD$ ) sobre la concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) y el tiempo requerido para alcanzar la  $C_{max}$  ( $t_{max}$ ). Notar que los cambios en la cantidad absorbida ( $FD > FD > FD'$ ) no modifican la velocidad de absorción ( $k_a$ ) del medicamento.

#### I. Absorción de medicamentos flujo-independientes en presencia de alimentos.

La ingesta de un medicamento con alimentos puede ocasionar cambios en la velocidad de absorción del medicamento o en la cantidad del mismo que es absorbido (1-3). La interacción de los alimentos con la absorción de los medicamentos es un fenómeno que se observa con relativa frecuencia y ello debido a que en la práctica los médicos y/o los farmacéuticos recomiendan tomar ciertos medicamentos con los alimentos, con el objeto de evitar la eventual toxicidad gástrica. Los medicamentos siguientes son frecuentemente ingeridos al mismo tiempo que un alimento: antibióticos, teofilina, anti-inflamatorios, corticosteroides, hipolipidemiantes, diuréticos y suplementos de potasio.

En teoría, los alimentos pueden interferir con la absorción de medicamentos flujo-independientes a varios niveles y por diversos mecanismos (figura 4):

1) La presencia de alimentos en el tubo digestivo puede modificar el pH del contenido gástrico y el del intestino delgado, lo que puede repercutir sobre las velocidades de desintegración de la preparación farmacéutica y de disolución del medicamento. Se puede llegar a extremos en los que la desintegración del preparado y la disolución del medicamento dejen de ser completas; esta eventualidad dependerá de las características físico-químicas de la formulación y además del medicamento.

2) La presencia de alimentos en el estómago va a enlentecer el vaciado gástrico y, a consecuencia de ello, el medicamento tardará más en ponerse en contacto con la mucosa del intestino delgado, donde la absorción tiene

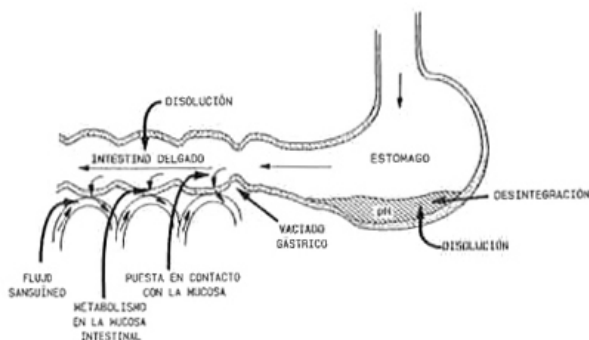


Figura 4. Etapas a las que un medicamento se halla sometido antes de ser absorbido en el intestino delgado.

lugar. La importancia del cambio ejercido sobre la velocidad del vaciado gástrico dependerá del volumen, temperatura, pH, osmolaridad y viscosidad de los alimentos ingeridos.

3) La presencia de alimentos en el intestino delgado va a dificultar la puesta en contacto del medicamento con la pared intestinal, ya que los alimentos van a acelerar el peristaltismo del intestino y además, van a aumentar grandemente la viscosidad del medio.

4) Determinadas sustancias, presentes en los alimentos, pueden reaccionar con los medicamentos, convirtiéndolos en productos insolubles y por tanto inabsorbibles.

5) Teóricamente, los alimentos pueden modificar las actividades de oxidación y de conjugación de la mucosa intestinal, del hígado o del pulmón, y así alterar el metabolismo presistémico de determinados medicamentos.

6) La presencia de alimentos en el tubo digestivo va a acarrear un aumento en el flujo sanguíneo al intestino.

Los cambios de pH del jugo intestinal, si sólo disminuyen las velocidades de desintegración y de disolución, van a acarrear un entecimiento de la absorción del medicamento. Pero si los cambios de pH conllevan una desintegración o disolución incompletas, disminuirán la cantidad de medicamento absorbida. La reducción de la velocidad del vaciado gástrico repercutirá únicamente sobre la velocidad de absorción del fármaco, si éste no es degradado por el pH ácido gástrico. En general, cambios en el peristaltismo del intestino delgado y en la velocidad de acercamiento del medicamento a la mucosa intestinal, sólo afectarán la velocidad de absorción del medicamento. Evidentemente, si la presencia de alimentos en el intestino favorece la formación de productos insolubles, la cantidad de medicamento absorbida se verá reducida. La disminución del metabolismo presistémico va a aumentar la cantidad de medicamento que llega a la circulación sistémica. Finalmente, un aumento del flujo intestinal contribui-

rá a aumentar la velocidad de absorción y, posiblemente, la cantidad absorbida del medicamento.

El efecto neto del alimento sobre la absorción de un medicamento es difícil de predecir y, tal como se verá más adelante, dependerá de las características físico-químicas del medicamento, de la extracción hepática y de la forma farmacéutica. Las repercusiones posibles sobre los parámetros cinéticos del medicamento se verán plasmadas por cambios en los valores de la constante de absorción ( $k_a$ ), de la  $C_{max}$ , del  $t_{max}$  y del área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas función del tiempo (ABC).

## II. Absorción de medicamentos flujo-dependientes en presencia de alimentos.

Teóricamente, la absorción de esta clase de medicamentos se verá afectada por los mismos seis factores antes enumerados, pero dada su elevada liposolubilidad y la rapidez con que en general son absorbidos, las repercusiones son de menor importancia, a menos que la desintegración del preparado o la disolución del medicamento sean afectadas. Por otro lado, hay que recordar que el concepto de biodisponibilidad hace referencia a ambas, la fracción de la dosis de un medicamento que alcanza la circulación sistémica y la velocidad a la que la absorción se realiza. Es decir, que la biodisponibilidad de un medicamento viene no sólo determinada por el proceso de absorción, sino además por la importancia del metabolismo presistémico. En teoría, es posible predecir qué fármacos, al ser administrados por vía oral, mostrarán valores de biodisponibilidad bajos a causa del metabolismo presistémico; así, suponiendo que la dosis administrada de un medicamento es totalmente absorbida, la ecuación siguiente define su biodisponibilidad (F):

$$F = \frac{Q}{Q + Cl_i \cdot f_p} \quad (\text{Ecuación 1})$$

donde  $Q$  es el flujo hepático,  $Cl_i$  es el aclaramiento intrínseco o aclaramiento máximo medido cuando no existen factores limitantes, tales como el flujo al hígado, y  $f_p$  es la fracción libre de medicamento en el plasma. De la Ecuación 1 se deduce que para que un medicamento sea sometido a un metabolismo presistémico capaz de disminuir los valores de  $F$  de manera significativa, el valor de  $Cl_i$  tiene que ser considerablemente superior al del flujo al órgano ( $Q$ ). Son los medicamentos altamente extraídos por el hígado, o flujo-dependientes, los que presentan un valor muy elevado de  $Cl_i$  y por tanto, los que presentarán un valor de biodisponibilidad bajo. Dicho de otra manera, estos medicamentos son los que están sometidos al primer paso.

La Ecuación 1 permite predecir que la biodisponibilidad de medicamentos débilmente extraídos, es decir flujo-independientes ( $Q \gg Cl_i$ ), es poco o nada afectada por cambios del flujo, del aclaramiento intrínseco o de la

fijación a las proteínas plasmáticas. Al contrario, la biodisponibilidad de medicamentos flujo-dependientes ( $Q \ll Cl_i$ ) se verá afectada esencialmente por cambios en el aclaramiento intrínseco, ya que cambios sostenidos en el flujo alteran poco el  $ABC_{oral}$  porque afectan simultáneamente  $F$  y el aclaramiento total. Para esta última clase de medicamentos, la fijación a las proteínas plasmáticas no limita el aclaramiento, por lo que cambios de este factor no alteran la biodisponibilidad del medicamento.

Como se discutirá más adelante, cambios transitorios del flujo hepático pueden modificar la biodisponibilidad de algunos medicamentos. La toma de alimentos va a modificar el flujo mesentérico (4, 5) y a consecuencia de ello el débito hepático también va a cambiar transitoriamente; la intensidad y la duración del efecto dependerán del tipo de alimentos ingeridos; así, alimentos con un contenido elevado en proteínas ejercen una influencia más importante sobre el débito mesentérico que lo hace una comida rica en hidratos de carbono (6-8). Por otro lado, dietas ricas en proteínas y pobres en hidratos de carbono, ricas en ciertos vegetales que contienen índoles (coles, coles de bruselas, coliflores, nabos, etc.), dietas que incluyen frecuentes alimentos asados y el consumo de alcohol van a ocasionar un aumento de la actividad intrínseca del hígado ( $Cl_i$ ), es decir, van a producir una inducción enzimática; al contrario, dietas pobres en proteínas y ricas en hidratos de carbono van a producir una inhibición enzimática (9). Estas observaciones nos permiten predecir que los alimentos pueden modificar la biodisponibilidad de medicamentos flujo-dependientes, ya sea por un aumento transitorio del débito hepático o por cambios en el aclaramiento intrínseco.

#### REPERCUSIONES CLÍNICAS DE LA INGESTA DE ALIMENTOS SOBRE LA BIODISPONIBILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

La importancia de la influencia de los alimentos sobre la biodisponibilidad de los medicamentos estará supeditada a las características cinéticas del mismo, específicamente, al hecho de que un medicamento sea flujo-independiente o flujo dependiente, y por otro lado, a las características de la formulación farmacéutica, es decir, a liberación rápida o convencional o a liberación prolongada.

##### *I. Influencia de los alimentos sobre la biodisponibilidad de medicamentos flujo-independientes.*

###### *I.a. Medicamentos presentados en una formulación convencional.*

Los efectos de los alimentos sobre la biodisponibilidad de esta clase de medicamentos son variados y difíciles de predecir, como ha sido demostrado por la gran cantidad de resultados contradictorios aparecidos en la literatura.

En unos casos, comer antes de la ingesta de un medicamento disminuye su velocidad de absorción; en otros casos disminuye la cantidad absorbida y en un limitado número de casos, la cantidad absorbida aumenta. Sí puede decirse que la presencia de alimentos en el tracto digestivo raras veces aumenta la velocidad de absorción (tabla 1).

El efecto neto de los alimentos sobre la absorción de esta clase de medicamentos dependerá de la repercusión que la comida tenga sobre la velocidad del vaciado gástrico y, por otro lado, de las características físico-químicas del medicamento. Por ejemplo, en el caso de las penicilinas, la comida al retardar el vaciado gástrico aumenta el tiempo de permanencia de estos fármacos en el estómago, lo que puede resultar en su hidrólisis al encontrarse en un medio ácido. Por otro lado, algunos antibióticos, tales como las tetraciclinas y probablemente el trimetoprim, reaccionan con elementos de la comida, lo que disminuye su solubilidad y en consecuencia, la cantidad absorbida. Los alimentos conteniendo cantidades elevadas de lípidos favorecen la absorción de antibióticos liposolubles, tales como la griseofulvina, la nitrofurantoína y los ésteres de eritromicina, posiblemente debido a que la retención de estos fármacos en el estómago aumenta su solubilidad y así la cantidad absorbida aumenta.

Dada la toxicidad gástrica de los analgésicos y antiinflamatorios, éstos son con frecuencia administrados con comida. La mayoría de los estudios realizados demuestran que los alimentos disminuyen la velocidad de absorción de estas sustancias, muy probablemente debido a la disminución de la velocidad del vaciado gástrico. Las repercusiones clínicas que ello acarrea, al alcanzar el estado estacionario, son probablemente de poca importancia. Por ello, para los pacientes que deberán tomar antiinflamatorios durante largos períodos es aconsejable que tomen esta medicación con alimentos, con el objeto de retardar al máximo manifestaciones tóxicas gástricas.

Los alimentos parecen retardar la absorción de la mayoría de los barbitúricos. Es interesante constatar que cuando sustancias más liposolubles, tales como el diazepam, la difenilhidantoína y la carbamazepina, son administradas con comidas ricas en lípidos, la cantidad de medicamento absorbida puede aumentar.

Dado su estrecho índice terapéutico, es importante mencionar que los alimentos aumentan la cantidad absorbida de la ciclosporina y del metotrexate; el mecanismo de esta interacción no ha sido todavía elucidado. Por otro lado, el efecto del dicumarol parece aumentar cuando este fármaco es administrado con los alimentos; no queda claro si este fenómeno es debido a cambios en su absorción o a un efecto sinérgico de ciertos alimentos con el dicumarol.

#### *I.b. Medicamentos presentados en una formulación a liberación prolongada.*

Ciertos medicamentos, ya sea debido a la posible toxicidad gástrica o a su posible degradación en medio ácido, son administrados envueltos por un polímero de ftalato-acetato de celulosa o por shellac. Diversos factores

TABLA I

**Efecto de los alimentos sobre la velocidad o cantidad absorbida de medicamentos flujo-independientes presentados en una formulación convencional\***

Medicamento	Velocidad de Absorción	Cantidad Absorbida
<b>Antibióticos</b>		
amoxicilina	-	- ±
ampicilina	-	-
cefaclor	-	±
cefalexina	-	- ±
cefradina	-	-
clindamicina	±	-
doxiciclina	-	-
eritromicina		
base	-	±
estearato	±	+.
estolato	±	- +
etilsuccinato	±	+.
griseofulvina	±	+
isoniacida	±	-
ketoconazol	±	-
lincomicina	- ±	-
metronidazol	-	±
nafcilina	±	-
nitrofurantoína		
macrocrustales	±	+
microcrustales	±	+
penicilina G	- ±	-
penicilina V	- ±	-
rifampicina	- ±	-
sulfamidas	-	±
tetraciclinas	-	-
trimetoprim	±	-
<b>Antiepilépticos, ansiolíticos e hipnóticos</b>		
difenilhidantoína	+	+ ±
carbamecepina	±	+
clobazam	-	±
diazepam	- ±	+
midazolam	-	-
oxazepam	±	±
barbitúricos	-	±

TABLA 1 (continuación)

Medicamento	Velocidad de Absorción	Cantidad Absorbida
<b>Analgésicos y antiinflamatorios</b>		
acetaminofén	-	- ±
alcofenac	-	±
indometacina	-	±
indoprofén	-	±
naproxeno	-	±
oxaprocin	±	±
<b>Misceláneos</b>		
ácido cis-retinoico	±	+
alacepril	±	±
alfa-metildopa	±	-
captopril	- ±	-
ciclosporina	±	+
cimetidina	-	±
clorambucil	-	±
dicumarol	±	+
digoxina		
solución	±	±
comprimido	-	±
enalapril	±	±
furosemida	- ±	- ±
glibenclamida	±	±
hidroclorotiacida	±	- +
levodopa	-	-
litio	±	+
melfalán	±	-
metotrexate	±	+
penicilamina	+	-
pentopril	±	±
propantelina	-	-
ranitidina	±	±
teofilina	-	±
trimoprostil	±	±
warfarina	-	±

\* referencias 10-28, - reducido; ± sin cambios significativos; + aumentado

influyen la velocidad de disolución del revestimiento, tales como la temperatura, el pH, el espesor, etc. Son en general cambios en estos factores los que acarrearán modificaciones en la absorción del medicamento. Los alimentos, al modificar las características de los jugos intestinales, pueden alterar todavía más la absorción del medicamento. Por ejemplo, en nuestro laboratorio hemos observado que la ingesta de un desayuno estándar, conteniendo 784 Kcal a base de 23% de proteínas, 55% de lípidos y 22% de hidratos de carbono, enlentece grandemente la absorción de ketoprofén presentado en un revestimiento entérico; estos cambios se manifiestan por la disminución de la  $C_{max}$  de  $10.7 \pm 0.6$  a  $6.3 \pm 1.8$  mg/L y por el aumento del  $t_{max}$  de  $2.8 \pm 0.3$  a  $7.1 \pm 1.1$  h (29). Un fenómeno semejante ha sido descrito con el ácido valproico (30) (tabla 2).

Tras su aparición, se creyó que la administración de medicamentos en forma de liberación prolongada disminuiría la influencia de los alimentos sobre su absorción, tal como sucede con el diazepam (31). Sin embargo, esto no ha podido confirmarse con otros medicamentos. Por ejemplo, con preparados de teofilina a liberación prolongada, que permiten su administración cada 12 horas, o a liberación ultralenta, administrados cada 24 horas, se ha reportado que la comida puede no sólo disminuir la velocidad de absorción, sino además puede provocar la absorción brusca de una gran cantidad de teofilina; como consecuencia, se observan concentraciones que superan los 20 mg/L, y por supuesto, signos de toxicidad (32-35). Semejante fenómeno ha sido descrito con el litio (36). El efecto de la comida puede en parte explicarse por cambios en la velocidad de disolución de la matriz, ya que muchas de estas formulaciones son dependientes del pH y se disuelven a pH superior a 5; a causa de ello, la dosis total de 12 o 24 horas se libera rápidamente, conllevando un aumento brusco de las concentraciones plasmáticas.

## *II. Influencia de los alimentos sobre la biodisponibilidad de medicamentos flujo-dependientes.*

### *II.a. Medicamentos presentados en una formulación convencional.*

Como regla general, puede aceptarse que los alimentos causan pocos cambios en la velocidad de absorción de esta clase de medicamentos (tabla 3); sin embargo, existen excepciones. Así, la presencia de alimentos en el tubo digestivo va a disminuir la velocidad de absorción de la nifedipino (37), del fenoldapam (38) y de la quinidina (39). Además, los alimentos pueden disminuir la cantidad de medicamento que alcanza la circulación sistémica, aunque en un elevado número de casos las diferencias producidas son de poca importancia (1, 40-42).

Para otros medicamentos, los alimentos van a aumentar la cantidad que alcanza la circulación sistémica; los medicamentos expuestos a este fenómeno son: el propranolol (43-45), el metoprolol (43), el labetalol (46), la hidralacina



TABLA 2

**Efecto de los alimentos sobre la velocidad o cantidad absorbida de medicamentos flujo-independientes presentados en una formulación a liberación prolongada**

Medicamento	Velocidad de Absorción	Cantidad Absorbida
Revestimiento entérico		
ácido valproico	-	±
ketoprofeno	-	±
Liberación prolongada		
diazepam	±	±
furosemida	±	±
litio	±	+
procainamida	±	±
teofilina		
prolongada	- ±	± +
ultralenta	- ±	± +

- reducido; ± sin alteraciones; + aumentado

(47), la espironolactona (48) y el 8-metoxipsoralen (49). La razón por la que los alimentos aumentan la biodisponibilidad, y en consecuencia las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos, no está claramente definida; la explicación más aceptada se basa en la teoría de que la ingesta de alimentos produce un aumento transitorio del flujo hepático y ello disminuiría el tiempo requerido para absorber el fármaco; aunque este aumento de flujo también aumenta transitoriamente el aclaramiento, la repercusión de este aumento sería de menor importancia que el cambio producido por una absorción más rápida (44, 50, 51). El aumento transitorio del flujo hepático producido por los alimentos, probablemente no es el único mecanismo explicando el aumento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos y ello porque se ha reportado que la ingesta de alimentos es capaz de reducir el metabolismo presistémico del propranolol, lo que se refleja por una producción menor del derivado conjugado del propranolol (45). El hecho de que los alimentos no afectan la biodisponibilidad del propranolol administrado en forma de liberación prolongada (45, 52) no descarta ninguno de los dos mecanismos antes mencionados.

TABLA 3

**Efecto de los alimentos sobre la velocidad o cantidad absorbida de medicamentos flujo-dependientes presentados en una formulación convencional**

Medicamento	Velocidad Absorción	Cantidad Absorbida
ácido acetil salicílico	-	- ±
amitriptilina	±	±
carbimazol	±	±
codeína	±	±
dextropropoxifeno	±	±
diltiacem	±	±
dixiracina	±	+
espironolactona	±	+
fenoldapam	-	-
hidralacina	±	- +
isosorbide		
mononitrato	±	±
dinitrato	-	±
labetolol	±	+
melperona	±	±
8-metoxipsoralen	±	+
metoprolol	±	+
nicardipino	±	±
nifedipino	-	-
nitrendipino	±	±
prazosina	±	±
propranolol	±	+
quinidina	-	±
zimelidina	±	±

- reducido; ± sin cambios; + aumentado

### *II.b. Medicamentos presentados en una formulación a liberación prolongada.*

No se dispone de mucha información concerniente al efecto de los alimentos sobre la biodisponibilidad de medicamentos altamente extraídos por el hígado y administrados en una formulación a liberación prolongada. Los alimentos reducen la velocidad de absorción de los preparados de acetil salicílico (53) y de la quinidina (54) con revestimiento entérico (tabla 4). Es interesante hacer resaltar que a diferencia de la forma convencional, la comida no modifica la biodisponibilidad del propranolol, cuando éste se

administra en una formulación a liberación prolongada (45, 52). No se dispone de una explicación concluyente relativa al porqué los alimentos no afectan la biodisponibilidad del propranolol cuando es administrado en una formulación a liberación prolongada, pero se podrían aducir dos hipótesis: la liberación tiene lugar cuando el aumento del flujo hepático ya se ha normalizado, o bien, el propranolol es liberado en zonas más distales del intestino, donde existe una actividad reducida para metabolizar el fármaco.

El efecto de la comida sobre la absorción del diltiacem y del nifedipino en liberación prolongada es el mismo que el producido cuando estas sustancias son administradas en formas de liberación convencional: la comida no modifica la biodisponibilidad de la formulación a liberación prolongada del diltiacem (42) y disminuye la velocidad de absorción del nifedipino a liberación prolongada (55). Por otro lado, la comida disminuye la velocidad de absorción del mononitrato de 5-isosorbide a liberación prolongada (56).

En resumen, los alimentos pueden alterar considerablemente la biodisponibilidad de los medicamentos y, en consecuencia, la respuesta farmacológica a los mismos. La repercusión de la interacción comida-medicamento vendrá determinada, en primer lugar, por la clase de fármaco utilizado y, en segundo lugar, por el tipo y la cantidad de alimento ingerido.

TABLA 4

**Efecto de los alimentos sobre la velocidad o cantidad absorbida de medicamentos flujo-dependientes presentados en una formulación a liberación prolongada**

Medicamento	Velocidad Absorción	Cantidad Absorbida
Revestimiento entérico		
ácido acetyl salicílico	-	±
quinidina	-	±
Liberación prolongada		
diltiacem	±	±
mononitrato 5-isosorbide	-	±
nifedipina	-	±
prenalterol	±	±
propranolol	±	±

- reducido, ± sin cambios

Cuando los alimentos modifican las características de la absorción de un medicamento, por regla general van a reducir la velocidad de absorción de medicamentos flujo-independientes y además, en algunos casos, disminuirán la cantidad absorbida al disminuir su solubilidad; en contadas excepciones, la comida aumentará la cantidad absorbida de medicamentos liposolubles; la velocidad de absorción de los medicamentos flujo-dependientes es poco alterada por los alimentos; en cambio selectos  $\beta$ -bloqueantes, hidralacina y espironolactona muestran un aumento de su biodisponibilidad al ser administrados con alimentos. En general, va a ser difícil predecir acertadamente el efecto de los alimentos sobre la absorción de fármacos, por lo que es aconsejable ingerir los fármacos hasta 30 minutos antes o 120 minutos después de la toma del alimento, si ello no acarrea consecuencias perjudiciales para el tracto gastrointestinal.

### Bibliografía

1. DU SOUICH, P., BABINI, R., L'ECRIVAIN, A. (1988). *Nutritional status and drugs: interactions*. En "Recent advances in clinical nutrition III". A. J. McLean y M. Wahlqvist eds. John Libbey, London. En prensa.
2. MELANDER, A., McLEAN, A. (1983). *Influence of food intake on presystemic clearance of drugs*. Clin. Pharmacokin 8: 286-296.
3. MELANDER, A. *Influence of food on the bioavailability of drugs*. (1982). En "Handbook of clinical pharmacokinetics". M. Gibaldi y L. Prescott eds., ADIS Health Science Press, New York. pp. 39-54.
4. ABRAMSON, D. I., FIERST, S. M. (1941). *Peripheral vascular responses in man during digestion*. Am. J. Physiol. 133: 686-693.
5. BRANDT, J. L., CASTLEMAN, L., RUSKIN, H. D., GREENWALD, J., KELLY, J. J., JR. (1955). *The effect of oral protein and glucose feeding on splanchnic blood flow and oxygen utilization in normal and cirrhotic subjects*. J. Clin. Invest. 34: 1017-1025.
6. FEELY, J., NADEAU, J., WOOD A. J. J. (1983). *Effect of feeding on the systemic clearance of indocyanine green and propranolol blood concentrations and plasma binding*. Br. J. Clin. Pharmacol. 15: 383-385.
7. SVENSSON, C. K., EDWARDS, D. J., MAURIELLO, P. M., BARDE, S. H., FOSTER, A. C., LANG, R. A., MIDDLETON, E., LALKA, D. (1983). *Effect of food on hepatic blood flow: implications in the "food effect" phenomenon*. Clin. Pharmacol. Ther 34: 316-323.
8. SVENSSON, C. K., MAURIELLO, P. M., BARDE, S. H., MIDDLETON, E., LALKA, D. (1984). *Effect of carbohydrates on estimated hepatic blood flow*. Clin. Pharmacol. Ther 35: 660-665.
9. KOBUSH, A. B., BAILEY, DU SOUICH, P. (1987). *Enzyme induction by environmental agents: effect on drug kinetics*. En "Interactions between drugs and chemicals in industrial societies". G. L. Plaa, P. du Souich y S. Erill eds. Elsevier Science Publishers. Amsterdam. pp. 29-41.
10. RITSCHEL, W. A. (1984). *What is bioavailability? Philosophy of bioavailability testing*. Meth. Find. Exptl. Clin. Pharmacol. 6: 777-786.
11. WELLING, P. G. (1977). *Influence of food and diet on gastrointestinal drug absorption: a review*. J. Pharmacokin. Biopharm. 5: 291-334.
12. SCHREINER, A., DIGRANES, A. (1984). *Absorption of erythromycin stearate and enteric-coated erythromycin base after a single oral dose immediately before breakfast*. Infection 12: 345-348.

13. GARABEDIAN-RUFFALO, S. M., RUFFALO, R. F. (1986). *Drug and nutrient interactions*. Am. Fam. Pract. 33: 165-174.
14. HOPPU, K., TUOMISTO, J., KOSKIMIES, O., SIMELL, O. (1987). *Food and guar decrease absorption of trimethoprim*. Eur. J. Clin. Pharmacol. 32: 427-429.
15. COLBURN, W. A., GIBSON, D. M., WIENS, R. E., HANIGAN, J. J. (1983). *Food increases the bioavailability of isotretinoin*. J. Clin. Pharmacol. 23: 534-539.
16. PTACHCINSKI, R. J., VENKATARAMANAN, R., ROSENTHAL, J. T., BURCKART, G. J., TAYLOR, R. J., HAKALA, T. R. (1985). *The effect of food on cyclosporine absorption*. Transplantation 40: 174-176.
17. REECE, P. A., KOTASEK, D., MORRIS, R. G., DALE, B. M., SAGE, R. E. (1986). *The effect of food on oral melphalan absorption*. Cancer Chemother. Pharmacol. 16: 194-197.
18. MÄNNISTÖ, P. T., MÄNTYLÄ, R., NYKÄNEN, S., LAMMINIUVU, U., OTTOILA, P. (1982). *Impairing effect of food on ketoconazole absorption*. Antimicrobial Agents Chemother. 21: 730-733.
19. DIVOLL, M., GREENBLATT, D. J., CIRAULO, D. A., PURI, S. K., HO, I., SHADER, R. I. (1982). *Clobazam kinetics: intrasubject variability and effect of food on absorption*. J. Clin. Pharmacol. 22: 69-73.
20. CHIANG, S. T., KNOWLES, J. A., HUBSHER, J. A., RUELIIUS, H. W., WALKER, B. R. (1984). *Effect of food on oxaprozin bioavailability*. J. Clin. Pharmacol. 24: 381-385.
21. ONOYAMA, K., HIRAKATA, H., TSURUDA, H., OHCHI, N., TOMOOKA, S., MOTOMURA, K., OMAE, T., HAYASHI, K., FUJISHIMA, M. (1985). *Pharmacokinetics of a new angiotensin I converting enzyme inhibitor (alacepril) after oral dosing in fasting or fed states*. Clin. Pharmacol. Ther. 38: 462-468.
22. EHRSSON, H., WALLIN, I., SIMONSSON, B., HARTVIG, P., ÖBERG, G. (1984). *Effect of food on pharmacokinetics of chlorambucil and its main metabolite, phenylacetic acid mustard*. Eur. J. Clin. Pharmacol. 27: 111-114.
23. BEERMANN, B., MIDSKOV, C. (1986). *Reduced bioavailability and effect of furosemide given with food*. Eur. J. Clin. Pharmacol. 29: 725-727.
24. OSMAN, M. A., PATEL, R. B., SCHUNA, A., SUNDSTROM, W. R., WELLING, P. G. (1983). *Reduction in oral penicillamine absorption by food, antacid, and ferrous sulfate*. Clin. Pharmacol. Ther. 33: 465-470.
25. RAKHT, A., HURLEY, M. E., REDALIEU, E., KOCHAK, G., TIPNIS, V., COLEMAN, J., ROMMEL, A. (1985). *Effect of food on the bioavailability of pentopril, an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, in healthy subjects*. J. Clin. Pharmacol. 25: 424-428.
26. SARTOR, G., LUNDQUIST, I., MELANDER, A., SCHERSTEN, B., WAHLIN-BOLL, E. (1982). *Improved effect of glibenclamide on administration before breakfast*. Eur. J. Clin. Pharmacol. 21: 403-408.
27. WILLS, R. J. (1984). *Influence of food on the bioavailability of trimoprostil: an overview*. J. Clin. Pharmacol. 24: 194-201.
28. BORNEMANN, L. D., CREWS, T., CHEN, S. S., TWARDAK, S., PATEL, I. H. (1986). *Influence of food on midazolam absorption*. J. Clin. Pharmacol. 26: 55-59.
29. DU SOUICH, P., CAILLÉ, G. (1988). *Are steady-state (SS) studies required to assess the effect of food and antacids on drug absorption?* Clin. Invest. Med. 11: C14.
30. KLOTZ, U., ANTONIN, K. H. (1977). *Pharmacokinetics and bioavailability of sodium valproate*. Clin. Pharmacol. Ther. 21: 736-743.
31. LOGNISAR, A., GREENBLATT, D. J., ZINNY, M. A., HARMATZ, J. S., SHADER, R. I. (1984). *Absolute bioavailability and effect of food and antacid on diazepam absorption from a slow-release preparation*. J. Clin. Pharmacol. 24: 255-263.
32. STEFFENSEN, G., PEDERSEN, S. (1986). *Food induced changes in theophylline absorption from a once-a-day theophylline product*. Br. J. Clin. Pharmacol. 22: 571-577.
33. KARIM, A., BURNS, T., WEARLEY, L., STREICHER, J., PALMER, M. (1985). *Food induced changes in theophylline absorption from controlled-release formulations. Part I. Substantial increased and decreased absorption with Uniphyt tablets and Theo-Dur Sprinkle*. Clin. Pharmacol. Ther. 38: 77-83.
34. KARIM, A., BURNS, T., JANKY, D., HURWITZ, A. (1985). *Food-induced changes in theophylline absorption from controlled-release formulations. Part II. Importance of meal composition and dosing*

- time relative to meal intake in assessing changes in absorption. *Clin. Pharmacol. Ther.* 38: 642-647.
35. HENDELES, L., MASSANARI, M., WEINBERGER, M. (1986). *Theophylline*. En "Applied pharmacokinetics. Principles of therapeutic drug monitoring". W. E. Evans, J. J. Schentag, y W. J. Jusko, Harrison, H. eds. Applied Therapeutics Inc. Spokane, pp. 1105-1209.
  36. JEPSON, J., SJOGREN, J. (1975). *The influence of food on side effects and absorption of lithium*. *Acta Psychiatr. Scand.* 51: 258-263.
  37. RETTBERG, D. P., LOVE, S. J., QUERCIA, G. T., ZINNY, M. A. (1987). *Effect of food on nifedipine pharmacokinetics*. *Clin. Pharmacol. Ther.* 42: 72-75.
  38. CLANCY, A., LOCKE-HAYDON, J., CREGEEN, R. J., IRESON, M., ZIEMNIAK, J. (1987). *Effect of concomitant food intake on absorption kinetics of fenoldopam (SK&F 82526) in healthy volunteers*. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 32: 103-106.
  39. WOO, E., GREENBLATT, D. J. (1980). *Effect of food on the absorption of quinidine*. *Clin. Pharmacol. Ther.* 27: 188-193.
  40. ELVIN, A. T., COLE, A. F. D., PIEPER, J. A., ROLBIN, S. H., LALKA, D. (1981). *Effect of food on lidocaine kinetics: mechanism of food-related alteration in high intrinsic clearance drug elimination*. *Clin. Pharmacol. Ther.* 30: 455-460.
  41. DELCHIER, J. C., GUERRET, M., VIDON, N., DUBRAY, C., LAVENE, D. (1988). *Influence of digestive secretions and food on intestinal absorption of nifedipine*. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 34: 165-171.
  42. DU SOUICH, P., LERY, N., LERY, L., VARIN, F., BOUCHER, S., VEZINA, M., PILON, D., CAILLÉ, G. (1988). *Influence of food on the bioavailability of conventional tablets and sustained release capsules of diltiazem*. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* (sometido).
  43. MELANDER, A., DANIELSON, K., SCHERSTEN, B., WAHLIN, E. (1977). *Enhancement of the bioavailability of propranolol and metoprolol by food*. *Clin. Pharmacol. Ther.* 22: 108-112.
  44. OLANOFF, L. S., WALLE, T., COWART, T. D., WALLE, U. K., OEXMAN, M. J., CONRADI, E. C. (1986). *Foods effects on propranolol systemic and oral clearance: support for a blood flow hypothesis*. *Clin. Pharmacol. Ther.* 40: 408-414.
  45. LIEDLHOLM, H., MELANDER, A. (1986). *Concomitant food intake can increase the bioavailability of propranolol by transient inhibition of its presystemic primary conjugation*. *Clin. Pharmacol. Ther.* 40: 29-36.
  46. DANESHMEND, T. K., ROBERTS, C. J. C. (1982). *The influence of food on the oral and intravenous pharmacokinetics of a high clearance drug: a study with labetalol*. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 14: 73-78.
  47. MELANDER, A., DANIELSON, K., HANSON, A., RUDELL, B., SCHERTEN, B., THULIN, T., WAHLIN, E. (1977). *The enhancement of hydralazine bioavailability by food*. *Clin. Pharmacol. Ther.* 22: 104-107.
  48. OVERDIEK, H. W. P. M., MERKUS, F. W. H. M. (1986). *Influence of food on the bioavailability of spirinolactone*. *Clin. Pharmacol. Ther.* 40: 531-536.
  49. EHRSSON, H., NILSSON, S. O., EHRNEBO, M., WALLIN, I., WENNERSTEN, G. (1979). *Effect of food on kinetics of 8-methoxsalen*. *Clin. Pharmacol. Ther.* 25: 167-171.
  50. MCLEAN, A. J., MCNAMARA, P. J., DU SOUICH, P., GIBALDI, M., LALKA, D. (1978). *Food, splanchnic blood flow, and bioavailability of drugs subject to first-pass metabolism*. *Clin. Pharmacol. Ther.* 24: 5-10.
  51. MCLEAN, A. J., SKEWS, N., BOBIK, A., DUDLEY, F. J. (1980). *Interaction between oral propranolol and hydralazine*. *Clin. Pharmacol. Ther.* 27: 726-732.
  52. BYRNE, A. J., MCNEIL, J. J., HARRISON, P. M., LOUI, W., TONKIN, A. M., MCLEAN, A. J. (1984). *Stable oral availability of sustained release propranolol when co-administered with hydralazine or food: evidence implicating substrate delivery rate as a determinant of presystemic drug interactions*. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 17: 45S-50S.
  53. MOJAVERIAN, P., ROCCI, M. L., CONNER, D. P., ABRAMS, W. B., VLASSES, PH. (1987). *Effect of food on the absorption of enteric-coated aspirin: correlation with gastric residence time*. *Clin. Pharmacol. Ther.* 41: 11-17.

54. FREMSTAD, D., NILSEN, D. G., AMLIE, J., STORSTEIN, L., OLSON, B., JACOBSEN, S. (1979). *Absorption of quinidine from an enteric coated preparation*. Eur. J. Clin. Pharmacol. 16: 107-112.
55. CHALLENGOR, V., WALLER, D. G., GRUCHY, B. S., RUNWICK, A. G., GEORGE, C. F., MCMURDO, E. T., MCEWEN, J. (1986). *The effects of food and posture on the pharmacokinetics of a biphasic release preparation of nifedipine*. Br. J. Clin. Pharmacol. 22: 565-570.
56. THOMSON, A. H., MILLER, S. H. K., GREEN, S. T., WHITING, J. (1988). *The effect of food on the absorption of slow-release isosorbide-5-mononitrate tablets*. Eur. J. Clin. Pharmacol. 34: 47-50.

## BIODISPONIBILIDAD Y ENVEJECIMIENTO DE FORMAS FARMACÉUTICAS. CADUCIDAD BIOFARMACÉUTICA

*Rafael Cadórniga Carro\**

Hace algunos años (1) adelantamos la necesidad de definir el concepto de "Caducidad Biofarmacéutica" como el período de tiempo al cabo del cual se modifica significativamente la biodisponibilidad del medicamento incorporado a una forma de dosificación, sin alteración química perceptible o significativa, del componente activo de la formulación. Esta idea, basada inicialmente en el estudio de la evolución mórfica del principio activo, se va consolidando a medida que nuevos hechos experimentales reafirman la idea de la biocaducidad. De aquí que se haga necesario establecer criterios racionales que nos lleven a la definición de parámetros de referencia para enjuiciar la evolución físico-química del medicamento, y su forma de dosificación, formular predicciones y fijar períodos de validez y fechas de caducidad. Previo a ello será la sistematización de la investigación experimental, para, en cada caso, estudiar la variación más significativa como índice de la evolución del sistema.

En nuestra opinión, dada la situación de las ciencias farmacéuticas, los criterios puramente farmacotécnicos deben supeditarse a los biofarmacéuticos al emitir un juicio sobre una forma de dosificación. De poco vale que una determinada forma farmacéutica satisfaga las exigencias farmacotécnicas convencionales si el medicamento que a ella se incorpora no se libera a la velocidad y en la cuantía precisa para obtener la respuesta terapéutica deseada. Ello nos enfrenta con los problemas de biodisponibilidad, y la influencia que en este parámetro tienen la formulación y el proceso de elaboración. Existen abundantes referencias en la literatura farmacéutica sobre influencia de formulación y factores tecnológicos en niveles hemáticos, biodisponibilidad o eficacia. Por excesivamente conocidos, no vamos ahora a estudiarlos, comentarlos o, siquiera, enumerarlos.

El problema que nos ocupa es bien distinto, aunque íntimamente relacionado con el que acabamos de comentar. Esto es: ¿Se produce, o se puede producir, en una forma de dosificación dada, una modificación significativa de la biodisponibilidad con el tiempo? Si es así, ¿cómo se podría evaluar? ¿Qué repercusión podría tener en la eficacia terapéutica del preparado, y de qué variables podría depender esta evolución? Al seguir el proceso de envejecimiento ¿qué parámetros de referencia podríamos adoptar?

\* Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. España.



Algunas de las preguntas formuladas tienen respuesta clara y unívoca. Otras, requieren una amplia experimentación y sistematización en su estudio para limitar, o matizar, el carácter de la respuesta y plantearse el problema con una perspectiva suficientemente amplia con el objeto de formular p̄visiones de carácter general.

A la p̄mera pregunta, "¿Se produce, o se puede producir, en una forma de dosificación dada, una modificación significativa de la biodisponibilidad con el tiempo?" La respuesta es, sin duda, afirmativa. Y si esto es así, debemos plantearnos un nuevo interrogante: ¿Qué validez tienen los ensayos de biodisponibilidad efectuados inmediatamente después de realizada la preparación, si la forma farmacéutica se va a administrar después de un largo período de almacenamiento? Y, ¿qué influencia ejercen las condiciones de conservación en la evolución del sistema?

Esta serie de preguntas no tiene otro objeto que mostrarnos la magnitud del problema. Y muchas de las preguntas que nos formulemos quedarán de momento sin respuesta, lo que supone un reto a nuestra imaginación y conocimientos, y un acicate para proseguir en nuestros estudios y alertar nuestra cautela.

Vamos a intentar abordar, de forma parcial y fragmentaria, algunos de los problemas planteados, pero no en el terreno de la pura abstracción, que, aunque atractivo por lo que supone de especulación mental, podría interpretarse como una primacía de la teoría frente a la práctica. Vamos a limitarnos a hechos, referirlos, analizarlos e intentar su interpretación y para ello restringiremos nuestro comentario a algunas formas o sistemas que nos servirán de ejemplo.

### 1. SUSPENSIONES CRISTALINAS.

Puesto que la velocidad de disolución es factor de la velocidad de absorción, y la velocidad de disolución de sólidos cristalinos es función de superficie específica, la magnitud granulométrica del sólido suspendido condiciona la velocidad de absorción. A título de ejemplo podemos citar el estudio realizado por Atkinson y col. (2) sobre los niveles hemáticos de griseofulvina administrada en forma de suspensión con diferentes granulometrías, en los que obtiene los resultados que se recogen en la tabla I.

La griseofulvina constituye uno de los ejemplos clásicos de comercialización de un medicamento antes de su estudio biofarmacéutico completo, lo que obligó a un posterior reajuste de la posología inicialmente propuesta, condicionándola a la superficie específica del sólido suspendido.

Permítaseme otro ejemplo, tomado del "Précis de Pharmacodynamie" de G. Valette (3). Tabla II.

TABLA I

**Niveles hemáticos de Griseofulvina, en función de tamaño  
de partícula y forma de dosificación**  
(Atkinson y col. Antib & Chemother. 1963)

Sup. Específica m <sup>2</sup> /g	Dosis g	Niveles hemáticos a las 4 horas (mcg/ml)	
		Suspensión	Comprimidos
0,41	0,50	0,70	0,64
0,41	1,00	1,07	0,88
1,56	0,25	0,83	0,68
1,56	0,50	1,60	0,97

TABLA II

**Duración del efecto de una dosis uniforme (40 mg)  
de desoxycorticosterona administrada en forma de suspensión cristalina de  
diferente magnitud granulométrica**

(La prueba utilizada era la supervivencia del perro suprarrenalectomizado)

Diámetro medio de cristales:	0,05 a 0,15 mm	10 días
Diámetro medio de cristales:	0,15 a 0,25 mm	26 días
Diámetro medio de cristales:	0,30 a 0,43 mm	44 días

Los ejemplos podrían multiplicarse, pero estos dos son suficientes. Queda claro, en el primero, el valor absoluto mayor de los niveles hemáticos cuando, a igualdad de dosis, aumenta la superficie específica del sólido. La relación entre superficie específica y absorción relativa se refleja, de forma elocuente, en la figura 1, tomada también de Atkinson (4).

La atenuación de la velocidad de disolución, y por ende de absorción, se manifiesta no sólo por niveles hemáticos más bajos, sino por una mayor persistencia del depósito cristalino en el lugar de administración, si éste se hace intramuscular, con lo que se obtiene la mayor duración de efecto tal como se expresa en la tabla II anteriormente citada.

Pero, uno de los problemas que presentan las suspensiones microcristalinas es la modificación de la superficie específica del sólido por aumento progresivo de la magnitud media de los cristales suspendidos.

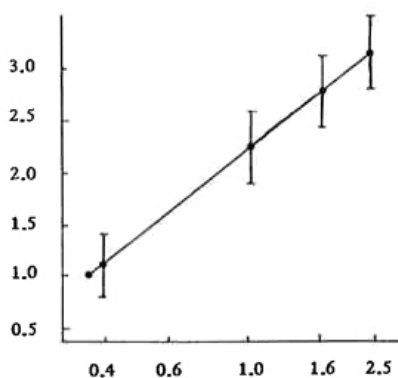


Figura 1.

El aumento de tamaño de los cristales en suspensión, en que la fase externa contiene soluto a saturación procedente de la fase dispersa, es una consecuencia del equilibrio dinámico disolución-deposición, y ésta se realiza sobre núcleos de cristalización pre-existentes. La existencia de factores de heterogeneidad física en el sistema, o de condiciones extrínsecas cambiantes, favorecen la evolución de la fase dispersa, desplazando en sentido ascendente la moda de la curva de distribución de frecuencias de tamaños. En otras palabras, aumenta el diámetro medio de las partículas y disminuye su superficie específica.

Entre las condiciones extrínsecas que afectan más poderosamente a la estabilidad física del sistema la más importante es, sin duda alguna, la existencia de saltos térmicos. Dada la relación que existe entre coeficiente de solubilidad y temperatura, la elevación en 8 ó 10°C de temperatura del sistema lleva consigo una solubilización parcial del componente sólido hasta alcanzar la saturación en el vehículo dispersante. El retorno a la temperatura primitiva origina situaciones de sobresaturación y depósito del soluto en exceso sobre la fase sólida, que actúa como núcleo de cristalización, con muy ligero aumento del tamaño de los cristales. La repetición del mismo fenómeno acelera la evolución del sistema. Al cabo de un período de tiempo variable, en el cual la muestra ha experimentado múltiples variaciones térmicas, el diámetro medio de partícula puede haber sufrido tal variación que la absorción relativa, remitiéndonos a la gráfica anterior, puede haber experimentado modificaciones significativas con clara repercusión en la eficacia terapéutica. El sistema, aunque químicamente no haya experimentado variaciones que desaconsejen su uso, desde el punto de vista biofarmacéutico sí las ha experimentado. Y si la variación en la respuesta es mayor que los márgenes de tolerancia atribuibles a variaciones interindividuales, podemos pensar que el sistema ha rebasado su límite de caducidad biofarmacéutica.

Entre los factores intrínsecos modificadores potenciales de la homogeneidad en el grado de dispersión, vamos a referirnos a tres que el farmacotécnico debe conocer y prever:

a) Sistemas polidispersos: Diferencias acusadas en diámetro equivalente de los cristales en suspensión.

b) Utilización de mezclas de polimorfos.

c) Mezcla de formas cristalinas y amorfas en la fase dispersa.

a) *Sistemas polidispersos*

Son fácilmente diferenciables mediante las curvas de distribución de tamaños.

La razón de la diferencia está en las correspondientes velocidades de disolución de las distintas magnitudes granulométricas (5).

$$\frac{S}{S_{\infty}} = e^{-\frac{2 \gamma M}{r \rho RT}} \quad " \quad S_{\infty} = \frac{S_1}{e^{-\frac{2 \gamma M}{r_1 \rho RT}}} = \frac{S_1}{e^{-\frac{2 \gamma M}{r_1 \rho RT}}}$$

en que S y S<sub>∞</sub> representan velocidades de disolución de partículas esféricas de radio r e ∞, respectivamente, γ la tensión interfacial, M el peso molecular, ρ la densidad y R la constante de los gases.

Suponiendo constantes todos los valores, menos el radio, obtenemos una relación entre velocidad de disolución y radio de partícula. En realidad, en suspensiones farmacéuticas, γ tampoco puede ser constante, ya que no se trata de cuerpos esféricos, y según el sistema cristalino, la tensión interfacial sólido-líquido tiene distinto valor para cada cara del cristal.

La relación de S a S<sub>∞</sub> para distintos radios, suponiendo en la fórmula anterior que:

$$M = 500 \quad " \quad \gamma = 30 \text{ dcm/cm} \quad " \quad \rho = 1$$

es:

TABLA III

r (μm)	S
0,01	7 S <sub>∞</sub>
0,10	1,12 S <sub>∞</sub>
1,0	1,01 S <sub>∞</sub>
10	1,001 S <sub>∞</sub>

A partir de estas expresiones se podría calcular la velocidad con la que desaparecen, por solubilización, partículas de un tamaño determinado. Si de las condiciones isotérmicas pasamos a situaciones de salto térmico, el

fenómeno se agrava, y sería más precoz la caducidad biofarmacéutica del sistema.

Los casos b) y c) antes enumerados son mucho más fáciles de interpretar. La temperatura de fusión, los calores latentes de fusión, calores de disolución y coeficientes de solubilidad de los distintos morfos de una misma especie química son diferentes entre sí. Después de su puesta en suspensión, se disolverán con más rapidez las formas de menos estabilidad termodinámica y cuando se produzca su cristalización sobre los núcleos del morfo más estable se originarán cristales de mayor magnitud con la forma cristalina del núcleo que los orienta, que es, precisamente, el de más lenta velocidad de disolución, con absorción atenuada con respecto a la mezcla heterogénea inicial. Lo mismo podríamos decir de la mezcla amorfo-cristalizado, de la utilización de clatratos o cualquier tipo de aductos que modifican la solubilidad.

Obviamente, en este comentario omitimos toda referencia a los demás ingredientes de la formulación (humectante, suspensores, etc.), modificadores también de la estabilidad física del sistema, pero que por su naturaleza y características estimamos que rebasan los límites de este comentario, aunque tienen también una influencia decisiva en la caducidad biofarmacéutica de las suspensiones.

## 2. EMULSIONES

En un estudio todavía inédito realizado en nuestro laboratorio (6), se siguió durante un período de un año la estabilidad física de una pomada-emulsión y la cinética de difusión a través de celofán de una sustancia trazadora incorporada al sistema. El sistema físico-químico está constituido por una emulsión oleoacuosa a cuya fase lipídica se incorpora el ácido salicílico como trazador. Se sigue durante un año la evolución de la interfaz específica, que manifiesta un acusado descenso durante los primeros seis meses y tiende a estabilizarse en el período final del tiempo de observación (Figura 2). Paralelamente se estudia la cinética de difusión en condiciones normalizadas y se obtiene, para cada tiempo, la familia de curvas de la figura 3, que representan cesiones a tiempos cortos. Al extender el período de observación a 3 horas se obtienen suficientes números de puntos experimentales para definir trayectoria de la curva, función que satisface y cinética del proceso (Figura 4).

Para cada tiempo de almacenamiento se cumple la función:

$$\ln \left( 1 - \frac{Q_t}{Q_\infty} \right) = \ln \left( 1 - \frac{Q_0}{Q_\infty} \right) - k_d \cdot t$$

siendo  $k_d$  la constante de velocidad de difusión (Fig. 5).

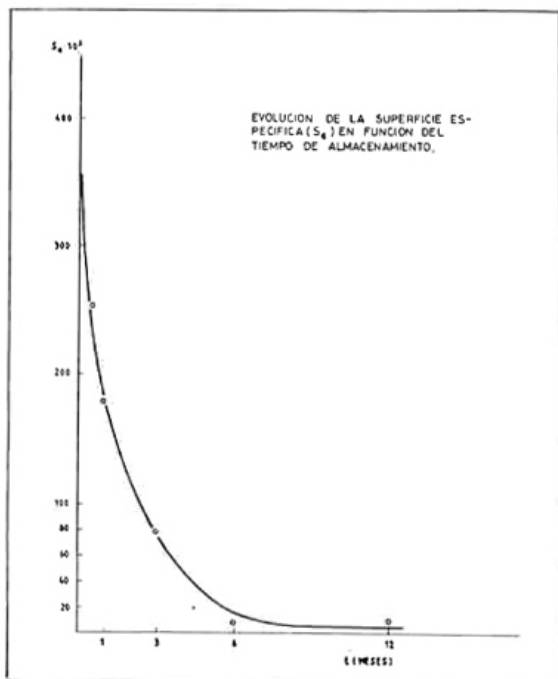


Figura 2.

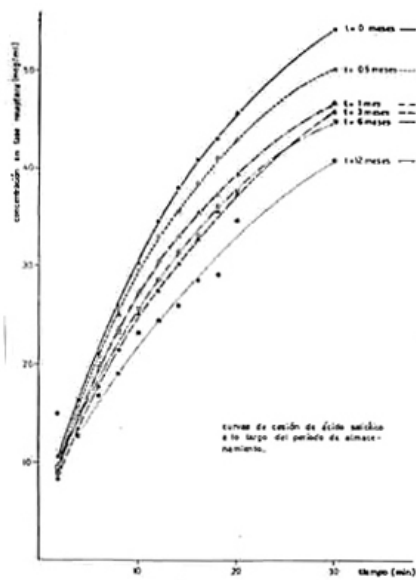


Figura 3.

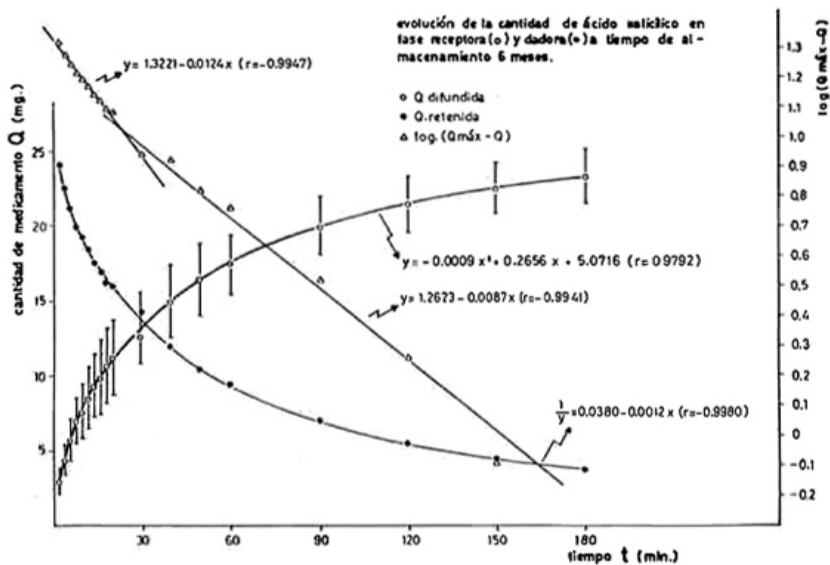


Figura 4.

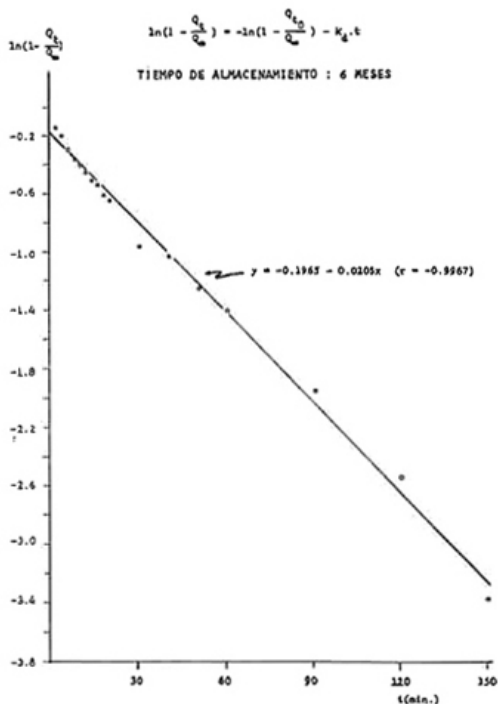


Figura 5.

Calculando los parámetros de la ecuación, podemos conocer la cantidad difundida a cada tiempo ( $t$ ), ya que  $Q_0$  y  $Q_{\infty}$  son constantes en cada formulación y tiempo de envejecimiento. Encontramos una buena concordancia entre los valores teóricos y experimentales (Tabla IV).

TABLA IV

**Tiempo de almacenamiento = 6 meses**

t (min.)	$(1 - Q_t / Q_{\infty})^2$		
	Teórica	Experimental	Diferencia
12	0.6199	0.6340	0.0141
14	0.5958	0.5971	0.0013
16	0.5727	0.5762	0.0035
18	0.5505	0.5390	0.0115
20	0.5291	0.5229	0.0062
30	0.4340	0.3825	0.0515
40	0.3561	0.3573	0.0012
50	0.2921	0.2890	0.0031
60	0.2396	0.2488	0.0092
90	0.1323	0.1433	0.0110
120	0.0731	0.0792	0.0061
150	0.0403	0.0341	0.0062

$Q_t$  = cantidad de  $M$ . a tiempo  $t$

$Q_{\infty}$  = cantidad max. de  $M$ . difundida

Al representar ahora los valores de la ordenada de origen frente al tiempo de almacenamiento, y sustituir valores en ecuaciones generales previas, obtenemos la función:

$$\ln\left(1 - \frac{Q_t}{Q_{\infty}}\right) = 0,0201 \cdot T - 0,0198 \cdot t - 0,3612$$

que nos permite calcular la cantidad difundida a cualquier tiempo ( $t$ ), para un período de envejecimiento dado ( $T$ , expresado en meses), en nuestras condiciones experimentales.



## 3. SUPOSITORIOS

Los supositorios constituyen una forma de dosificación en la que la absorción del medicamento incorporado es errática y variable. La variación y erratitud en la respuesta es debida, probablemente, más a alteraciones del plexo hemorroidal que al sistema físico-químico que constituye la forma de dosificación. Pero también el sistema tiene una influencia decisiva. El problema se hace más complejo porque, salvo muy raras excepciones, los excipientes no corresponden a especies químicas definidas, sino a mezclas de complejidad variables que se tipifican por su punto de fusión, temperatura de ablandamiento, índice de yodo, de hidroxilo, de acidez, de saponificación, etc. De aquí que, en cada formulación que se realice habrá que efectuar una cuidadosa selección de los excipientes en busca del más adecuado al fin perseguido. Pero hay que compatibilizar la velocidad y cuantía de la cesión con la estabilidad física del sistema, de tal forma que al cabo de cierto tiempo de almacenamiento, en condiciones definidas, no se obtengan variaciones significativas en la biodisponibilidad del medicamento.

Moes (7) ha demostrado, al estudiar en el hombre la absorción rectal del paracetamol incorporado a Masa Estearinum A, que la cantidad excretada al cabo de un tiempo fijo disminuía muy significativamente con el tiempo de conservación. Las curvas de la figura 6 corresponden a la excreción urinaria de paracetamol después de la administración de supositorios de 2 g de peso, preparado con Estearinum A conteniendo 500 mg de paracetamol por supositorio. Es de observar la acusada disminución de biodisponibilidad que experimenta el paracetamol después de nueve meses a temperatura ambiente. El estudio en paralelo, de un parámetro físico, como es el tiempo de

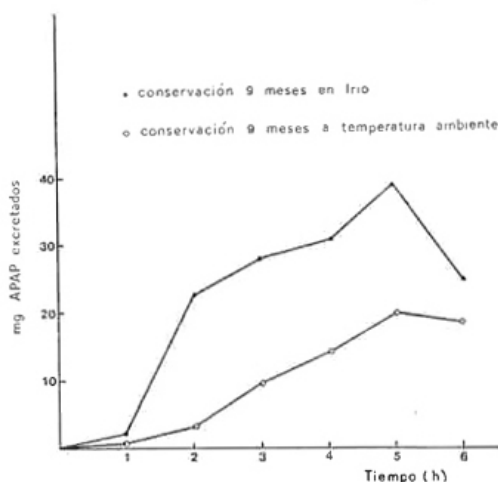


Figura 6.

licuefacción, determinado por el método de Krowczynski, pone de relieve diferencias igualmente significativas: 12 minutos para supositorios recién preparados y 110 minutos después de transcurridos nueve meses.

Un ensayo análogo realizado por Jaminet (8) le conduce a resultados prácticamente superponibles (fig. 7) a los obtenidos por Moes. En este caso, el período de envejecimiento es de un año, y la diferencia de biodisponibilidad evaluada en función de la excreción renal es de análogo orden.

En ambos casos se ha utilizado como excipiente la masa Estearinum A, cuyo punto de fusión varía con el tiempo como consecuencia de la evolución hacia la forma estable de la mezcla mórfica que constituye el excipiente. El desplazamiento ascendente del punto de fusión puede conducir a un valor tal que sea superior a la temperatura rectal del individuo a que se aplica, y no se logre la fusión total de la masa.

La evolución de la temperatura de fusión depende, en gran medida, de la temperatura de almacenamiento. Jaminet da, para la masa Estearinum A, los siguientes valores de punto de fusión después de diferentes tiempos de conservación de la muestra a temperatura constante (Tabla V).

Los capilares con la muestra se mantuvieron 24 horas a 0°C (i) y 24 horas a 20°C (ii) antes de termostatarlos a 30°C, tiempo cero del ensayo.

Una elevación de la temperatura de fusión a 2°C es suficientemente significativa como para repercutir en la biodisponibilidad del medicamento. Aunque otros excipientes muestran en idénticas condiciones una elevación menos acusada del punto de fusión, se puede afirmar, en términos generales, que todos los excipientes de supositorios experimentan una evolución de su punto de fusión por efecto del envejecimiento, y que a esta evolución puede contribuir la cantidad y naturaleza del medicamento que se incorpore.

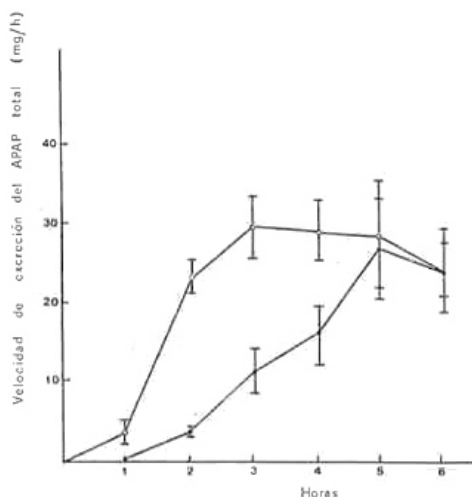


Figura 7.

TABLA V

**Variaciones de la temperatura de fusión de los excipientes  
en función de la duración del almacenamiento a 30°C**

	0	24 h	48 h	72 h	192 h
Estearinum A	34,47°	36,02°	36,52°	36,80°	36,80° (i)
	34,60°	35,87°	35,97°	36,52°	36,85° (ii)

Un procedimiento de estudio que puede ser alentador como índice de medida de las evoluciones mórficas, sería la dilatometría isotérmica, pero, de momento, carecemos de datos experimentales sistematizados para proponer, o esbozar, cualquier consideración de carácter general.

#### 4. COMPRIMIDOS

La influencia del envejecimiento de comprimidos sobre velocidad de disolución ha sido estudiada por diversos autores, y es un problema que nos ocupa a nosotros, tanto en su aspecto teórico como experimental. Es previsible que si se atenúa la velocidad de disolución de un medicamento en forma de comprimidos se puede afectar seriamente su biodisponibilidad y que la rápida liberación del componente activo, inmediatamente después de su preparación, no se mantenga por envejecimiento de la forma farmacéutica. Por razones de economía y agilidad se recurre al perfil de solubilidad "in vitro" como forma de estimación comparativa de la biodisponibilidad. En general, se admite que si el perfil de solubilidad "in vitro" no se modifica por envejecimiento, no sufre alteraciones sustanciales la disponibilidad "in vivo".

La validez y limitaciones de las pruebas "in vitro" en los estudios de biodisponibilidad ha sido abordada por distintos autores. Cabana (9), en su artículo de revisión "Pruebas "in vitro" y bioequivalencia en formulación de medicamentos", aporta datos de correlaciones "in vitro"/"in vivo" en determinadas sustancias y concluye que las pruebas de disolución "in vitro" pueden orientar sobre la bioequivalencia de los distintos lotes de una misma formulación. De la misma opinión son Riegelman y Upton (10), para los que las pruebas de disolución "in vitro" tienen una importancia sobresaliente en el desarrollo de formas farmacéuticas.

En los estudios realizados por nosotros o por investigadores vinculados a nuestro grupo, se hace el seguimiento de la evolución del sistema mediante la determinación periódica de un valor de referencia que condiciona la

biodisponibilidad y el que con más frecuencia se sigue en formas sólidas es la velocidad de disolución, ya sea expresada en constante de velocidad del proceso en condiciones dadas, ya como tiempo de disolución parcial. La influencia del envejecimiento sobre el perfil de disolución depende en gran medida del tipo de excipiente utilizado, y no siempre los valores son correlacionables entre sí.

Leeson y Carstensen (4) recogen el estudio realizado por Salvang y Finholt referente al efecto del almacenamiento de comprimidos de fenobarbital sobre su velocidad de disolución. Utilizan tres formulaciones en las que la única variante es el aglutinante utilizado en la formulación, que es gelatina en la formulación I, carboximetil celulosa en la II y carbowax 6.000 en la III. La conservación se realiza en frascos de vidrio a la temperatura del laboratorio, y determinan, periódicamente, el tiempo necesario para que se disuelvan 50 mg del fenobarbital contenido en la fórmula. Los resultados obtenidos se recogen en las gráficas de la figura 8, en la que se ha presentado en abscisas el tiempo transcurrido desde la preparación hasta la realización del ensayo, y en ordenadas el tiempo necesario para que se disuelvan 50 mg.

Es de observar la estabilidad biofarmacéutica de la fórmula III, la discreta elevación en los tiempos de disolución de la I y el acusado descenso de tiempo de disolución que experimenta la fórmula II, durante los primeros seis meses de almacenamiento, para estabilizarse una vez transcurrido este tiempo.

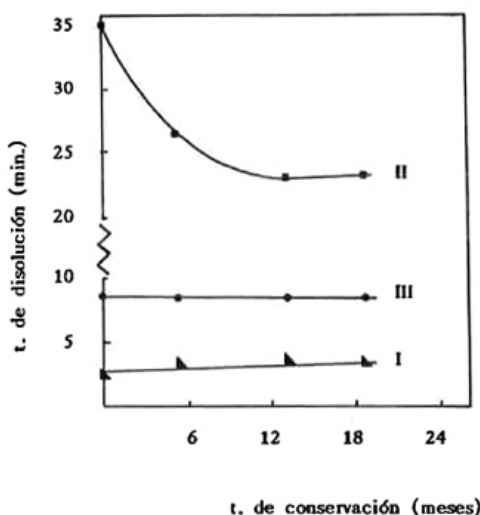


Figura 8.

TABLA VI

## Temperatura de almacenamiento 80°C

Días	Dureza Kg	Tiempo disg. min.	Tiempos de disolución en minutos			
			Método I		Método II	
			t <sub>1/2</sub>	t <sub>2/3</sub>	t <sub>1/2</sub>	t <sub>2/3</sub>
0	5,3	10,8	15,0	20,1	7,0	9,7
1	5,8	20,1	18,3	19,8	10,8	15,9
2	6,8	17,8	11,7	22,1	11,3	15,6
3	6,9	21,9	16,0	22,9	10,7	15,1
4	8,3	18,4	19,8	26,6	10,5	14,4
5	6,8	16,7	22,5	30,8	10,0	13,8
6	6,7	17,0	20,4	28,1	10,0	14,1
7	7,0	16,3	18,8	26,0	10,0	14,1
14	7,8	15,5	21,0	28,3	8,3	12,0

## Almacenamiento a temperatura ambiente

Meses	Dureza Kg	Tiempo disg. min.	Tiempos de disolución en minutos			
			Método I		Método II	
			t <sub>1/2</sub>	t <sub>2/3</sub>	t <sub>1/2</sub>	t <sub>2/3</sub>
0	5,3	10,8	14,8	20,2	6,9	9,7
1	5,5	12,7	14,6	24,1	7,3	11,0
2	5,5	17,7	20,3	28,6	7,3	10,3
3	5,9	12,7	19,3	27,1	7,6	10,8
4	5,4	15,0	17,4	24,7	6,9	9,6
5	6,9	16,5	17,5	24,4	8,0	10,9
6	5,8	14,2	22,4	32,9	8,1	12,3
7	5,2	14,7	22,0	31,3	8,5	12,1
8	6,3	14,5	16,8	23,6	7,7	10,8
9	5,4	11,8	16,1	22,4	7,6	11,1
10	8,6	15,0	17,1	24,5	9,0	12,4
11	7,2	14,4	18,9	26,9	6,6	9,1
12	9,1	18,0	19,6	27,8	7,5	10,4

Evolución en el tiempo de dureza, tiempo de disgregación  $t_{1/2}$  y  $t_{2/3}$  de comprimidos de hidrocortizida utilizando goma arábica como aglutinante. Alam y Parrot (12).

Alam y Parrot (12) realizan también el estudio del envejecimiento, a distintas temperaturas, de comprimidos de hidrocortisona, ensayando la influencia de tres aglutinantes (goma arábiga, almidón y PVP) sobre dureza, tiempo de disgregación y tiempos de disolución  $t_{1/2}$  y  $t_{2/3}$ . Ambos tiempos de disolución los determinan por dos métodos, el de la USP XVIII y NF XIII, siendo de observar fluctuaciones acusadas e irregularidad de comportamientos, y baja correlación entre uno y otro método.

Solamente la formulación que contenía goma arábiga como aglutinante manifestaba una acusada evolución en su dureza, tiempo de disgregación y tiempos de disolución con el envejecimiento de la fórmula, tanto cuando se conservaba a temperatura ambiente como cuando se almacenaba durante tiempos variables a 37, 50 y 80°C.

La tabla VI muestra la evolución en el tiempo de los tres parámetros (dureza, disgregación y disolución) de acuerdo con los resultados experimentales que aportan Alam y Parrot.

Vila y Cid (13), en su estudio de las modificaciones que experimentan microcápsulas de ácido acetilsalicílico durante la conservación en distintas condiciones, encuentran una acusada variación del tiempo de disolución 50% y tiempo de absorción 50%, con determinación de ambos valores a tiempo cero y 3, 6, 9 y 12 meses después de la preparación. Existe una correlación positiva entre envejecimiento y tiempos de disolución y absorción 50%, según se pone de manifiesto en las ecuaciones de la tabla VII, construida con datos procedentes de los citados autores. Encuentran asimismo correlación positiva entre los parámetros de disolución y absorción.

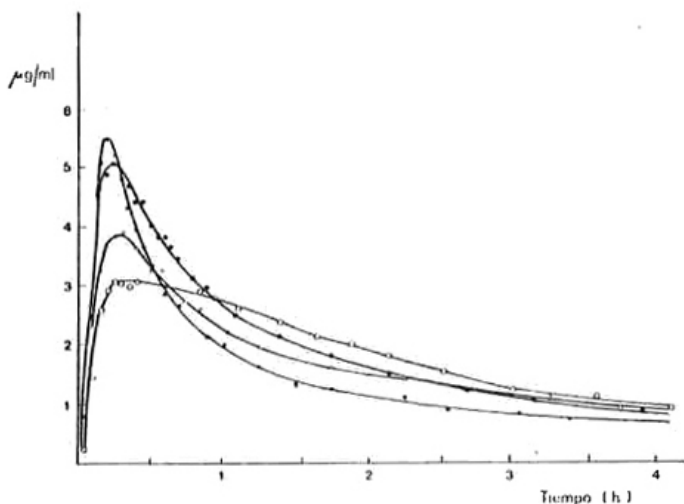


Figura 9.

Análogo tipo de evolución es detectado por Raggi y col. (14) al estudiar la influencia del envejecimiento en la velocidad de disolución de  $\text{SO}_4\text{Fe}$  en comprimidos de cesión controlada. Los perfiles de disolución que aportan (Fig. 9) son suficientemente elocuentes, lo que lleva a los citados autores a afirmar que el período de validez de tres años establecido para la formulación es demasiado severo por lo que se refiere a la estabilidad química, pero está justificado por la evolución que experimenta la velocidad de cesión.

Los mismos autores concluyen que, correlacionando velocidad de disolución "in vitro" con biodisponibilidad, se puede prever que cuanto más lejana se encuentra la fecha de fabricación de los comprimidos más acusados serán los siguientes fenómenos:

a) Aumento del contacto del Fe con la mucosa gástrica, y mayor incidencia de posibles efectos colaterales.

b) Notable disminución de la disponibilidad del Fe, con reducción de su propiedad antianémica.

Creemos oportuno recordar que, en este estudio, el envejecimiento se pone de manifiesto por pérdida de las características biofarmacéuticas de una forma de cesión prolongada, comportándose la forma envejecida como lo haría un comprimido de liberación inmediata.

Es, en consecuencia, otro ejemplo de lo que nosotros designamos caducidad biofarmacéutica (15).

TABLA VII

Parámetros	Tiempos de Conservación				
	0 meses	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
Tiempos de disolución 50%	21.25	25.42	29.35	34.5	38.85
Tiempos de absorción 50% (min)	120	139	153	165	180

Ecuación de disolución 50%:  $y = 21.02 + 1.4758X$

Ecuación de absorción 50%:  $y = 122.2 + 4.867X$

Ecuación de correlación ab/d:  $y_{ab} = 37.82 + 3.887X_d$

Paulatinamente, de forma tácita o expresa, hemos ido desgranando respuestas a las preguntas que nos habíamos formulado al principio de esta exposición. Hemos visto que se modifica, o se puede modificar, la biodisponibilidad de un medicamento en una forma de dosificación con el transcurso del tiempo; que existe la posibilidad de evaluarla por técnicas "in vitro"; que se puede disponer de parámetros de referencia, y que las condiciones de conservación influyen en la evolución física del sistema. Cada

forma farmacéutica, y cada excipiente, pueden presentar distinto tipo de evolución, por lo que se hace muy difícil, al menos por el momento, interpretar de una manera general el conjunto de fenómenos que conducen a la caducidad biofarmacéutica de una formulación.

Queda todavía mucho por hacer para tratar de sistematizar los estudios hasta ahora realizados y formular previsiones de carácter general, pero cada nueva aportación nos reafirma en la idea, ya expresada por nosotros varias veces con anterioridad, que la indicación tradicional y ya clásica de "hágase según arte" debe ser sustituida por "hágase según ciencia".

En los que hayan seguido esta exposición, y en mí mismo, los ejemplos enumerados y planteamientos esbozados, pueden evocar situaciones y vivencias no recogidas aquí y cuya trascendencia es evidente. La inclusión o exclusión de ejemplos no es función de merecimientos, sino del hilo de las ideas que a lo largo de una reflexión sobre el tema se agolpan buscando su sitio en un tiempo y espacio limitados.

### Bibliografía

1. CADÓRNIGA CARRO, R., ARIAS, I. Mon. Farm. LXXVII - 129, 1971.
2. ATKINSON, R.M., BEDFORD, C., CHILD, K.J., TOMICH, E.G. *The effect of griseofulvin particle size on blood levels in man.* Antib. & Chemother. Vol. 12, 232, 1962.
3. VALETTE, G. *Précis de Pharmacodynamie*, 21 (Masson & Cie. ed.), 1972.
4. ATKINSON, R.M., BEDFORD, C., CHILD, K.J., TOMICH, E.G. *Effect of particle size on blood griseofulvin levels in man.* Nature Vol. 193, 588, 1962.
5. HIESTAND, E.N., HIGUCHI, W.I., HO, N.F.H. *Theories of dispersion techniques. In the Theory and Practice of Industrial Pharmacy.* (L. Lachman, H.A. Lieberman, J.L. Kanig ed., and ed.), 159, 1976.
6. RODRÍGUEZ BAYÓN, A., CADÓRNIGA CARRO, R. (investigaciones inéditas).
7. MOES, A.J. Pharm. Belg., Vol. 4, 319, 1974.
8. JAMINET, F. Pharmakon. Vol. 29, 25, 1977.
9. CABANA, B.E. *Bioequivalence and in vitro testing of drug formulations. In Towards Better Safety of Drugs and Pharmaceutical Products.* (Breimer, D.D. ed.), 301, 1980.
10. RIEGELMANN S., UPTON, R.A. *In-vitro and in-vivo bioavailability correlation.* In Drug Absorption (L.F. Prescott, W.S. Nimmo ed.) 297, 1979.
11. LEESON, L., CARSTENSEN, J.T. *Dissolution technology*, 137, 1974.
12. ALAM, A.A., PARROT, E.I. J. Pharm. Sci. Vol. 60, 263, 1971.
13. VILA JATO, J.L., CID, C. An. R. Acad. Farm. Vol. 51, 289, 1985.
14. RAGGI, M.A., CAVRINI, V., DI PIETRA, A.M. Boll. Chim. Farm. Vol. 119, 663, 1980.
15. CADÓRNIGA CARRO, R. *Biofarmaceuticka nestalost.* Farm. Obzor, Vol. 6, 257, 1980.



# USE OF ANIMALS IN LIEU OF HUMANS, FOR IN-VIVO BIOEQUIVALENCE STUDIES

*Jerome P. Skelly*

This is an important and timely issue, one that will require more thought for a truly official representation by the Agency. On the other hand, as each journey must begin with a first step, I will attempt to not only force the dialogue, but hopefully bring it into a clearer focus so as to leave you with the perspective of one who sits in a regulatory position.

Table 1 provides a list of the present FDA criteria for requiring bioavailability/bioequivalence and Table 2 shows the types of bioequivalence requirements.

TABLE 1

## **Criteria and Evidence to Establish a Bioequivalence Requirement**

---

1. Documented therapeutic failure;
  2. Documented bioinequivalence;
  3. Drug product exhibition within a narrow therapeutic ratio;
  4. Medical determination of serious adverse effects in the treatment or prevention of a serious disease or condition;
  5. Physicochemical evidence:
    - a) Low solubility,
    - b) Poor dissolution rate,
    - c) Particle size/surface area,
    - d) Physical structural characteristics; e.g., polymorphic forms,
    - e) High ratio of excipients to active drug
  6. Pharmacokinetic evidence:
    - a) Localized absorption,
    - b) Inherently poor absorption,
    - c) First-pass metabolism,
    - d) Rapid drug clearance,
    - e) Drug instability in GI tract,
    - f) Dose-dependent kinetics.
-

TABLE 2

**Types of Bioequivalence Requirements**

1. An *in-vivo* test in humans;
2. An *in-vivo* test in animals other than humans that has been correlated with human *in-vivo* data;
3. An *in vivo* test in animals other than humans that has not been correlated with human *in-vivo* data;
4. An *in vitro* bioequivalence standard, i.e., an *in-vitro* test that has been correlated with human *in-vivo* bioavailability data.
5. A currently available *in-vitro* test (usually a dissolution rate test) that has not been correlated with human *in-vivo* bioavailability data.

The possibility of using animals rather than human subjects for bioavailability and bioequivalence testing was always allowed in theory, but was not put into firm regulation until 1977. Even then only a few manufacturers have tried to use animals in lieu of humans in bioequivalence studies: virtually all have failed.

The development of animal models for bioequivalence studies in lieu of human comparative bioavailability studies is a very difficult proposition. Conceptually, it makes sense that one mammalian species with similar gastrointestinal anatomy and physiology to another which absorb two different formulations to the same rate and extent, in one species would absorb them equally well, even though to a different rate and extent in another.

Dedrich and Bishoff<sup>1</sup> have noted that the many similarities in the anatomy and physiology of mammalian species are so exceptional, that the use of animals has become the cornerstone of medical research. It is important to realize that information on the basic mechanisms involved in the absorption of a drug is essential in developing and testing new dosage forms. Without sufficient knowledge of the anatomical, physiologic, and physicochemical factors affecting the absorption of a particular drug, the wrong conclusions could be easily drawn. Rigorous scientific inquiring early in the process is required. But I will point out that while this appears to be a reasonable proposition on its face, it is untenable, unless one has carefully sorted through a number of variables and understands the model he/she is using.

A review of the literature reveals that there is virtually no information on the use of animals to determine the bioequivalence of products (i.e., reformulations of marketed approved brands or for the approval of a new generic drug product) by conducting a bioequivalence study in animals, in lieu of conducting such a study in humans. This is an interesting and important consideration. Consider for instance the need to reformulate a marketed approved antineoplastic agent. Conducting a bioequivalence study in normals with a highly toxic agent is not likely to get beyond any risk

committee. Yet conducting such trials in a patient population taking the drug could be extremely complicated given the fact that the patient is highly likely to be taking a number of other required medications, some of them highly protein bound. The utility of a valid animal model is obvious.

Conceptually for the study of oral products a non-human primate seems a likely candidate. Large animals are usually preferred in the belief that they will more closely simulate the human gastrointestinal tract. However, I submit that while I feel to some degree the same bias, one must be very careful because there are differences in not only the gastrointestinal physiology but in the diet of different species, which could more than offset the similarities. At this time, the point is moot in as much as my literature review has been unable to turn up any bioequivalence study conducted on several different formulations both in humans and in non-human primates with the idea of comparing the two.

To obtain this type of data, at this point in time, one needs to refer to the drug development area, where dogs (especially beagles) are employed to address questions of a biopharmaceutic or pharmacokinetic nature. These studies have included surgically implanting cannulas into the duodenum, the hepataportal blood vessels, thoracic duct and bile ducts for the study of the drug absorption process; developing cholecystopexy models to allow external sampling of bile fluids without interrupting the bile acid cycle; and developing isolated perfused organ systems (liver, kidney, and lung) to help understand the biopharmaceutic/pharmacokinetic processes that impact on the drug during its sojourn through the body<sup>2</sup>.

In addition, the intact dog is often used during the drug development phase as a screening model to evaluate the utility of using esters, formulation variables, and physical chemical modification of the drug and dosage form to improve drug absorption. The focus of all of these studies is to help understand or improve the biopharmaceutical properties of a candidate compound at an early stage, in order to provide useful information for the design and optimization of new molecules, new delivery systems, and new concepts in drug development<sup>3</sup>.

Smyth, et al.,<sup>4</sup> conducted bioavailability and bioequivalence studies in both dog and human. They employed the dog because it has a history of being a useful indicator of potential human absorption and formulation problems. Their ostensible purpose was to determine the biopharmaceutic properties of formulations of drugs in the beagle dog, prior to human studies as "an *in vivo* correlation" and extension of "*in vitro* dissolution" so as to aid in the formulation of adequate dosage forms for early clinical studies.

In one study, they explored the selection of the appropriate salt form, and also screened a series of tablet formulations using the dog.

The proposed antihypertensive agent quinazoline ( $pK_a = 6.75$ ) was investigated in four forms:

Form	H <sub>2</sub> O Sol.
Free Base	1.0 mg/ml
HCl salt	4.4
Levulinate Salt	35.5

Their purpose was to develop, through these optimization procedures, the tablet formulation shown below, which is as bioavailable as a solution of the hydrochloride salt.

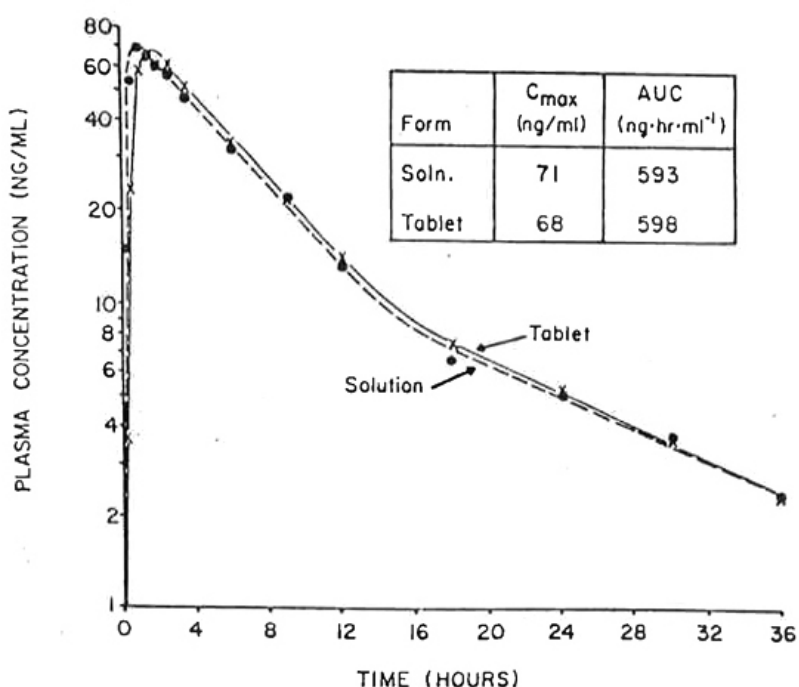


Figure 1. Bioavailability of tablet formulation B of a basis quinazoline in humans: tablet (x) and solution (o) of hydrochloride salt.

They determined the bioavailability of the tablet formulations of free base and a capsule formulation of quinazolinone HCl in fasted beagles relative to a polyethylene glycol-ethanol solution of base in a randomized crossover study (Figure 2). Tablet D compared to capsule C was more bioavailable of borderline significance ( $0.05 < p < 0.1$ ).

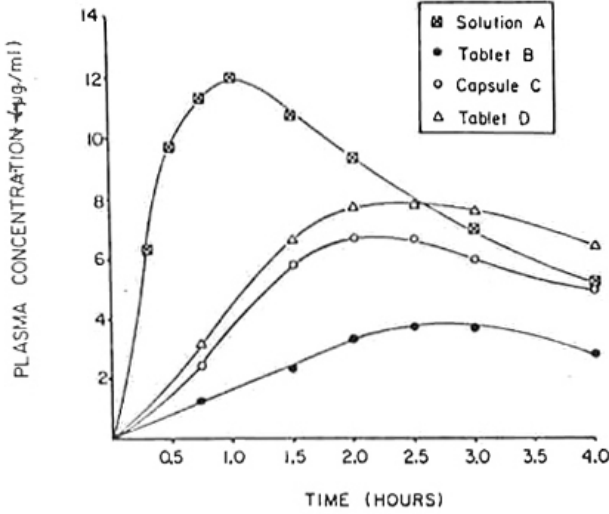


Figure 2. Bioavailability of formulations of the free base and hydrochloride salt of a basic quinazolinone in the dog: Solution (x), Tablet B (o), and Tablet D (Δ) of free base; capsule (o) of hydrochloride salt.

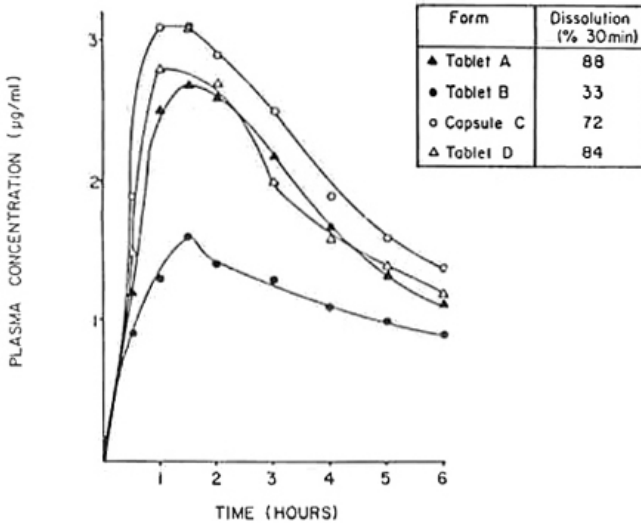


Figure 3. Bioavailability of formulations of the free base and hydrochloride salt of a basic quinazolinone in humans: Tablet A, Tablet B, and Tablet D of free base; Capsule C of hydrochloride salt.

When determining the bioequivalence of these tablets and capsule formulation in 12 fasted human subjects, Tablet C was 11% more bioavailable than Tablet D, but this was attributed to a 17% larger dose.

The data strongly suggest, but do not establish that Tablets D and Capsule C are bioequivalent in humans but are not in dogs.

In another case they compared a capsule formulation of the quinazoline HCl (which was used in the clinical studies) with a special film coated tablet (levulinate salt) and a solution in humans given a 5 mg dose.

TABLE 3

**Bioavailability of Capsule and Tablet D  
Formulations of a Basic Quinazoline in Humans (5-mg Dose)<sup>a</sup>**

Treatment	C <sub>max</sub> (ng/ml)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>Lag</sub> (hr)	AUC <sup>0-30</sup> (ng · hr · ml <sup>-1</sup> )	F% <sup>d</sup>
Capsule (5 mg/cap) <sup>b</sup>	33 (14)	3.3 (0.8)	0.2	303 (-70 + 127)	72
Tablet D (5 mg/tab) <sup>c</sup>	45 (16)	3.5 (1.3)	1.4 (0.7)	347 (-79 + 102)	82
Aqueous solution (0.2 mg/ml) <sup>c</sup>	75 (18)	0.9 (0.4)	0	423 (-112 + 152)	100

<sup>a</sup>All values expressed as mean ± standard deviation with the exception of geometric mean for AUC with 95% confidence interval in parenthesis (n = 18 subjects); dose = 5 mg of free base equivalent

<sup>b</sup>Hydrochloride salt.

<sup>c</sup>Levulinate salt.

<sup>d</sup>F% = relative percent bioavailability based on AUC of aqueous solution as 100%.

In Figure 5, the relative bioavailability of Tablet D was 142% compared to the propylene glycol solution.

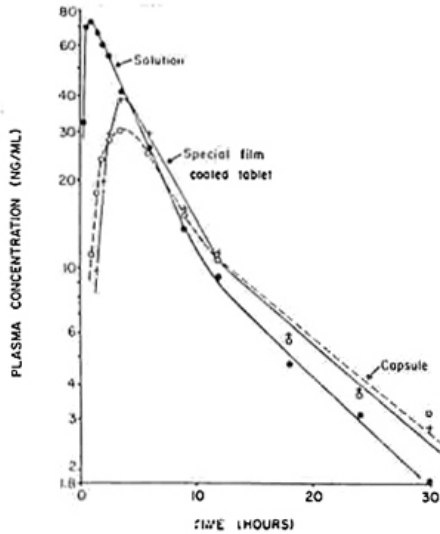


Figure 4. Bioavailability of capsule and tablet formulations of a basic quinazoline in humans: Solution (o) and Tablet (+) of levulinate salt; Capsule (o) of hydrochloride salt; and of the film-coated tablet (levulinate salt to a solution and two other tablets in 4 fasted beagled dogs. (10 mg/day).

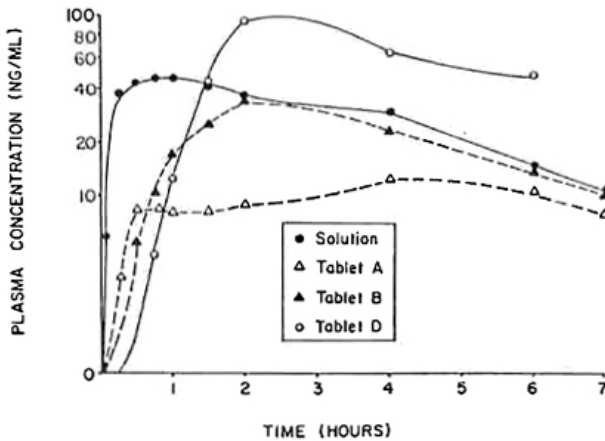


Figure 5. Bioavailability of the levulinate salt of a basic quinazoline in the dog: solution (o), Tablet A ( $\Delta$ ), Tablet B ( $\blacktriangle$ ), and Tablet D (o).

The important comparisons here are:

1. Between tablet D and solution in 4 fasted beagle dogs in Figure 5, and
2. Between tablet D and solution in 18 fasted normal subjects, Figure 4.

The authors attributed this to be due to the beneficial effect of using an enteric coat, to eliminate in situ gel formation. The same formulation without the enteric coat but containing surfactants and dispersants (Tablet B) was only 57% bioavailable (Table 4).

TABLE 4

**Bioavailability of Solutions and Tablet Dosage Forms  
of the Levulinate Salt of a Basic Quinazoline in the Dog (10 mg/Dog)<sup>a</sup>**

Treatment <sup>b</sup>	C <sub>max</sub> (ng/ml)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sup>0-∞</sup> <sup>c</sup> (ng · hr · ml <sup>-1</sup> )	Bioavailability (F%) <sup>d</sup>	
				Relative	Absolute
Intravenous solution	341 (92)	0.5 <sup>e</sup>	1,132(158)	295	100
20% PG solution (0.4 mg/ml)	98 (50)	0.5 (0.2)	384 (234)	100	34
Aqueous solution (0.4 mg/ml)	50 (16)	0.5 (0.4)	284 (105)	74	25
Tablet D (5 mg/tab)	98 (23)	2.0 (0)	544 (190)	142	48
Tablet B (5 mg/tab)	37 (9)	1.8 (0.5)	219 (28)	57	19
Tablet A (5 mg/tab)	14 (5)	3.2 (2.3)	111 (44)	29	10

<sup>a</sup>All values expressed as mean ± standard deviation (n = 4 dogs per dosage form); dose = 10 mg free base equivalent per dog.

<sup>b</sup>All dosing routes were oral unless indicated; i.e., intravenous infusion.

<sup>c</sup>AUC<sup>0-∞</sup> concentrations based on intravenous t<sub>1/2</sub> of 3.5 hr.

<sup>d</sup>F% - bioavailability based on comparison with oral solution (relative) or intravenous solution (absolute) AUC values.

<sup>e</sup>End of intravenous infusion of drug.

In Figure 5, although the bioavailability of the tablet was significantly greater than the capsule, based on AUC the enhanced bioavailability observed in the dog (tablet over solution) WAS NOT observed in humans.

In other words, the relative bioavailability of the tablet in 18 fasted humans was 82% of the solution, but in dogs the same formulation was 142% as bioavailable as the solution. The Authors attributed this to the fact that the dog is not a basal acid secretor, and that intragastric pH can be 5.0 or higher in the fasting state as compared to human with a basal acid secretion of 2-5 meq/hr (pH 1-2). The special film coat probably released in the canine stomach and allowed for total exposure of the drug to the duodenal interface for optimal absorption. Drug release was delayed in humans for at least 90 min., at which time the drug could have been in the lower part of the duodenum with a subsequent decrease in available absorption interface.

In a third example, the authors investigated the biopharmaceutics of diarylacetic acid as a non-steroidal anti-inflammatory agent, with the intention



of developing preliminary formulations for Phase I studies and Phase II studies.

They determined the bioavailability of Capsule A, Capsule B and an oral solution compared to an IV solution in fasted beagle dogs, Table 5 a. Subsequent study in six (6) fasted humans revealed no significant difference between the solution and capsule formulations, Table 5b.

TABLE 5  
Bioavailability of Capsule Formulations of an Arylactic Acid

(a) in the Dog<sup>a</sup>

Treatment	Lag Time (min)	C <sub>max</sub> (µg/ml)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-6</sub> (µg · hr · ml <sup>-1</sup> )	U <sup>b</sup> %
Oral solution	5 ± 5	119 ± 6	1.5 ± 1.0	517 ± 34	32 ± 5
Capsule A	44 ± 20	132 ± 36	2.4 ± 0.8	449 ± 55	31 ± 10
Capsule B	9 ± 3	180 ± 30	1.4 ± 0.6	554 ± 90	29 ± 8
IV solution	—	—	—	583 ± 40	36 ± 7

<sup>a</sup>All values expressed as mean ± standard deviation (n = 5), dose = 200 mg per capsule per dog.

<sup>b</sup>% recovery of <sup>14</sup>C dose in urine in 24 hr.

(b) in Humans<sup>a</sup>

Treatment	Lag Time (hr)	C <sub>max</sub> (µg/ml)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-12</sub> (µg · hr · ml <sup>-1</sup> )	U <sup>b</sup> %
Solution	0.3 ± 0.1	23 ± 5	1 ± 0.6	123 ± 13	65 ± 7
Capsule A	0.6 ± 0.1	22 ± 3	2 ± 1.6	118 ± 17	64 ± 7
Capsule B	0.6 ± 0.1	23 ± 10	1.7 ± 0.5	123 ± 16	62 ± 5

<sup>a</sup>All values expressed as mean ± standard deviation (n = 6), dose = 200 mg.

<sup>b</sup>% recovery of <sup>14</sup>C dose in urine in 48 hr.

Subsequent formulation efforts were then directed at additional formulation development which was predicted in part on dissolution requirements. The important point though is that when these additional formulations (Capsule B, Tablet C and Tablet E) were studied in fasted beagle dogs, all were equivalent to the solution, but significantly different from Tablet B (Figure 6)

These observations *did not* extend to humans (Figure 7). Although absorption was slower from the capsule formulation, the bioavailability of all formulations was equivalent, as determined in a 5 x 5 replicated latin-square

study design. There was a good correlation between percent drug in solution in 30 min. at pH 7.5 and plasma concentrations at 45 min. in humans. The mean coefficient of variation of AUC with all formulations was about 25%.

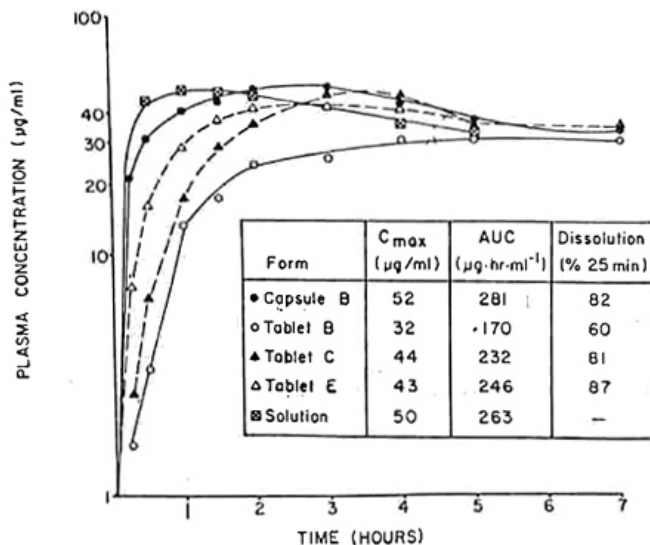


Figure 6. Bioavailability of formulations of an arylacetic acid in the dog: Capsule B (●) Tablet B (○), Tablet C (▲), Tablet E (△), and solution (x) of diethylammonium salt.

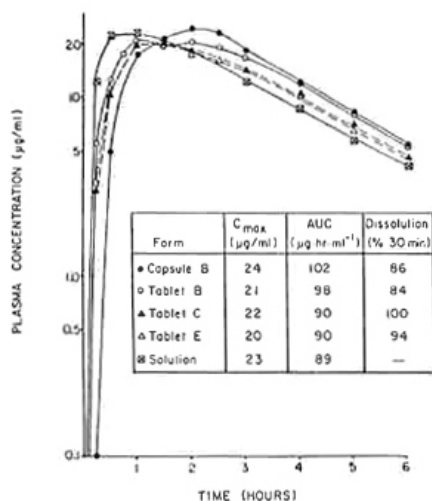


Figure 7. Bioavailability of formulations of an arylacetic acid in humans: Capsule B (●) Tablet B (○), Tablet C (▲), Tablet E (△), and solution (x) of diethylammonium salt.

The authors concluded that the dog may not be an accurate predictor of the rank order of bioavailability of formulations with similar dissolution and absorption characteristics. These studies exemplify the ultimate use of the dog as a bioavailability model, i.e., a preliminary screen, but never an absolute end point.

### CONCLUSIONS

The following conclusions were based on the authors' present knowledge of the correlation of dog and human bioavailability and bioequivalence testing:

1. A standardized, controlled dog model is useful in the evaluation of intrinsic absorption characteristics, formulation effects, and the significance of *in vitro* dissolution results.

2. Major considerations in the conduct and design of this type of animal study include nutritional status, state of hydration, dose, volume of coadministered fluid, and sample collection technic.

3. Differences in gastric physiology and presystemic or systemic metabolism can preclude a significant correlation of dog and human data.

4. Although determination of bioavailability and bioequivalence in the dog can provide useful information on the best choice of formulation for early clinical studies, the absolute proof of absorption must be obtained in humans.

A number of factors are involved in oral drug absorption. Some have accepted on the basis of comparative topical similarities of physiology and anatomy that the "GI Compartment" is a well mixed black box with a simple absorption constant. But these biophysical, biochemical and physiological events need to be clearly understood.

For controlled release dosage forms, the issue becomes considerably more complicated because of inter species gastrointestinal tract differences. Recently at FDA<sup>6</sup> we undertook an investigation with the idea of developing a suitable animal model which was capable of simulating food effects similar to those seen in human studies (Figure 8).

⊛ We used Hormel-Hanford mini swine, which were given 400 mg G.D. Searle Theo-24 capsules after an overnight fast or following a meal of:

1. Regular chow (Purina high-octane lactation chow that contains approximately 4% crude fat, 25 g/kg body weight),

2. Chow mixed with additional 15% fat,

3. Chow mixed with additional 30% fat.

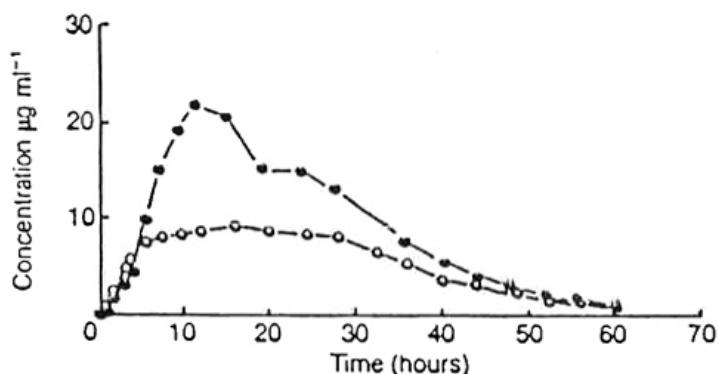


Figure 8. Plasma concentration of theophylline obtained after administration of Theo-24 (1200 mg), with and without food to a single human subject. Fasting  $\circ$ -; non-fasting  $\bullet$ -.

The additional fat was made up by substituting a portion of the chow with pure lard, e.g., substituting 3.75 and 7.5 g of chow/kg body weight with lard. Five mini-swine (two or three animals at any one time) were given the drug orally on each experiment day. The dietary conditions were randomized and at least a 1-week washout period was allowed for each animal between dosings. At the end of the study, all five swine were given an intravenous dose of aminophylline injectable solution equivalent to 5 mg of theophylline base/kg of body weight. Blood samples were collected through an intravenous catheter (or venopuncture of the anterior vena cava) into heparinized tubes at various intervals of time up to 82 hr after dose administration. Plasma samples were separated immediately and frozen at  $-30^{\circ}\text{C}$  until assayed.

While the mean terminal  $T_{1/2}$  of theophylline in mini-swine was 23.7 hr (compared to 8 hr in humans) the major feature was the reversal of the food effect found in humans. Figure 8<sup>7</sup> shows the effect of food on Theo-24 absorption in mans, while figure 9 shows the effect of food on Theo-24 in mini-swine.

In the latter case, all three meals, normal chow, 15% fat chow, and 30% fat chow, are just opposite to the effect of a high fat meal given to humans.

Betlach, et al.,<sup>8</sup> administered three sustained release theophylline formulations consisting of polymer coated microspheres (having comparable dissolution but varying size and density) to 4 male and 4 female fasted beagles and to six adult volunteers (Table 6).

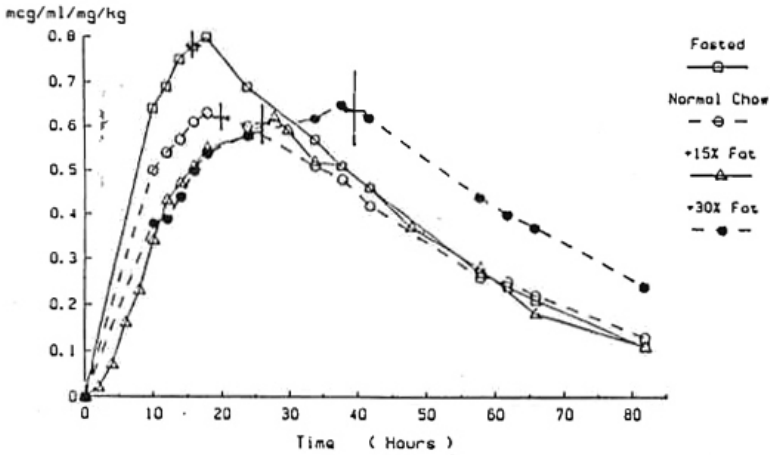


Figure 9. The dose-normalized mean plasma concentrations versus time profiles after oral doses of the CR theophylline product following fasted ( $\square$ ), normal chow (O), + 15% fat ( $\Delta$ ), and + 30% fat ( $\bullet$ ) as described in the text.

TABLE 6

	MS-1	MS-2	MS-3
Mesh Size	20-40	20-40	12-18
Diameter mm	0.42-0.84	0.42-0.84	1.0-1.68
Density g/ml	1.3	2.6	2.4

The results are shown in Figure 10 and Tables, 7, 8, and 9.

In the dog study the bioavailability profile is significantly different for each of the microspheres whereas in the human study, microspheres 1 and 2 are bioequivalent; though both are significantly different from the profile engendered by microsphere 3. Given these differences caused by differences in particle size and in density, great care should be exercised in selecting an animal model, so as to assure oneself that the physiological and anatomic characteristics of the gastrointestinal tract are as similar as possible to the human condition.

Caldwell, et al.,<sup>9,10</sup> reports that in the whole animal, stereoisomers may differ in terms of absorption as well as distribution, metabolism and excretion. The profens are a very important group of chemo-therapeutic agents which, because they have anti-inflammatory effects as well as lack steroidal structure are called non-steroidal anti-inflammatory drugs "NSAID's".

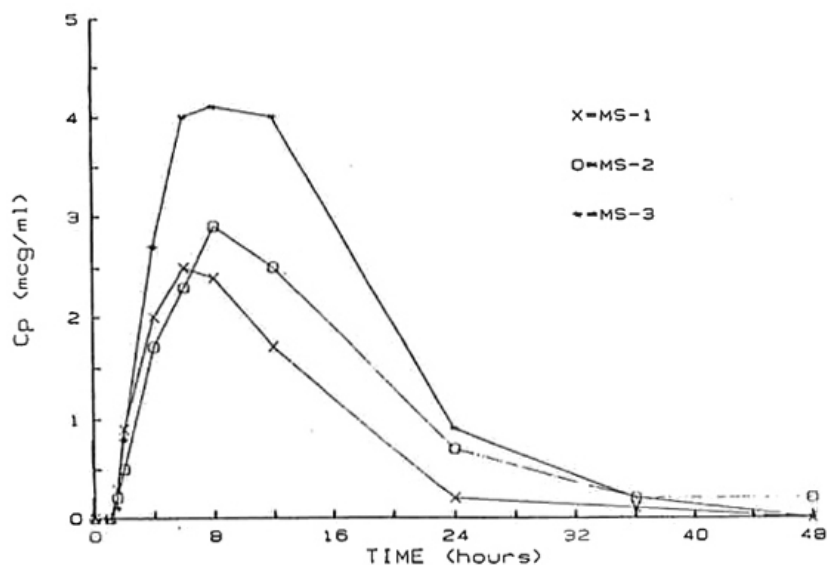


Figure 10: Mean Theophylline Plasma Levels vs. Time from Six Dogs

TABLE 7

**Pharmacokinetics of Theophylline from MS-3 Fasting and Non-Fasting in the Radiographically Imaged Dog**

Parameter	Fasting	Non-Fasting
AUCinf ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ )	69.2	33.84
F%	43.2	21.1
Tmax (hr)	6.0	8.0
Cmax ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	4.0	1.4
WN T-50 (hr)	4.3	5.7
WN T-80 (hr)	6.7	9.0
Stomach emptying of pellets:		
Start (hr)	2.5	3.6
Complete (hr)		
(Gastric Residence Time)	4.0	> 12
Stomach emptying of food:		
Half Empty (hr)	—	6.0
Complete (hr)	—	10.5

TABLE 8

**Mean Human Pharmacokinetics of Theophylline  
from the Three Formulations**

Parameter	MS-1	MS-2	MS-3
n	6	6	6
Dose (mg/kg)	10.4 (11)*	10.4 (11)	10.4 (11)
AUCinf (µg.hr/ml)	162 (30)	173 (34)	254 (15)
Cmax (µg/ml)	5.37 (38)	5.52 (39)	9.05 (15)
Tmax (hr)	11.2 (36)	15.0 (27)	16.7 (15)

\*CV in ( )

TABLE 9

**Statistical Analysis**

*(a) for Dog Study*

Parameter	p-value	Student-Newman-Keuls		
AUCinf	< 0.001	<u>MS-1</u>	<u>MS-2</u>	<u>MS-3</u>
Absolute Bioavailability	< 0.001	<u>MS-1</u>	<u>MS-2</u>	<u>MS-3</u>
Cmax	0.002	<u>MS-1</u>	<u>MS-2</u>	<u>MS-3</u>
Tmax	0.307	<u>MS-1</u>	<u>MS-3</u>	<u>MS-2</u>
Terminal Rate Constant	0.536	<u>MS-2</u>	<u>MS-1</u>	<u>MS-3</u>
WN T-50	0.021	<u>MS-1</u>	<u>MS-2</u>	<u>MS-3</u>
WN T-80	0.024	<u>MS-1</u>	<u>MS-2</u>	<u>MS-3</u>

Treatments are ranked from lowest to the highest. Underlined treatments are not significantly different.

*(b) for Human Study*

Parameter	p-value	Duncan Grouping		
AUCinf	0.0001	<u>MS-1</u>	<u>MS-2</u>	<u>MS-3</u>
Cmax	0.0001	<u>MS-1</u>	<u>MS-2</u>	<u>MS-3</u>
Tmax	0.0001	<u>MS-1</u>	<u>MS-3</u>	<u>MS-2</u>

Treatments are ranked from lowest to the highest. Underlined treatments are not significantly different.

The profens (2-arylpropionic acids) contain a chiral center and exhibit optical activity. These separable enantiomers have nearly the same chemical physical property.

- Drug:
- Ibuprofen
  - Flurbiprofen
  - Indoprofen
  - Naproxen
  - Carprofen
  - Fenoprofen

Jamali, et al.,<sup>11</sup> have shown the plasma level/time course of flurbiprofen in the rat. Following the administration of 10 mg/kg I.V. racemic dose, they established that the disposition kinetics were stereoselective with the 'R' enantiomer concentration being significantly less than the 'S' enantiomer (Figure 11).

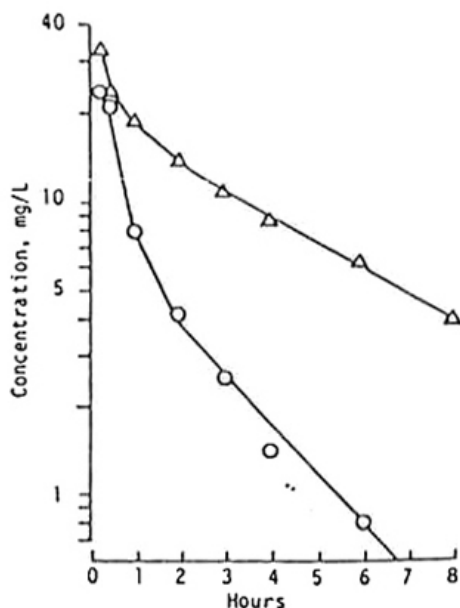


Figure 11. Plasma concentration-time courses of the flurbiprofen enantiomers in a rat following a 10-mg/kg iv racemic dose. Key: ( $\Delta$ ) S - enantiomer; (O) R - enantiomer.

In additional studies, they ruled out biliary recycling and established that following administration of the pure 'P' enantiomer, only some interconversion to the 'S' enantiomer occurred.



In human studies they also established stereo-selectivity, but found that the differences were not as extensive as they were in the rat.

While there were no differences in human  $T_{1/2}$  or in between the enantiomers, 5 out of six (6) subjects showed significantly higher "S" enantiomer levels (Figure 12).

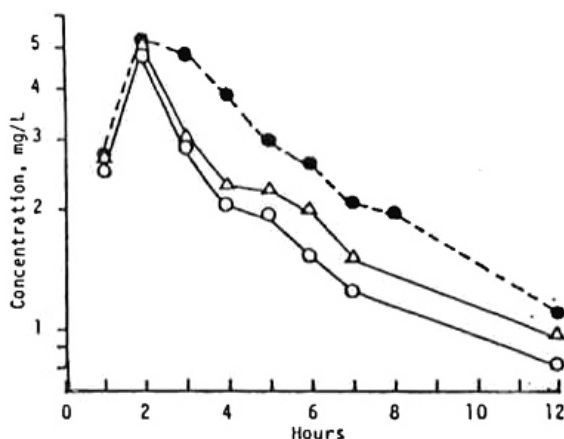


Figure 12. Plasma concentration-time courses of the flurbiprofen S- enantiomer ( $\Delta$ ) and R- enantiomer (O) in a healthy subject following oral administration of a 50-mg racemic dose and a 25-mg dose of the R- enantiomer ( $\bullet$ ).

Considerable differences exist between species in the rate of inversion which probably reflects the various competing metabolic and disposition processes (Table 10).

Hutt and Caldwell<sup>12</sup> point out that the half-life of inversion of benoxaprofen in the rat is  $2\frac{1}{2}$  hours versus 108 hours in humans.

Until now pharmacokinetic/metabolic studies of profens have not generally been helpful in explaining adverse reactions. Consideration of their stereo chemistry in ADME studies may provide some new light. Certainly, it would be an important consideration in bioavailability studies. On the other hand the extent to which it would be important in establishing the bioequivalence of two formulations in one species for use in another, has not been established. I suspect its importance is more likely to be a result of formulations than the vagaries of the gastro intestinal tract. Nevertheless, species differences should be a major consideration when investigating therapeutic agents with a chiral center.

The most important consideration for conducting bioequivalence studies in animals for the purpose of demonstrating the therapeutic equivalence of a new/different formulation which will be therapeutically substituted for the reference formulation, is the appropriateness of the animal model. Questions

have arisen from time to time concerning the use of an animal model for antineoplastic agents, where one would not want to dose normal volunteers. At one time the Agency, relying on its *general* knowledge on the use of beagle dogs in drug development studies, recommended their employment in bioequivalence studies for new formulations and for generic products. Conceptually, it was a good approach. Unfortunately, the results were anything but good. Of the studies performed, none were approved. The intersubject (i.e., dog) variation was so huge that a reasonable scientific decision on the equivalence of two formulations could not be made. Human studies on the other hand can easily meet FDA's requirements.

TABLE 10

## Species occurrence of the chiral inversion of profen NSAID's

Profen	Species	References
Ibuprofen	man, rat, mouse, guinea pig	3
Naproxen	Rat	3
Clidanac	Guinea pig, NOT rat, mouse	3
Benoxaprofen	Man, rat	3
Cicliprofen	Man, Rhesus monkey, rat, dog	3
2-(2-Isopropylindan-5-yl) propionic acid	Rat	3
Fenoprofen	Man, rabbit	15, 21
2-[3-(2-Chlorophenoxy) phenyl] propionic acid	Rat	18
Ketoprofen	Rabbit	19
Loxoprofen	Rat	20
2-Phenylpropionic acid	Rat, rabbit, NOT mouse	17, 31, 32
Thioxaprofene	Man, Rhesus monkey, dog, rat	22
Indoprofen	Rat, mouse, NOT man?	3, 10, 33
Tiaprofenic acid	NOT man	34

There is no simple answer to the question of the selection of an animal model for testing the bioequivalence of orally administered and differing formulations. Brodie has pointed out that the great difficulty in our drug development system is the vast species variation in the therapeutic or toxic effects of chemical substances. In the early days of drug metabolism, he warned that the projection of animal data directly to man should not be made on the assumption that the same dose of drug (in mg/kg) will attain the same concentration at drug receptors in man as in animals. Previously, large variations among species in their response to drugs were attributed to differences in the sensitivity at the receptor site. We now know that due to the large variations in metabolism in, and between species, the variations in

response are often due to differences in amount of unbound drug available at this site of action.

There have been calls for the approval of differing formulations of approved marketed products (innovator and generic) in unvalidated animal models. It is my own personal belief (looking at the data presented), that while we need to recognize the urgency of the moment in the area of antiviral and antineoplastic agents, we should move with caution - heeding Brodie's clarion advice.

Indeed, it may be easier to establish animal models for some drugs, e.g., unmetabolized drugs; those highly lipid insoluble agents which are mainly eliminated through the kidney, a process not really different one animal from another. While drugs not subject to metabolic transformation tend to have similar activities in different species, large differences in drug response are associated with those that undergo extensive metabolism, especially those of high lipophilicity. One also should be cognizant that the species in which the drug will be tested should have approximately the same GI physiology, diet (vegetarian/non vegetarian) first pass effect, etc.

Factors in Tables 11 and 12 should be carefully considered in determining the animal to be used for oral drug administration.

TABLE 11

---

**Drug considerations in both species:**

---

pKa  
 Solubility as a function of pH  
 Partitioning properties  
 Stereoisomerism  
 ADME including metabolic profile  
 Window/Site-specific absorption  
 First Pass  
 Absorption (Linearity, Non-linearity)

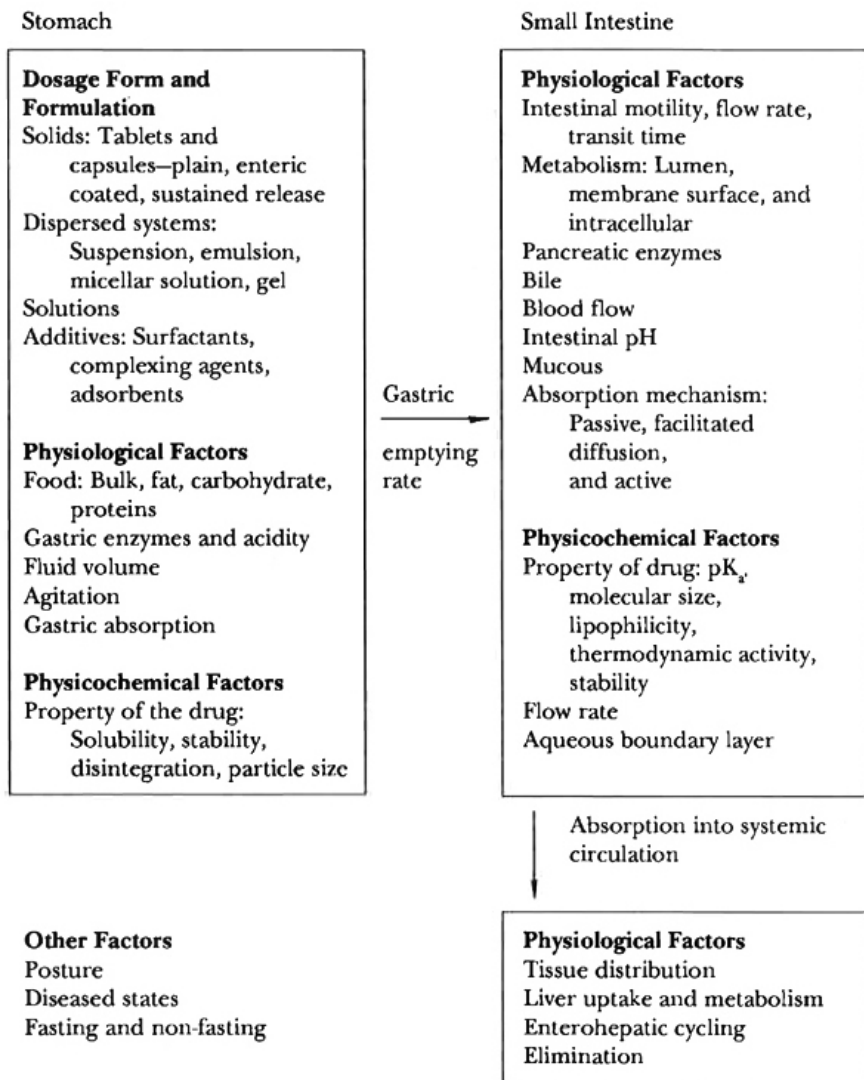
---

SKIN

Bioavailability and bioequivalence studies are required for percutaneous and transdermal formulations where in the therapeutic agent has a systemic effect. At present, a number of animals have been employed in the basic studies. At this time there is no general agreements as to the "best" or most predictive, model for skin penetration work. I suggest, however, 3 basic considerations:

TABLE 12

**Factors Affecting Rate and Extent of GI Absorption of Drugs<sup>5</sup>**



## CONSIDER

- Relationship of percutaneous absorption in different animals compared to that observed in man.
- Which, if any, of the animal models provides the closest representation of penetration in humans for the widest range of tested compounds?
- What new developments are taking place that warrant careful monitoring in the immediate future?

Bartek, et al.,<sup>13</sup> has shown data measuring the percent dose absorbed in 4 species (including man) using acetylcysteine, testosterone, cortisone, caffeine and butter yellow.

## Example of First Category in Figure 13

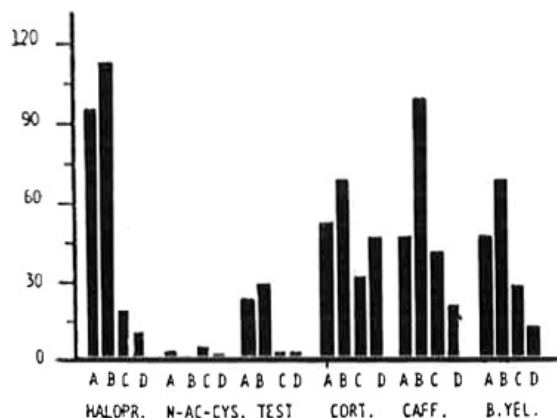


Figure 13. In vivo percutaneous absorption in various animals (A = rat, B = rabbit, C = pig) compared to that in man (D) for haloprog, N - acetylcysteine, testosterone, cortisone, caffeine, and butter yellow.

Obviously the rat and rabbit do not accurately reflect the human absorption. The pig reasonably approximates the absorption in humans. There is of course insufficient data to form firm conclusions.

Guy<sup>14</sup> reported on studies in the rhesus monkeys which have relatively non hairy skin and often resemble man (Table 13), for a number of different chemical compounds. Plots such as those in Figure 14 give strength to the appropriateness of the selection of the model.

TABLE 13

**Percutaneous Penetration of Hair Dyes in Rhesus Monkey & in Man\***

Chemical	Species	% Dose absorbed (± SD)	Urinary excretion half-life (hr)
2,4-Diaminoanisole	Man	0.02 ± 0.01	18
	Rhesus	0.03	20
Resorcinol	Man	0.08 ± 0.03	31
	Rhesus	0.18 ± 0.03	31
4-Amino-2-hydroxytoluene	Man	0.20 ± 0.10	24
p-Phenylenediamine	Man	0.19 ± 0.06	16
	Rhesus	0.18 ± 0.06	22
2-Nitro-p phenylenediamine	Man	0.14 ± 0.04	24
	Rhesus	0.55 ± 0.01	24
4-Amino-2-nitrophenol	Man	0.24 ± 0.08	10
HC Blue N° 1	Man	0.15 ± 0.12	18
	Rhesus	0.13 ± 0.03	40

\* The number of subjects was 2 or 3 for the monkey studies, 3 or 5 in man.

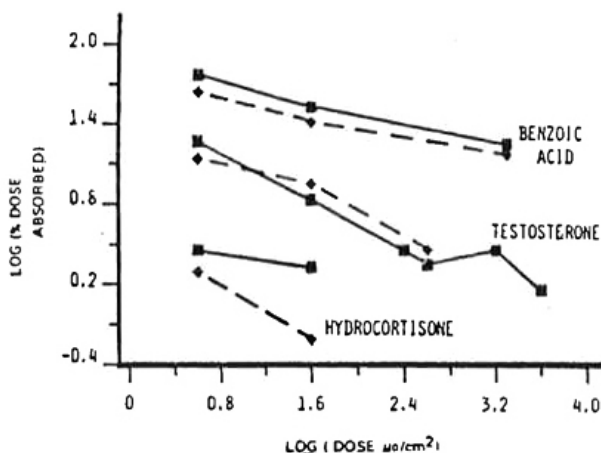


Figure 14. In-vivo Percutaneous Absorption of Hydrocortisone, Testosterone, and Benzoic Acid in Rhesus Monkeys (solid curves) & in Humans (dashed curves)

Human skin grafted on congenitally athymic (i.e. nude) mice and pig skin grafted nude mice, have provided interesting models for skin percutaneous studies (Figures 15 & 16).

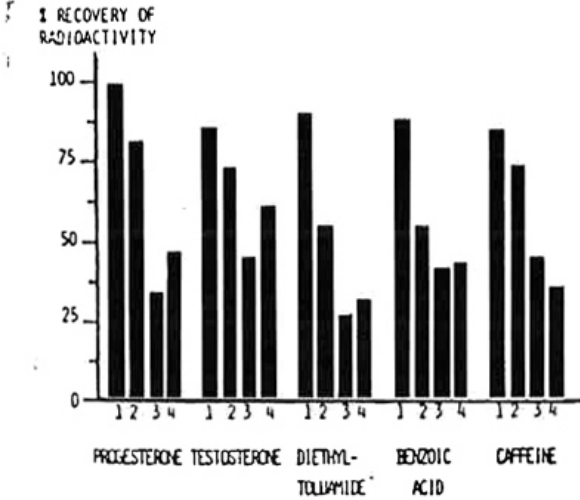


Figure 15

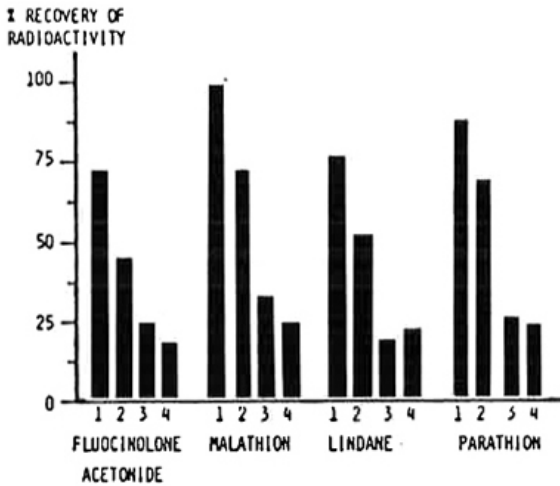


Figure 16

Absorption of nine chemicals following subcutaneous (1) and topical (2) administration to the nude mouse and topical application to the "man-mouse" (3) and "pig-mouse" (4).

This "man-mouse" and pig-mouse gave very similar values. Nevertheless when compared to percutaneous penetration in man, the "man-mouse" model was less strong than the "pig-mouse" model (Figures 17 & 18).

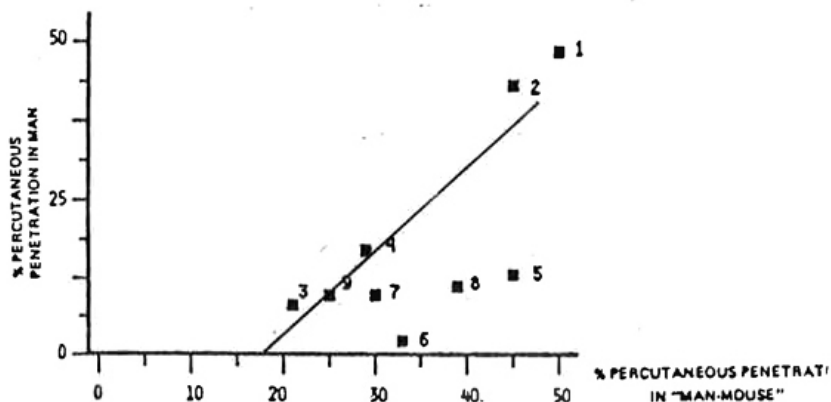


Figure 17. Percutaneous penetration in man compared to that in the human - skin - grafted nude mouse ("man - mouse") for caffeine (1), benzoic acid (2), malathion (3), N, N - diethyl - m - toluamide (4), testosterone (5), fluocinolone acetonide (6), parathion (7), progesterone (8), and lindane (9).

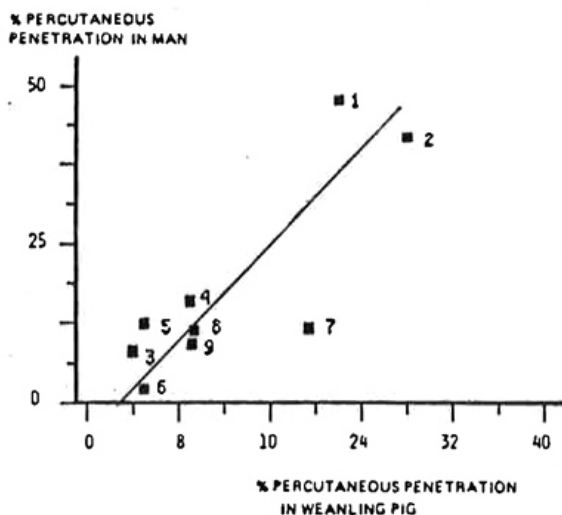


Figure 18. Percutaneous penetration in man compared to that in the weanling pig for caffeine (1), benzoic acid (2), malathion (3), N, N - diethyl - m - toluamide (4), testosterone (5), fluocinolone acetonide (6), parathion (7), progesterone (8), and lindane (9).



Several conclusions can be drawn from these studies:

#### CONCLUSIONS

1. Small "hairy" animals probably do not provide useful in vivo models for the evaluation of percutaneous absorption in man.
2. The rhesus monkey is reasonably well-validated and predictive. But? expense and? availability. The weanling pig is attracting growing attention.
3. Innovative skin grafting procedures may offer unique advantages and capabilities in the future.

#### EYE

Bioequivalence studies on the eye present many obvious problems. While the rabbit is the animal most often used in drug development, because it only infrequently blinks, that very fact makes it an unlikely candidate for bioequivalence studies.

TABLE 14

#### Eye

	Rabbit	Human
Tear Volumes	7.0 $\mu$ l	7.5 $\mu$ l
Tear Turnover Rate	1.2 $\mu$ l/min	0.53 $\mu$ l/min
Tear protein content	0.7%	0.5%
Blinking frequency	q 15 min	q 5 sec
Solution drainage	1.45/min	0.55/min
Membrane	absent	present

TABLE 15

#### Aqueous Humor

	Rabbit	Human
Volume	300 $\mu$ l	300 $\mu$ l
Turnover rate	0.01 - 0.02 /min	0.01 - 0.02/min
Protein Concentration	30.4 mg%	55.4 mg%

In the eye the corneal epithelium is the principle barrier. Drug absorption in the eye is a function primarily related to tearing. Often a 5  $\mu$ l drop of medication is superior to a 40  $\mu$ l drop (same concentration) because of tearing. Additionally, all medication is removed with a single blink. The human with about 12 blinks a minute removes drug quickly, while rabbit with a blink rate of 4 per hour does not. It is known that corneal penetration is closely related to the partition coefficient, but the transcleral route and ciliary body functions in drug absorption are not clearly defined.

Bioequivalence studies have been conducted using up to 600 rabbit eyes, samples being taken serially, and the results averaged. But the applicability of such data to humans has not been established. Also parallel studies have been conducted in rabbits, where in one formulation is placed in the left eye the other formulation is placed in the right eye. Parallel microliter samples are sequentially withdrawn and analyzed. This however, is not a viable approach, because the moment one penetrates the eye, protein synthesis is triggered. Interestingly enough, protein synthesis is triggered not only in the penetrated eye, but often in the other (unpenetrated) eye also. Much additional investigation is needed to develop an appropriate model for bioequivalency studies in the eye<sup>15</sup>.

#### Footnotes

1. P.L. DEDRICH and K.B. BISCHOFF, *Fed. Proc.* 39: 54: 1980.
2. S.A. KAPLAN and M.L. JACK, *In vitro, in situ and in vivo models in bioavailability assessment*. In: "Principles and Perspectives in Drug Bioavailability", J. Blanchard, R. J. Sawchuk, and B. B. Brodie, Eds., S. Karger, Basel Switzerland, 1979, pp. 156-191.
3. W. CROUTHAMEL and I. BEKERSKY, pp. 107-124. *Animal Models for Oral Drug Delivery in Man: In Situ and In Vivo approaches*, pp. 149-162, Published by American Pharmaceutical Association, Academy of Pharmaceutical Sciences, 2215 Constitution Avenue, N. W., Washington D. C. 20037.
4. R. D. SMYTH, K. A. DANDEKAR, F. H. LEE, A. F. DELONG and A. POLK, *ibid.* pp. 125-148.
5. F. H. NORMAN HO, JUNG Y. PARK, PHILIP F. NI, and WILLIAM I. HIGUCHI, *ibid.* pp. 27-106.
6. GERALD K. SHIU,<sup>1,2</sup> ARLEN O. SAGER<sup>3</sup>, RAJA B. VELAGAPUDI<sup>4</sup>, VADLAMANI K. PRASAD<sup>5</sup> and JEROME P. SKELLY<sup>4</sup>. *Pharmaceutical Research*, Vol. 5, N° 1, pp. 48-52, 1988.
7. HENDELES, L., WEINBERGER, M., MELVITZ, G., HILL, M. and VAUGH, L. (1985), *Chest* 87, 758-765.
8. C. J. BETLACH, B.C. MCKIERNAN, C.H.H SIAO, M.P. ROY, A.L. GOLUB and M.A. GONZALEZ, *APIIA abstract* p. 132, p. 92, March 16-20, 1986.
9. J. CALDWELL, S.M. WINTER, and A.J. HIETT, *Xenobiotica*, in Press.
10. J. CALDWELL, A.J. HUTT, and S.F. GIGLEUX. *Biochemical Pharmacology*, 37: 105-114; 1988.
11. F. JAMALI, B.W. BERRY, M.R. TEHRANIE, A.S. RUSSEL, *J. Pharm. Sci* 77: 666-669; 1988.
12. A.J. HUTT and J. CALDWELL, *J. Pharm. Pharmacol* 35: 693-704, 1983.
13. M.J. BARTEK, J.A. LABUDDE and H.I. MAIBACK, *J. Investigative Dermatology*, 58: 114-124, 1972.
14. R. GUY, *Transdermal Course, Sept.-Oct. 1988*, Center for Professional Advancement, New Jersey, 1988.
15. WORKSHOP: *Targeted Drug Delivery Systems, Part II, Ocular Drug Bioavailability*, AAPS 2nd Nat'l Meeting, June 5, 6, 1987. Boston, Mass.

# COMPUTER SIMULATIONS OF MODELS IN PHARMACOKINETICS APPLICATION OF THE CONSAM PROGRAM

*Gene Barnett\**

## INTRODUCTION

Pharmacokinetic analysis of drugs can ultimately provide improved chemotherapeutics in treatment of disease. Simulation of pharmacokinetic models can also provide useful insights into the manner by which the body handles drugs. The same, or very similar, mathematical techniques can be applied to the analysis of the time course of drug-effects for many types of drug response. Finally, the relationship between the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs can provide greatly improved insight as to mechanisms of drug action.

Typical methods of pharmacokinetic analysis of drug levels in biological fluids provide parameters to describe such quantities as the half-life, clearance and volume of distribution. The practical utility of these parameters in drug therapy is obviously well accepted as can be seen in textbooks or clinical journals related to medical treatment. The methods of calculating the pharmacokinetic parameters have been characterized by both model-dependent and model-independent models.

To perform more quantitative pharmacokinetic analysis or to carry out model simulations a number of computer programs are available. The ones to be considered in this presentation are the SAAM and CONSAM programs. While there are many programs available to perform data analysis and model simulations, they differ only in small ways since, in the final analysis, a kinetic process must be described by a series of differential equations. At the level of applying a computer program to biological problems, it is desirable to have the flexibility to be able to reproduce within the computer the precise experimental protocol that is to be analyzed. Of course it is also desirable to have a program that is easy to use, economical to obtain and maintain, and one that runs on the type of computer that is available.

This paper will present some details of the programs SAAM and CONSAM and how one may obtain copies of them. Then examples will be

\* Division of Cardio-Renal Drug Products U.S. Food and Drug Administration Rockville, Maryland 20857, USA and Advanced Scientific Computer Laboratory, PRI National Cancer Institute, FCRF, Frederick, MD 21701, USA

discussed to cover model development, for simple and complex situations, and data analysis. It will also become apparent that these programs offer the investigator an opportunity to perform analysis at a level of quantitation and sophistication which provides additional insight and understanding of the basic biomedical processes involved in what is usually known as pharmacokinetics.

#### THE SAAM AND CONSAM COMPUTER PROGRAMS

The SAAM program is the product of approximately 25 years of research, and development by the late Dr. Mones Berman and many coworkers at the National Cancer Institute of the National Institutes of Health in Bethesda, Maryland USA. SAAM, which stands for Simulation, Analysis, And Modeling, is available in a form for running batch jobs. CONSAM (Conversational SAAM) is a version of the program which allows the investigator to sit a terminal and interact with the program in real-time. The code is written in FORTRAN 77 compatible language and contains approximately 38,000 lines of instruction. The programs can be used with equal ease to perform compartmental analysis or, in the manner more familiar in traditional pharmacokinetics work (see e.g. Gibaldi and Perrier), to fit or simulate data with functions expressed as sums of exponential functions. The program is currently in use at more than 1000 centers throughout the world and copies are available upon request at no cost. The programs were originally developed to study biological "systems" and thus have features that have not usually been applied to drug disposition problems. To understand some of the philosophy behind the development of these computer programs, it is best to quote from the users manuals (SAAM 1978, CONSAM 1983).

"SAAM is a digital computer program developed for the analysis of data in terms of models. It permits simulation and data fitting, and contains various techniques encountered in model building.

"Although developed primarily for biological systems and more specifically for kinetic models, the program is of general utility. It differs from other simulation and data fitting programs in that its "language" is geared to the biomedical "system" investigator, and its elements and computational procedures are counterparts of conceptualizations and experimental methodologies employed by the investigator.

"SAAM is designed as a tool for the study and testing of mathematical models. Any set of mathematical equations (differential, integral or algebraic) or functions may serve as a model provided an analytical or numerical procedure exists for its solution. A library of model types is incorporated within the program for routine use. The library is open ended and new model types may be added. The program uses a common data input format

for all model types. This is made possible through the use of a single set of computational parameters and variables in the program.

"CONSAM (short for Conversational SAAM) is an interactive version of the SAAM modeling program. CONSAM allows the user, working at an interactive terminal, to create, test, revise and develop mathematical models for simulation and data fitting".

Support for further development and distribution of SAAM and CONSAM is being provided by the National Institutes of Health. Information and copies of the programs can be obtained at the following address:

Dr. Loren Zech  
Laboratory of Mathematical Biology  
National Cancer Institute  
NIH Bldg 10, Rm 4B56  
Bethesda, MD 20892, USA.

The programs are currently running on many computers as result of earlier work. Current distribution of the programs are for versions that run on the VAX mainframe and the ATT UNIX-PC desktop machines. Development is actively ongoing thus versions of the programs will be available for other machines in the near future. The graphics capability of CONSAM is currently compatible with nongraphics terminals, Tektronix 4010 series and 4020 series graphics terminals, the Zeta plotter, and the GKS based versions for the VAX and the UNIX-PC machines. The present FORTRAN required format for entering information is cumbersome and work is ongoing for development of a "user friendly front end". The programs are available, in executable form only, on tape for the VAX and floppy disks for the UNIX-PC. Manuals for both SAAM and CONSAM are also available. This service is provided at no cost to the user.

#### THE PROBLEM DECK

The SAAM or CONSAM resides in the computer as a compiled program ready for execution and is essentially invisible to the user. To communicate with the program it is necessary to prepare a "deck" of information. The problem deck consists of sufficient information to define the problem, provide any data to be analyzed, and arrange the form for presenting the results of any analysis or simulation. The deck is a program subroutine and is written in FORTRAN. It is designed to allow the user to extract maximum information with minimal requirements in mathematics.

There are several sections to a deck. The first required executable instruction must be "A SAAMxy" to define which version of SAAM or CONSAM is to be used. Then there are sections "H PAR" to define any parameters used in the problem to define a model or give initial conditions of the experiment, "H DAT" to introduce the data to be analyzed and to

setup the form for the output of results, "H PCC" to permit change in parameter values during the time course of a protocol. H PAR is also the place to define any type of functions that are to be used in curve fitting or in calculation of various pharmacokinetic quantities. H DAT also provides the option for statistical weighting of experimental data. There are many other sections available that can be used in setting up a deck that provide considerable flexibility in duplicating in the computer the experimental protocol that was carried out in the clinic. Once the deck is setup, the SAAM or CONSAM program reads the information and makes decisions as to the type of numerical and statistical procedures to be used in the calculations and simulations.

#### EXAMPLES OF PROBLEM DECKS

It is best to view several examples to clarify the structure of a deck. Several rules from FORTRAN must be followed in preparing a deck. The SAAM program reads only uppercase (capital) letters in the current versions. The number of columns on a "card" or line of instruction must be considered in format limitations on entering information. A letter C in column 1 signifies the line as a Comment Card which allows the user to make notes but it is not "seen" by SAAM. The micro rate constants are defined within SAAM as  $L(i, j)$  for transfer of matter from compartment "j" to compartment "i" which is the opposite order of the subscripts usually seen in pharmacokinetic textbooks. The dose is introduced as  $IC(r)$  which is the initial conditions for the compartment "r" where the dose is administered. The first example is setup in terms of compartments to simulate data for a 1-compartment model with intravenous drug administration. Example 2 is a 2-compartment model where the parameters are fit to experimental data. Example 3 is a variation of the first example with oral drug administration and nonlinear elimination via a Michaelis-Menten function. Example 4 shows the procedure to introduce a user supplied function and parameters are fit to experimental data.

##### *Example 1: 1-Compartment IV Model*

This deck sets up a simulation for a 1-compartment (or 1-exponential function) with intravenous bolus administration. The elimination rate constant for elimination from compartment 1 is  $L(0,1)$  and has the value 0.05. The initial condition for compartment 1 is  $IC(1)$  and has the value 10. The variable  $P(1)$  has the value 1.5. The amount of drug in compartment 1 is described by the implicit function  $F(1)$  while the concentration is described by the defined function  $G(1)$ . The information is stored in program component 03 for the concentration  $G(1)$ . The results are then simulated at time intervals of 0.7 for 20 such intervals. The symbol C in column 1 denotes a nonexecutable comment card. SAAM performs all calculations in terms of

AMOUNTs of drug in terms of the implicit function F. The functions G can be written for any purpose such as for G(5) which calculates the elimination half-life.

```

CCC DECK FOR 1-COMPARTMEN IV SIMULATION CCCCCCCCCCCCCCCC
C 345678 1 2345678 2 2345678 3 2345678 4 2345678 5 2345678 6
A SAAM29
H PAR
      L (0,1)          0.50
      IC(1)            10.
      P(1)             1.5
XG(1) = F(1)/P(1)
XG(5) = 0.693/L(0,1)
H DAT
103G (1)
                                0.0
2                                0.7
CCCCCCCCCCCCCCCC THE END CCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCC

```

An example for a 2-compartment model is the following:

*Example 2: 2-Compartment IV Model*

Simply by introducing two additional rate constants to describe the transfer of drug between the central compartment (1) and the peripheral compartment (2) one transforms the simple 1-compartment model into a 2-compartment model. In this example experimental data is introduced for analysis with the model. In order for SAAM to vary the parameters in the least squares fitting of the model to the data it is necessary to provide upper and lower limits for the parameters. The experimental data may be weighted in various ways and in this example each point is weighted with a fractional standard deviation of 0.05 (5%) of its own value. With this deck the user has defined the model and the data to be analyzed. By the simple instructions "SOLV" (to solve the differential equations) and "ITER" (to vary the parameters iteratively to get the least squares fit) the least squares procedure is applied to minimize the sum of squares difference between the calculated and experimental concentration data. The final best estimated values of the parameters and their estimated standard errors are obtained together with considerable statistical information on the quality of the analysis.

*Example 3: 1-Compartment PO Model with Nonlinear Elimination*

To alter the 1-compartment IV deck to simulate data for oral administration is a simple task as seen in the following example. A

compartment 7 is introduced with rate constant L (1,7) for drug transfer from the absorbing compartment 7 (gut, intestine, etc.) into the central compartment. The initial condition is also changed as drug is administered into the absorbing compartment, i.e. IC (7). We have also altered this example to allow for nonlinear elimination of drug from the central compartment and the rate constant L (0,1) is now multiplied (the symbol "\*" in FORTRAN) by the function G (9). When the parameter P (9) = 0 elimination is linear, otherwise it is dependent on the concentration of drug G(1) in the eliminating central compartment.

## CCC DECK FOR 2-COMPARTMENT DATA ANALYSIS W COMPARTMENTS CC

C 345678 1 2345678 2 2345678 3 2345678 4 2345678 5 2345678 6

A SAAM29

H PAR

CCC	INITIAL	LOWER	UPPER VALUES
L (0,1)	0.62	0.0	1.0E+04
L (2,1)	0.1	0.0	124.
L (1,2)	1.1	0.0	75.
IC (1)	15.		
P (1)	3.5	0.1	100

XG (1) = F (1)/P (1)

XG (5) = 0.693/L (0,1)

H DAT

103G (1) FSD = 0.05

CCC	TIME	C (T)	WT
	0.165	65.03	
	0.5	28.69	
	1.0	10.04	
	1.5	4.93	
	3.0	2.29	
	5.0	1.36	
	7.5	0.71	
	10.0	0.38	

CCCCCCCCCCCCCCCC THE END CCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCC



CCC DECK FOR 1-COMPARTMENT PO SIMULATION W NONLINEAR CCCC

C 345678 1 2345678 2 2345678 3 2345678 4 2345678 5 2345678 6

A SAAM29

H PAR

L (0,1)	0.50		*G (9)
L (1,7)	1.8		
IC (7)	10.		
P (1)	1.5		
P (9)	0.01		

XG (1) = F (1)/P (1)

XG (9) = 1.0/(1.0 + P (9) \* G (1) )

XG (5) = 0.693/L (0,1)

H DAT

103G (1)	0.0		
2	0.7	20	

CCCCCCCCCCCCCCCC THE END CCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCC

*Example 4: Biexponential Function Fit to Data*

A final simple example shows the experimental data set of the above example fitted to an explicit function introduced by the user. The biexponential is written into the deck in terms of the parameters P (1), P (2), P (3), P (4) which are identified with the usual pharmacokinetic constants A, alpha, B, beta seen in the textbooks. Here one starts with good estimates and then used the instructions "DECK" to pass the information to the SAAM program, "SOLV" to solve the equations, "ITER" to vary the values of the parameters to find the best fit of the function to the data.

CCC DECK FOR 2-COMPARTMENT DATA ANALYSIS W FUNCTION CCCCCC

C 345678 1 2345678 2 2345678 3 2345678 4 2345678 5 2345678 6

A SAAM29

H PAR

CCC	INITIAL	LOWER	UPPER	PARAMETER VALUES
-----	---------	-------	-------	------------------

P (1)	90.	-1.0E+04	1.0E+04	
-------	-----	----------	---------	--

P (2)	2.6	0.0	1.0E+04	
-------	-----	-----	---------	--

P (3)	6.0	-1.0E+04	1.0E+04	
-------	-----	----------	---------	--

P (4)	0.4	0.0	1.0E+04	
-------	-----	-----	---------	--

XG (1) = P (1) \* EXP (-P (2) \* T) + P (3) \* EXP (-P (4) \* T)

CCC G (2) is T1/2 (alpha)                      G (4) is T1/2 (beta)

XG (2) = 0.693/P (2)

XG (4) = 0.693/P (4)

H DAT

103G (1)			FSD = 0.05
----------	--	--	------------

CCC	TIME	C (T)	WT
-----	------	-------	----

	0.165	65.03	
--	-------	-------	--

	0.5	28.69	
--	-----	-------	--

	1.0	10.04	
--	-----	-------	--

	1.5	4.93	
--	-----	------	--

	3.0	2.29	
--	-----	------	--

	5.0	1.36	
--	-----	------	--

	7.5	0.71	
--	-----	------	--

	10.0	0.38	
--	------	------	--

CCCCCCCCCCCCCCCC THE END CCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCC

CONCLUSIONS

It is also a straightforward task to alter these examples and simulate or analyze data for many other situations such as: (i) Introduce multiple dosing and also account for a missed dose or doses of different sizes; (ii) IV infusions with several changes of rate during the experiment; (iii) Consider simultaneously IV, PO, infusion and multiple dose data for a single subject where the same model is used for the drug and only the routes of administration are different; (iv) Analyze simultaneously many subjects that received the same drug, perhaps with slight protocol differences; (v) Consider simultaneously data from plasma, urine, saliva and drug effects; (vi) Nonlinear processes such as Michaelis-Menton elimination, saturable first-pass metabolism, tissue binding, etc.

The inherent flexibility of these programs are such that the SAAM and CONSAM programs offer great possibilities both in data analysis and model

simulation. The final result of using this versatile research tool should allow for better study design of experimental protocol which will yield more quantitative information of the pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical drug studies as well as improved insight as to the mechanism (s) of drug action.

### References

- SAAM MANUAL, *CONSAM User's Guide*, and *PC Version of CONSAM Manual*.  
MONES BERMAN and MARJORY WEISS. *SAAM Manual (Simulation, Analysis and Modeling)*.  
M. BERMAN, W. BELTZ, P. GREIF, R. CHABAY and R. BOSTON. *CONSAM User's Guide*.  
L. ZECH and P. GREIF. *PC Version of CONSAM User's Guide*.  
There is a long list of references on both theory and applications in Reference section XI of the SAAM Manual.  
R. BOSTON, P. GREIF and M. BERMAN. *Conversational SAAM - an interactive program for kinetic analysis of biological systems*. *Computer Programs in Biomedicine* 13, 111-119 (1981).  
D. FOSTER and R. BOSTON. *The use of computers in compartmental analysis: the SAAM and CONSAM programs*. In: Ed. J. Robertson, "Compartmental Distribution of Radiotracers" (CRC Press, Cleveland, Ohio), 1983.  
M. GIBALDI and D. PERRIER, *Pharmacokinetics* (Marcel Dekker, Inc. New York) Second edition 1982.

# LOS APARATOS DE ESTUDIOS DE VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN DE FÁRMACOS DESDE FORMAS NO ORALES

*Jean-Marc Aiache\**

## INTRODUCCIÓN

La utilización de nuevas moléculas de origen biotecnológico necesita a la vez nuevas vías de administración, pues dichas sustancias son generalmente alteradas en el tracto gastrointestinal, y la elaboración de nuevas formas galénicas especialmente adaptadas a estas nuevas vías de administración. Así, es muy importante poder no sólo desarrollarlas sino también controlarlas y evaluar sus performances "in vitro" antes de estudiarlas "in vivo" y asegurar su control de fabricación y, al mismo tiempo, disminuir el desarrollo de los ensayos "in vivo" muy caros y largos.

En la actualidad, las vías de administración más utilizadas para administrar estos fármacos de origen biotecnológico son las vías perlingual, rectal y cutánea. Se emplea también la vía nasal, pero no será estudiada aquí.

## VÍA PERLINGUAL

La vía perlingual corresponde a la administración de fármacos en la mucosa de la cavidad situada debajo de la lengua. Es una vía muy interesante, pues la membrana de esta cavidad es muy permeable. Así, los principios activos pueden alcanzar directamente la circulación sanguínea sin pasar por el tracto gastrointestinal, lo que evita su degradación.

Las formas galénicas administradas por dicha vía son como se llaman en francés "les glosettes" que son pequeños comprimidos para deshacer debajo de la lengua. Se utilizan también formas bioadhesivas que están constituidas por pequeñas matrices puestas en la boca, sea entre la encía y el labio, sea debajo de la lengua.

La liberación del fármaco se realiza después de la humectación de la forma por difusión del fármaco en solución dentro y a través de esta forma.

Los aparatos que permiten estudiar la liberación del fármaco deben tener en cuenta este imperativo. Varios dispositivos fueron propuestos pero sólo uno se destaca y es interesante. Se trata de la célula de resorción, un modelo original de tipo dinámico. Consta de un soporte superior cilíndrico hueco unido a una parte cilíndrica maciza por un paso de rosca. Dichas dos partes delimitan una cámara de difusión de 10 mm de altura y 10 cm<sup>2</sup> de

\* Facultad de Farmacia. Universidad de Clermont Ferrand. (Francia).

superficie, en la que se fija la membrana mediante una junta. Esta cámara y el exterior comunican gracias a dos conductos, lo que permite la circulación del baño de difusión (figura 1).

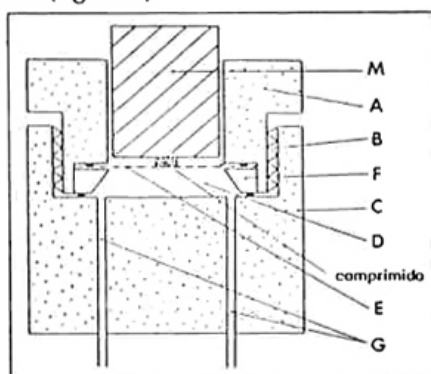


Figura 1. Celda de resorción (44 mm de altura por 80 mm de diámetro). A: soporte cilíndrico hueco. B: paso de rosca. C: parte cilíndrica maciza. D: cámara de difusión. E: membrana. F: junta. G: conductos. M: carga cilíndrica.

### VÍA RECTAL

La vía rectal que se conoce bien desde hace mucho tiempo está presentando de nuevo un gran interés desde que se ha podido demostrar que por dicha vía el principio activo no era totalmente destruido por el hígado.

Las formas galénicas más utilizadas son principalmente los supositorios. Sin embargo, más y más, para permitir la obtención de formas que contengan excipientes de consistencia más líquida que los supositorios, se utilizan también cápsulas rectales. Se emplean a veces espumas rectales. En efecto, tienen la ventaja de ser bien toleradas y de recubrir la totalidad de la mucosa con una película, lo que permite la liberación total del fármaco. Desde hace poco tiempo se utilizan también dispositivos bioadhesivos.

La liberación del fármaco se realiza como está ilustrado en la figura 2 (casi lo mismo ocurre con los excipientes hidrófilos o hidrófobos):



Figura 2. Cinética de liberación del fármaco

Cuando se trata de cápsulas rectales, la liberación se realiza después de la disolución de la pared de la cápsula, de la extensión del excipiente y de la migración del fármaco (que puede encontrarse en suspensión o en solución en el excipiente) hasta la mucosa rectal.

Los aparatos utilizados para la determinación de la liberación del fármaco tienen en cuenta dichas etapas.

## I. ENSAYOS PRELIMINARES

Antes del estudio de liberación del principio activo

### 1) *Fusión y disgregación del supositorio*

#### a) Fusión

Los aparatos que permiten determinar la fusión de los supositorios son muy clásicos ya que comprenden los aparatos de punto de fusión automáticos o dispositivos con tubos y particularmente tubos capilares.

#### b) Tiempo de disgregación

El tiempo de disgregación puede determinarse según el modelo de MUNZEL publicado en las Farmacopeas francesa y europea, pero no es un método correcto ya que se obtienen resultados inconstantes.

### 2) *Tiempo de licuefacción*

El tiempo de licuefacción puede ser determinado mediante la técnica propuesta por SETNIKAR y FANTELLI (1). El aparato preconizado está constituido por un tubo dentro del cual se introduce una bolsa de celofán. El agua circula a 37°C en el tubo y ejerce sobre la bolsa que contiene el supositorio una presión comparable a la que reina en el recto.

El tiempo de licuefacción se obtiene cuando las paredes de la bolsa de celofán se vuelven a juntar en el sitio donde estaba inicialmente el supositorio.

Se han descrito otros varios aparatos para poner de manifiesto otros fenómenos que el de la licuefacción. Así, conviene citar la técnica de KROWCZYNSKI (2). El aparato está dotado de un tubo de vidrio cuya base ha sido estrechada para permitir recoger sólo una pequeña cantidad de agua destilada, y su extremidad inferior está cerrada por un tapón. El supositorio introducido en este tubo está sometido a la presión de una barra de vidrio de peso variable que simula la presión del recto. Se mantiene este dispositivo a una temperatura de 37°C.

Los tiempos límites requeridos dependen de la naturaleza del excipiente. Este tiempo debe ser inferior a 15 minutos cuando se trata de un excipiente liposoluble y a 60 minutos cuando se trata de un excipiente hidrosoluble.

Este aparato puede ser automatizado.

### 3) *Liberación-disolución*

Se considera la "liberación-disolución" simultáneamente mediante la determinación del tamaño de las partículas del principio activo, del coeficiente de partición del fármaco entre las fases grasas y acuosas, de la viscosidad de los excipientes y, sobre todo, de la capacidad de extensión del fármaco.

CZETSCH-LINDENWALD (3) mide la capacidad de extensión a 40°C de los excipientes depositados sobre una hoja de papel de filtro impregnada de goma arábica, de glicerina y de agua (10/10 c.s.p. 100) mientras que VILLEMEY (4) realiza esta medida depositando el excipiente a 37°C sobre un vidrio de reloj de dimensiones definidas. Se evalúa el área de extensión del supositorio después del mantenimiento, durante 15 minutos, del vidrio de reloj a una temperatura de 37°C.

## II. EVALUACIÓN DE LA CINÉTICA DE LIBERACIÓN--DISOLUCIÓN DEL FÁRMACO

El ensayo de liberación "in vitro" permite evaluar la afinidad del fármaco por el excipiente y el medio de disolución.

Aunque existen numerosos modelos experimentales es posible clasificarlos en dos grupos: los métodos con o sin membranas, divididos en tres subgrupos, teniendo en cuenta las técnicas sin agitación, con agitación y con o sin circulación del medio de disolución.

### 1) *Métodos sin membrana*

El supositorio puede ponerse directamente en contacto con el medio de disolución en el que difunde el fármaco o encontrarse aislado o, aun, puesto en una celda de disolución en la que circula el medio en continuo.

#### a) *Métodos sin agitación*

Se deposita el supositorio, cortado en discos, sobre un medio de gelosa mantenido a 37°C, en el que difunde el fármaco. La visualización de la reacción del trazador puede obtenerse por colorimetría o por una técnica biológica.

#### b) *Métodos con agitación del medio de disolución*

\* Supositorios puestos en contacto directo con el medio de disolución

Los primeros estudios de liberación "in vitro" del fármaco a partir de supositorios fueron realizados en 1953 por GROSS y BECKER (5) con supositorios que contenían una sustancia coloreada hidrosoluble.

En el método de SCHOONEN (6), el supositorio es mantenido al fondo del vaso de disolución, debajo de una placa de vidrio con objeto, por una parte,

de mantener el excipiente lipídico al fondo, y por otra, de tener en cuenta la fusión y la extensión del supositorio durante el estudio de la cinética de liberación del fármaco.

\* Supositorios separados del medio de disolución

El método más sencillo es el propuesto por PETERSON y GUIDA (7). Consiste en aislar el supositorio del medio con un papel de filtro.

Otras técnicas fueron descritas, pero sólo citaremos las de CROMMELIN y DE BLAËY (8) o de COX y BREIMER (9) que introducen el supositorio en un tubo antes de sumergirlo en el medio receptor con objeto de impedir la dispersión de los excipientes grasos en el medio de disolución.

Deben señalarse también otros métodos que fueron desarrollados a partir de la canasta rotativa de la Farmacopea Americana, XX edición. Sin embargo, las finas mallas de la canasta se encuentran rápidamente obturadas por los excipientes grasos y la rotación de la canasta no permite una homogeneización correcta del medio de disolución. Esta técnica fue modificada por PALMIERI (10) y CASAHOURSAT (11).

Por su parte, LASSERRE (12) utiliza un vaso de fondo hemisférico que evita las turbulencias y en el fondo del cual se encuentra fijado un eje vertical acoplado con un dispositivo de transmisión que indica el fin de licuefacción o de la dispersión del supositorio, y está provisto de un timbre.

La celda en forma de dedo de guante, colocada sobre el eje vertical y destinada a recibir el supositorio, no está sometida a ninguna agitación. Esta se realiza por un agitador de palas.

c) *Métodos con circulación del medio de disolución*

Los métodos con circulación del medio de disolución o de flujo continuo tienen como principio hacer pasar, sobre el supositorio durante toda la duración del ensayo y a una velocidad determinada, el líquido de disolución.

La celda de LANGENBUCHER es el aparato ideal (13). Está dividida en tres partes transparentes que se ajustan. La parte inferior tiene dos compartimentos verticales uno al lado de otro y unidos por su parte superior. Una vez introducido en el primer compartimento, el supositorio está sometido a un flujo ascendente que va a llenar dicho primer compartimento, luego el segundo. La parte central está dotada de una cavidad convexa destinada a recoger los excipientes grasos fundidos, que son más ligeros que el medio de disolución acuoso. Además, esta parte comprende una rejilla metálica que permite una filtración somera del medio. En la parte superior se encuentra un papel de filtro o fibras de vidrio. En el segundo compartimento es posible introducir una especie de pequeño "paraguas" metálico para recoger las partículas más gruesas que proceden de los supositorios, eso para impedir los fenómenos de obturación (figuras 3, 4, 5).



Esta celda permite obtener muy buenas correlaciones entre la liberación y la absorción "in vivo" y la velocidad de liberación "in vitro". Por ejemplo, con supositorios de indometacina conteniendo ya excipientes lipófilos, ya hidrófilos y empleando la técnica de simulación descrita previamente, es posible obtener una curva de niveles plasmáticos idéntica a la obtenida "in vivo" a partir de los datos de liberación "in vitro" (14).

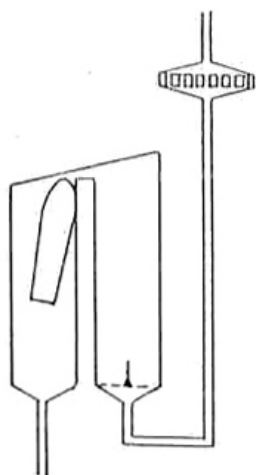


Figura 3. Principio de la celda de flujo continuo para supositorios

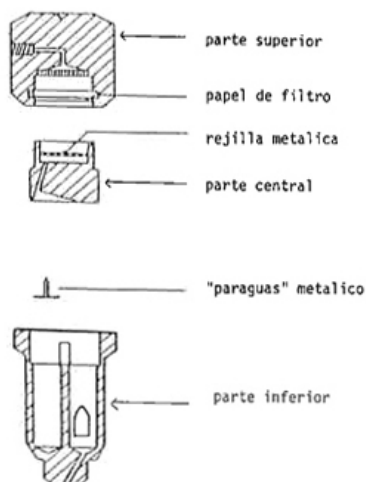


Figura 4. Partes de la celda de flujo continuo

En la celda de ROSEMAN (15), el supositorio está depositado en medio de un lecho de bolas de vidrio a través del cual circula un flujo laminar vertical de medio de disolución (figura 6).

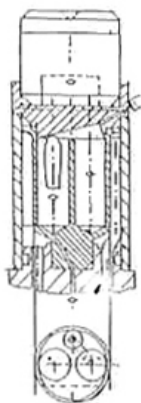


Figura 5. Esquema de la celda de flujo continuo montada para un experimento

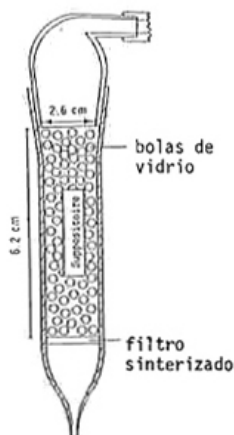


Figura 6. Aparato de ROSEMAN (15)

Este método tiene la ventaja de reproducir las condiciones que reinan en el recto: la presión ejercida por las bolas de vidrio permite la extensión de la masa en fusión por la superficie de las bolas y su mantenimiento entre estas bolas durante el ensayo.

## 2) Métodos con membrana

El principio general de los métodos con membrana es la separación del supositorio de su medio de disolución mediante una membrana. Ésta se utiliza sea en forma de una hoja que cierra la parte superior del compartimento receptor, sea en forma de una bolsa de diálisis.

Por una parte, estos métodos evitan las variaciones de la superficie en contacto entre el supositorio y la fase receptora y, por otra, facilitan las tomas y la dosificación del fármaco impidiendo la formación de emulsión para los supositorios a base de excipiente graso.

Las membranas utilizadas pueden ser naturales o artificiales.

Aunque las membranas naturales permiten la casi reproducción de las condiciones fisiológicas, son difíciles de utilizar y presentan muchos inconvenientes:

- elección del animal,
- mala conservación,
- mala reproducibilidad,
- difícil interpretación de los resultados.

Por lo contrario, las membranas artificiales permiten obtener resultados más reproducibles porque en estos ensayos lo importante es evaluar el trayecto del fármaco desde la forma galénica hasta el medio de disolución donde es dosificado.

Las membranas utilizadas son generalmente de celofán.

Se utilizan varios métodos.

### a) Métodos sin agitación

Los métodos sin agitación no son numerosos ni interesantes.

### b) Métodos sin agitación del medio de disolución

- \* Utilización de una célula

GUYOT-HERMANN (16) ha diseñado una celda constituida por dos partes de vidrio entre las cuales está puesta una membrana de celofán (figura 7).

MURANISHI (17) ha propuesto otra celda que consta de un doble sistema de agitación: uno en el compartimento receptor y otro en el compartimento donador (figura 8).

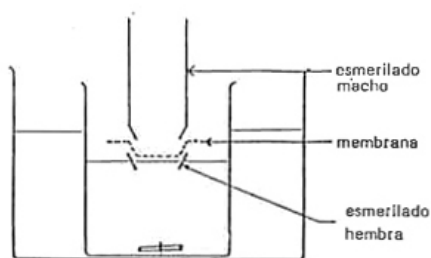


Figura 7. Aparato de GUYOT-HERMANN (16)

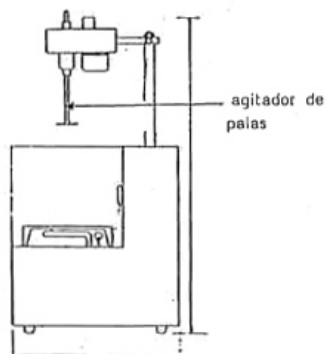


Figura 8. Aparato de MURANISHI (17)

BESNARD (18) ha descrito otro dispositivo que puede considerarse como la síntesis de los aparatos de LASHMAR y de KROWCZYNSKI (figura 9) y que permite evaluar, a partir del mismo supositorio, no sólo el tiempo de licuefacción sino también la velocidad de la cinética de liberación.

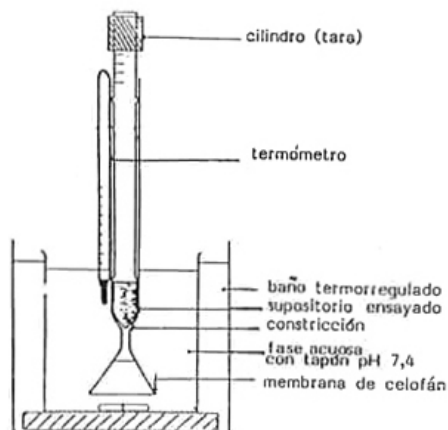


Figura 9. Aparato de BESNARD (18)

\* Utilización de una bolsa de diálisis

Las primeras bolsas de diálisis fueron propuestas por DEL POZO (19) y GEMELI (20) de la Facultad de Barcelona.

Más tarde, KROGERUS y TOLVI (21) describieron otro aparato muy comparable al de SETNIKAR y FANTELLI (1), pero en medio cerrado. Está provisto de un tubo de polietileno puesto entre las dos extremidades de una celda cilíndrica de pequeño volumen (figura 10).

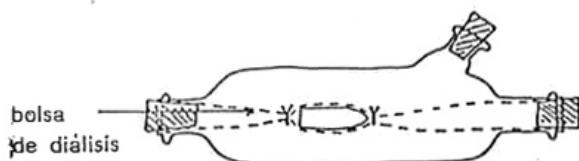


Figura 10. Aparato de KROGERUS y TOLVI (21)

Se debe citar también la celda de DIBBERN (22) que fue comercializada y permitía realizar estudios similares.

c) *Métodos con circulación del medio de disolución*

De una manera general se encuentran los mismos dispositivos.

\* Utilización de una célula

Deben señalarse dos aparatos: el de VILLEMÉY (4) y el de WEISS y SCIARRONE (23).

La celda de VILLEMÉY (4) comprende un sistema de agitación doble: el flujo continuo para homogeneizar el medio de disolución y una paleta rotativa en el compartimento donador.

En cuanto a la celda propuesta por WEISS y SCIARRONE (23) tiene una membrana hidrofoba, impermeable al agua, pero que permite el paso de las moléculas de fármacos lipófilos.

\* Utilización de una bolsa de diálisis

El aparato más conocido es el de KERKHOFFS y HUIZINGA (24). Está constituido por una celda horizontal dotada de tres orificios:

- el primero permite la introducción de un termómetro de precisión,
- el segundo, la colocación de la bolsa de diálisis de celofán que contiene el supositorio,
- el tercero, las tomas del medio de disolución (figura 11).

Fue mejorado este dispositivo por CARP (25) que propuso una estandarización de la superficie de intercambio por una pequeña armadura de vidrio.

Conviene también citar el aparato de SETNIKAR y FANTELLI (1) que fue modificado por THOMAS y MC CORMACK (26). Es un dispositivo especial que provoca variaciones de presión entre la membrana y los supositorios con objeto de reproducir las condiciones que reinan en el recto del hombre (figura 12). Este método fue utilizado por MOES (27) y tiene la ventaja de evaluar simultáneamente el tiempo de licuefacción y la cinética de liberación.

Por último, se puede añadir el sistema preconizado por RITSCHEL y BANARER (28) que simula la ampollita rectal. Aquí, una fase orgánica se introduce

entre dos bolsas de diálisis. Sin embargo, este dispositivo es muy complejo y se utiliza más para determinar la cinética de absorción que para la cinética de liberación.

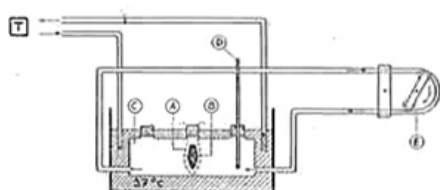


Figura 11. Aparato de KERKHOFFS-HUIZINGA (24)

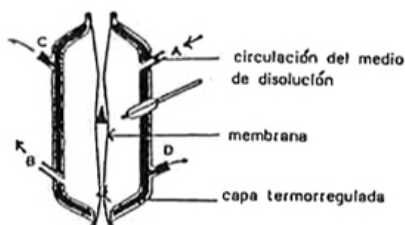


Figura 12. Aparato de THOMAS y Mc CORMACK (26)

Para acabar esta segunda parte, se puede decir que entre los aparatos mencionados para la determinación de la velocidad de liberación de los fármacos a partir de supositorios, el de la célula de flujo continuo de LANGENBUCHER (13) aparece como el mejor. Es posible utilizarla no sólo para los supositorios sino también para estudiar las suspensiones destinadas a las vías oral o parenteral.

### VÍA CUTÁNEA

El desarrollo creciente del uso de la vía cutánea resulta, por una parte, de la elaboración de dispositivos transdérmicos y, por otra, del hecho de que la piel presenta una permeabilidad selectiva y actúa, así, como un reservorio de fármacos liberándolos muy lentamente.

Las formas galénicas más utilizadas son las pomadas y sobre todo, como se dijo anteriormente, los dispositivos transdérmicos.

La absorción del fármaco se realiza después de su liberación a partir de la forma farmacéutica y difusión en la capa córnea donde puede mantenerse el fármaco (figura 13).

Los estudios de difusión "in vitro" tienen como primer objetivo la evaluación de la liberación del principio activo a partir de todas esas formas y, por consiguiente, el estudio de la difusión a través del medio. En general, estos métodos "in vitro" sólo permiten el estudio de la liberación del principio activo a partir del vehículo o del dispositivo en condiciones experimentales precisas.

Estos métodos "in vitro" están basados en la hipótesis siguiente: la distribución del fármaco entre el vehículo y la zona tratada es la misma que la que existe entre el excipiente y el medio utilizado durante el ensayo. No

se puede estudiar la absorción porque necesita el uso de una piel que sea verdadera, es decir con vascularización, etc.

De modo general, los dispositivos propuestos se fundan en el mismo principio: tienen dos compartimentos, uno para jugar el papel de donador y otro, el de receptor donde va a difundir el fármaco. Dichos dos compartimentos pueden ser aislados o no mediante un tercer compartimento, generalmente una membrana.

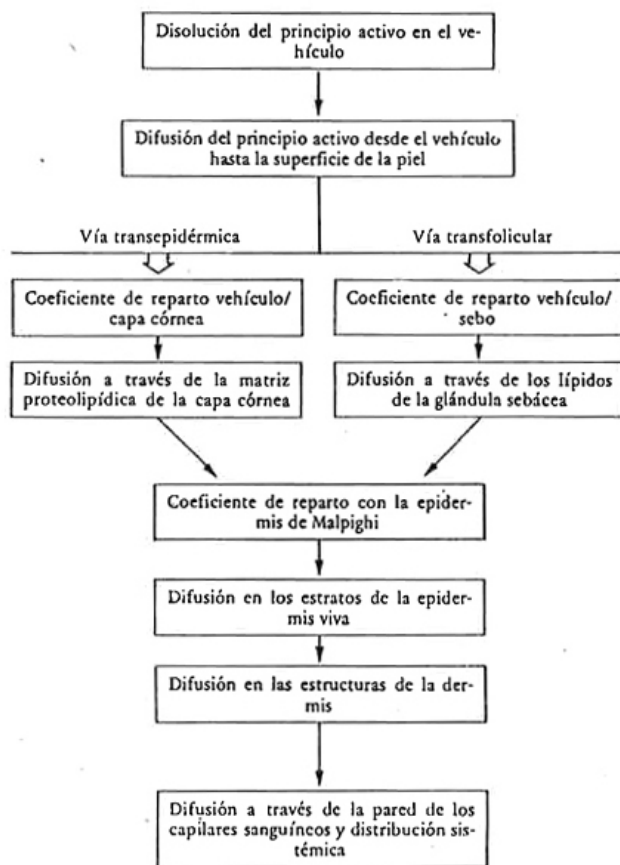


Figura 13. Representación esquemática de las distintas etapas durante la difusión de un principio activo en los estratos cutáneos.

### 1) Métodos sin membrana

Se utilizan los métodos sin membrana cuando el vehículo no es miscible con el medio o, en algunos casos particulares, cuando existe una interacción fármaco/membrana que no permite el uso de una membrana.

Varios métodos pueden ser empleados:

- Difusión en un papel mojado impregnado de un reactivo sensible al fármaco: una coloración aparece a medida que se hace la difusión. No se utiliza mucho esta técnica de IZGU y LEE (29).
- Difusión en un gel de gelosa: el vehículo está puesto en contacto con gelosa. Se observa la difusión por colorimetría o microbiología. Este método fue empleado por HEATLEY (30) o BILLUPS y SAGER (31).
- Difusión en un medio líquido: el fármaco puede difundir directamente hacia el medio con el que la preparación no es miscible. A intervalos regulares se toma una muestra del medio para dosificar el fármaco.

Dos tipos de dispositivos pueden ser mencionados.

1) El dispositivo de POULSEN (32) según el cual se introducen las preparaciones en cajitas de PETRI antes de depositarlas en vasos de un litro conteniendo el medio (figura 14).

2) Con el dispositivo de CHOWHAN y PRITCHARD (33), se extienden las preparaciones en capas delgadas en la parte inferior de un disco de teflón de 5 cm de diámetro que se introduce en el agua (figura 15).

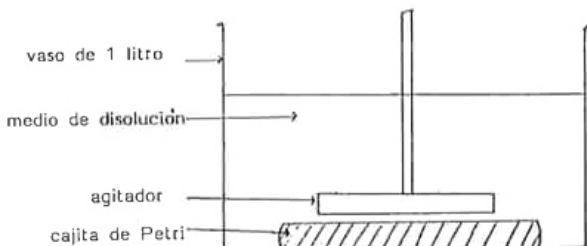


Figura 14. Aparato de POULSEN (32)

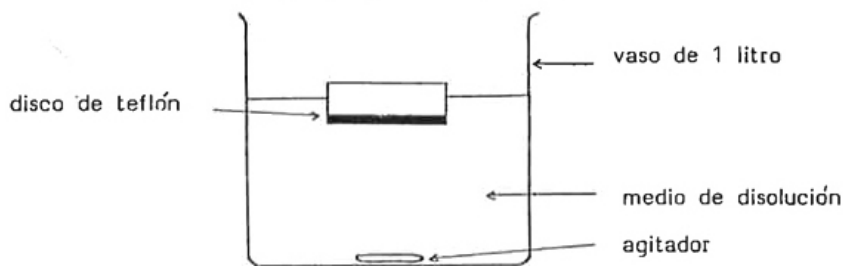


Figura 15. Aparato de CHOWHAN y PRITCHARD (33)

Aunque se utilizan estos dos métodos, tienen muchos inconvenientes:

- No tienen compartimentos, lo que limita su utilización a preparaciones cuya consistencia es semi-sólida o sólida y no miscible con el medio.
- Es necesario agitar un poco para evitar los fenómenos de turbulencia en la superficie de la preparación, ya que pueden inducir modificaciones en las cinéticas de difusión.

## 2) Métodos con membrana

Los métodos con membrana se acercan a la realidad: la membrana está asimilada a la piel y la fase receptora al medio interior.

La membrana permite disminuir las modificaciones de la superficie en contacto entre la preparación y la fase receptora y facilita la toma de muestras. Sin embargo, las membranas no pueden simular perfectamente la piel y el transporte a través de ellas no puede ser idéntico al obtenido "in vivo" (figura 16).

Las membranas pueden ser de naturaleza distinta. Se citarán sólo las artificiales sólidas y las biológicas.

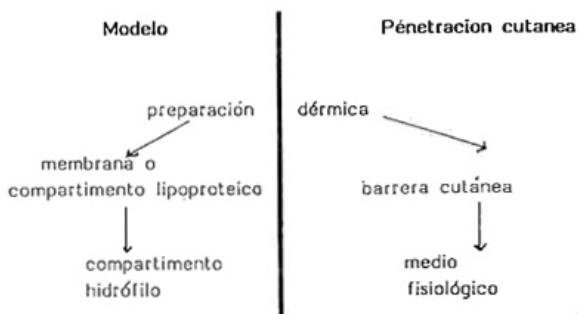


Figura 16. Paralelismo entre el modelo de difusión y la realidad

### a) Las membranas artificiales (34, 35)

Las membranas artificiales son las más utilizadas. Son fáciles de utilizar y estables. Las mediciones obtenidas son reproducibles en condiciones dadas.

Se puede clasificarlas en tres grupos:

- las membranas polimerizadas porosas;
- las membranas polimerizadas no porosas;
- las membranas lipídicas compuestas no porosas.

#### \* Membranas polimerizadas porosas

Las membranas polimerizadas porosas están constituidas por una trama polimérica (uno o varios polímeros) porosa y permeable al agua. Se trata de las membranas de diálisis que se emplean para separar pequeñas moléculas, de un tamaño próximo al de los poros. La difusión de las macromoléculas es casi nula.

La difusión estará en función del tamaño de los poros, del espesor de la membrana y de la tortuosidad. Pueden producirse fenómenos de absorción y de partición entre la trama polimérica y la fase líquida. Su carácter polar puede favorecer el paso de ciertos cationes.



Ejemplos: membrana de celofán, membrana de acetato de celulosa, membrana de nitrato de celulosa.

\* Las membranas poliméricas no porosas

El paso de las moléculas a través de este tipo de membrana implica su solubilización en la membrana.

La difusión está en función del coeficiente de partición (forma galénica/membrana) de la molécula. Estas membranas son impermeables al agua y a los electrolitos.

Como ejemplo, se debe indicar la membrana Silastic<sup>R</sup> (polidimetilsiloxan) estudiada por GARETT y CHEMBURKAR (36-38). Por ejemplo, fue utilizada por BOTTARI y su equipo en diversos tipos de células (39-41). Estas células se parecen a las membranas biológicas.

\* Las membranas lipídicas compuestas no porosas

Se trata de membranas poliméricas porosas impregnadas de una fase lipídica. Las moléculas atraviesan la membrana por solubilización en la fase lipídica. PAPPINI y cols. (42) han estudiado varias membranas asociadas a varios tipos de mezclas lipídicas (aceite de oliva, lecitina, colesterol).

b) *Las membranas biológicas*

Las membranas biológicas utilizadas durante los ensayos de permeabilidad cutánea están constituidas por la capa epidérmica de la piel.

Las pieles estudiadas están tomadas de varias especies animales o cadáveres humanos. En tal caso, las tomas deben practicarse a nivel del abdomen, lo más tarde 48 horas después de la muerte.

Se utilizan ratones y ratas sin pelo (43-45). También se emplea la piel de cerdo (46). Con estos animales y dependiendo del principio activo estudiado, el coeficiente de permeabilidad medido "in vitro" es comparable al de la piel humana "in vitro" (47-49).

Utilización

Se utilizan las membranas biológicas en células de difusión estática que presentan una pequeña superficie entre los dos compartimentos. Sin embargo, pueden emplearse en células de flujo continuo (50).

El compartimento receptor, mantenido a una temperatura entre 25 y 37°C, contiene una solución salina o un tampón de fosfato en que se añade a veces, un antibiótico (estreptomocina, gentamicina, penicilina). Los solventes no acuosos se utilizan muy pocas veces: OSTRENGA y cols. (51, 52) han escogido una solución de propilenglicol a 30%.

La naturaleza de las membranas biológicas hace difícil la comparación de los trabajos que fueron realizados. En efecto, las condiciones experimentales son distintas. La elaboración de un protocolo de estudio comparativo que sea fiable implica la utilización de una sola muestra. Las variacio-

nes observadas de una muestra a otra, requieren un método de preparación y de conservación único y constante.

c) *Aparatos más utilizados*

Métodos con circulación del medio de disolución.

\* Celdas de difusión estáticas.

• De dos compartimentos:

Las celdas de difusión estática de dos compartimentos están formadas por dos bloques huecos cuyas cavidades están enfrente. Una de las cavidades, el compartimento donador, contiene la preparación estudiada, y la otra el medio receptor. La membrana de difusión está intercalada entre los dos bloques juntos por presión (figura 17).

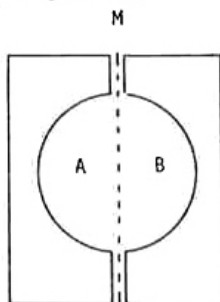


Figura 17. Celda de difusión estática. M: membrana. A: compartimento donador. B: compartimento receptor

La superficie de la preparación en contacto con la fase receptora de las celdas de difusión estática puede ser aumentada. Por ejemplo, durante estudios de difusión de novocaína a partir de emulsiones acuosas a base de varios tipos de "labrafil", han descrito VILA y CADORNIGA (53) una célula de difusión estática con un compartimento donador puesto entre dos compartimentos receptores: 5 g de pomada están extendidos por cada lado de la parte central (12,56 cm<sup>2</sup>) y las cámaras laterales llenas de agua (80 ml) (figura 18).

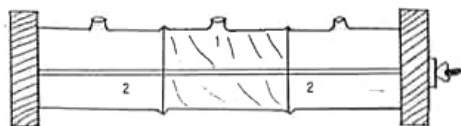


Figura 18. Celda de difusión estática. 1: compartimento central = compartimento donador. 2: cámaras laterales conteniendo agua destilada: compartimentos receptores.

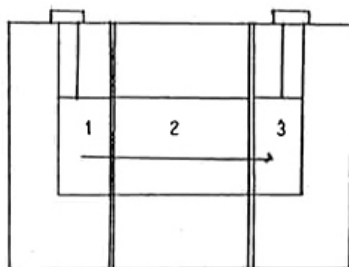


Figura 19. Modelo de NAKANO y PATEL. 1: solución de principio activo. 2: excipiente. 3: medio de difusión

- De tres compartimentos

Por su parte, NAKANO y PATEL (54) han diseñado una celda de difusión de tres compartimentos que permite no sólo estudiar la liberación de un fármaco por un excipiente, sino también su difusión a través del excipiente. Por eso, ponen sucesivamente:

- una solución de principio activo (ácido salicílico) en el primer compartimento,
- una pomada sin principio activo en el segundo,
- una fase receptora (solución sódica 0,01 N) en el tercero.

Dicha celda es interesante porque permite ver la difusión de la sustancia a través de la membrana o que la solubilidad de la sustancia en la pomada juega un papel importante en la liberación (figura 19).

- \* Celdas de difusión dinámica

Las celdas de difusión dinámica tienen la ventaja de evitar una saturación, a nivel de la capa de difusión en contacto con la membrana.

Funcionan, ya sea por simple agitación, o por circulación del medio de disolución.

- Celdas de difusión con agitación del medio de difusión

MERIAUX-BROCHU (55) ha modificado la celda de BILLUPS y PATEL, dotándola, a su parte inferior, de una cavidad prevista para la colocación de una barra magnética.

DOELKER y BURI (56) por su parte, han estudiado la liberación de una amina (efedrina base) salificada por un polielectrolito hidrosoluble en la celda de YOTSUYANAGI. Se trata de una celda en plexiglás de forma cilíndrica, de 10,5 cm de largo por 4 cm de ancho (figura 20).

Sus dos compartimentos son idénticos. Tal tipo de celda sólo puede utilizarse con una membrana artificial sólida. El compartimento donador está previsto para recibir 40 ml de la preparación que hay que estudiar. Una vez montada, la celda, la hermeticidad de los dos compartimentos está asegurada por una fina capa de silicona o de vaselina que recubre sus juntas.

La membrana de celofán está intercalada entre los dos compartimentos. Cada uno de éstos está provisto de dos conductos donde se introducen en el compartimento receptor un agitador y un volumen preciso de solvente apropiado. La toma de solución receptora se hace también por medio de dichos dos conductos.

GUYOT y cols (16) han propuesto una celda de diálisis simple.

El dispositivo está constituido por dos elementos ajustados por sus extremidades esmeriladas. La membrana de difusión en celofán está intercalada entre los dos esmerilados. La celda está puesta en un vaso de 600 ml conteniendo 350 ml de agua. La fase receptora es agitada por una barra magnética (figura 7).

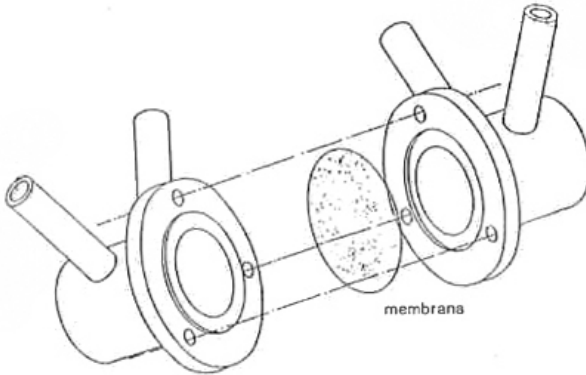


Figura 20. Celda de difusión de YOTSUYANAGI

- Celdas de difusión con circulación del medio de difusión

En estas celdas, el medio de difusión almacenado en un estanque, circula de manera continua, a un caudal determinado, en el compartimento receptor. Gracias a este sistema ingenioso, el medio de difusión que se presenta a nivel de la membrana está cambiando de continuo y se evitan los fenómenos de saturación.

La celda de WOOD y cols. (57) comprende dos compartimentos de plástico de forma cilíndrica (A, A') que están separados por una membrana de celofán (B) (figura 21).

En su parte inferior, una apertura (C, C') permite llenar la celda, tomar las muestras de manera regular e introducir agitadores.

En el caso de medios semisólidos, algunas modificaciones pueden hacerse a nivel del tamaño de los compartimentos y la ausencia de agitadores.

El compartimento receptor tiene el mismo vehículo que la preparación que hay que estudiar, lo que elimina los factores debidos al medio receptor extraño. Es posible que los resultados de numerosas experiencias dependan más del coeficiente de difusión en el vehículo estudiado.

Durante el estudio de la influencia de la concentración de ácido salicílico en preparaciones a base de derivados de lanolina, en la velocidad de difusión "in vitro" a través de una membrana de silastic, BOTTARI y cols. (58) han utilizado una celda cilíndrica de acero inoxidable. Está constituida por dos partes:

- El cuerpo propiamente dicho de la celda o parte inferior (C) contiene una cavidad central de 5 cm de diámetro y de 5 ml de capacidad. Está destinada a recibir la muestra (figura 22).

- La tapa o parte superior (A), de un tamaño idéntico que se ajusta con el cuerpo de la celda mediante caños aterrajados y está fija a éste con tornillos. La preparación y el medio de difusión comunican por su orificio.

Una junta (D) asegura la hermeticidad del dispositivo. Las dos partes de la célula permiten la interposición de una membrana de polidimetilsiloxan

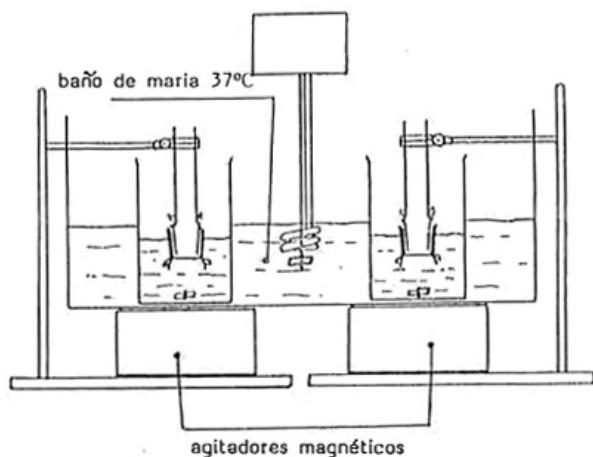


Figura 21. Montaje simultáneo de las dos celdas de Wood (57)

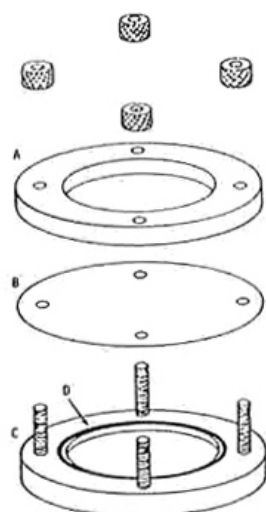


Figura 22. Celda de BOTTARI (58)

(B). Ésta juega el papel de una barrera ya que separa el soporte de la preparación (compartimento donador) del medio de disolución (compartimento receptor).

Es este tipo de celda el que viene de introducir la Farmacopea Francesa para el control de los dispositivos transdérmicos. En nuestro laboratorio, al mismo tiempo que la FDA, hemos realizado un trabajo de validación de este aparato comparado con otros utilizados por los fabricantes (como CIBA-GEIGY por ejemplo, que emplea un cilindro especial) (59).

Por su parte, la FDA ha propuesto una celda para estos dispositivos transdérmicos que es muy comparable a la de BOTTARI y se utiliza sin membrana.

La mayoría de estas celdas se utilizan con membranas artificiales tipo celofán. Existen celdas para trabajar ya con una membrana artificial, ya con pedazos de piel.

- \* Celda de MARTY (60)
- Celda sin cambio del compartimento dérmico

Estas celdas están generalmente constituidas por dos elementos de vidrio de polimetacrilato de metilo (plexiglás) o de acero inoxidable que delimitan dos compartimentos por ambos lados de la biopsia cutánea (figura 23).

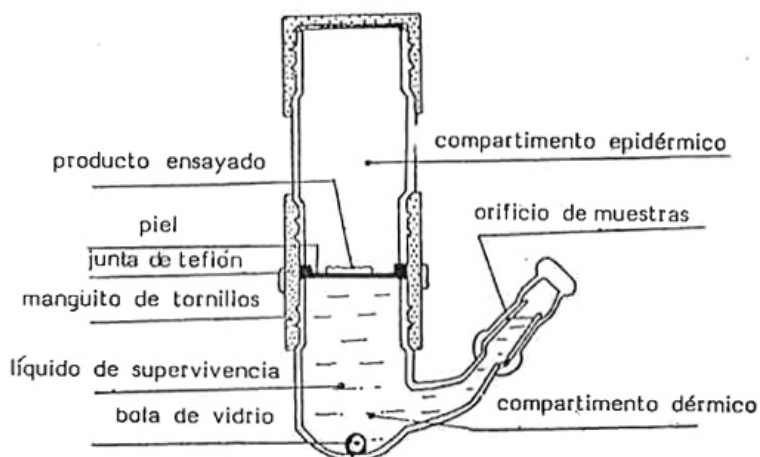


Figura 23. Celda de MARTY (60)

El compartimento superior o epidermis recibe la preparación de evaluar; el compartimento dérmico contiene un líquido de supervivencia constituido la mayoría de las veces por una solución acuosa isotónica de cloruro de sodio conteniendo antibióticos con objeto de evitar la fermentación de la biopsia durante el experimento.

- Celda de doble circulación con cambio del compartimento dérmico (figura 24)

Esta otra celda de MARTY permite estudiar dos fenómenos: la absorción percutánea por medida de la cantidad de sustancia aparecida en un líquido de supervivencia puesto en contacto con el dermis y, por otra parte, la retención de las estructuras superficiales del tegumento evaluada por lavado de la superficie de la piel mediante varios líquidos.

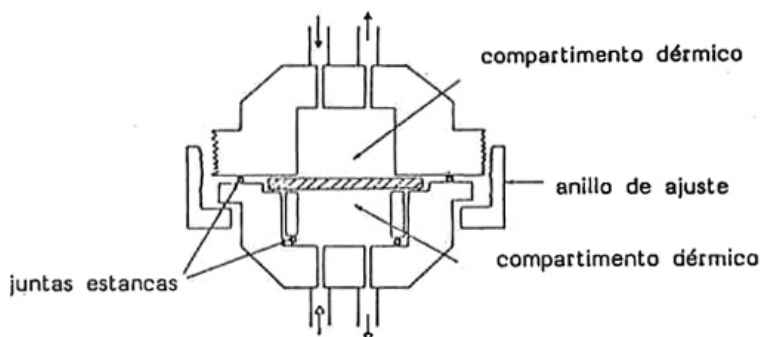


Figura 24. Celda de MARTY

\* Celda de COLDMAN (61)

Utilizada por POULSEN en el estudio de los corticoesteroides (62), esta celda mide la difusión de los principios activos a través de la piel humana que se quita cortando. El pedazo de piel (A) está mantenido por piezas de teflón (B) (figura 25).

La solución receptora contenida en el compartimento inferior (C) es sacada de manera regular por un brazo lateral (D). La homogeneización de la fase receptora está asegurada por una agitación mecánica (E), la que es, en realidad, una agitación magnética.

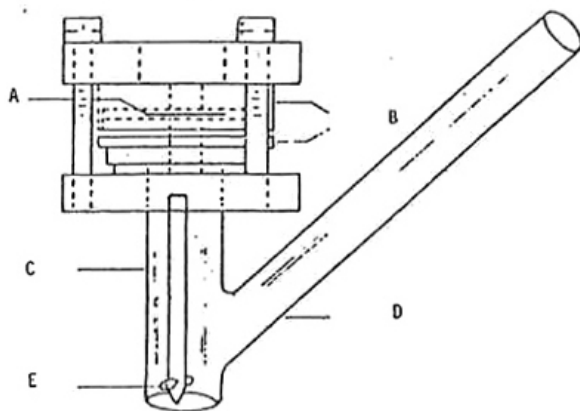


Figura 25. Celda de COLDMAN (61)

\* Celda de FRANTZ (63)

El lado epidérmico de la piel está orientado hacia la parte superior abierta a la atmósfera ambiente. El lado dérmico baña en una solución de supervivencia tamponada a pH 7,4 (figura 26).

La cantidad de sustancia que hay que analizar es muy pequeña ( $10 \mu\text{l}/\text{cm}^2$ ) y está puesta en la parte epidérmica después de algunas horas de

descanso, lo que permite el equilibrio con la temperatura y la humedad ambientales.

La solución que baña la dermis está cambiada por entero a intervalos de tiempos regulares, luego, analizada.

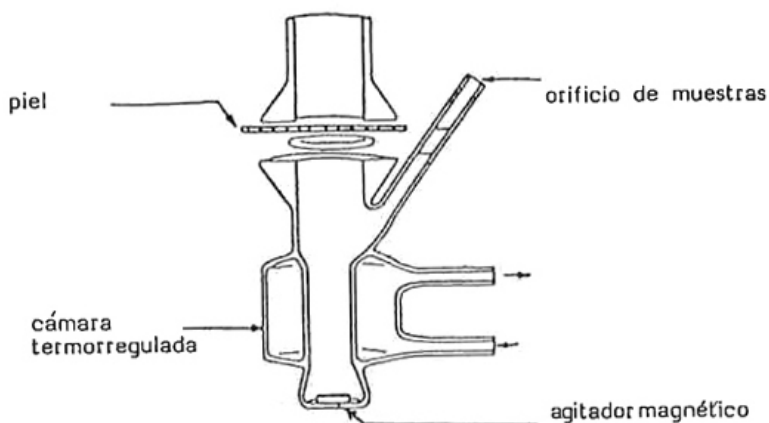


Figura 26. Celda de FRANTZ (63)

\* Celda de JOSSE AUZELLE y CHAUMEIL (58)

Los autores han desarrollado un método que puede aplicarse a la vez "in vitro" e "in vivo" y utilizan la piel de las ratas sin pelo.

La celda está dotada de una especie de "pipa" de vidrio de fondo llano sobre la apertura de la que está mantenida la piel (figura 27).

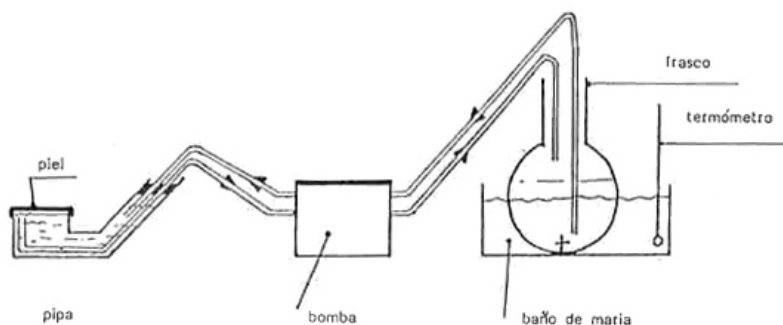


Figura 27. Celda de JOSSE AUZELLE y CHAUMEIL (58)

\* Celda de CHIEN y VALIA (64)

Se trata de una celda de vidrio de dos compartimentos (donador y receptor) que tiene la particularidad de ser miniaturizada (figura 28).



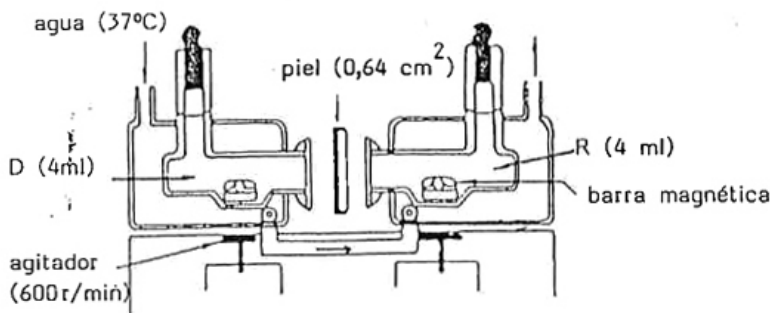


Figura 28. Celda de CHIEN y VALIA (64)

## CONCLUSIÓN

Como hemos demostrado, para estudiar la velocidad de liberación de los fármacos a partir de formas galénicas destinadas sea a la vía perlingual, sea rectal o cutánea, existen muchos dispositivos que tienen cada uno ventajas e inconvenientes.

Cada uno de dichos dispositivos puede ser utilizado e indica un resultado que debe ser interpretado con cuidado durante el desarrollo esencialmente. Luego, el aparato elegido debe ser empleado por el control de calidad del producto, pero las normas deben ser fijadas después de su validación con los resultados obtenidos "in vivo", lo que es otra historia.

## Bibliografía

1. SETNIKAR, I. y FANTELLI, S. *Liquefaction time of rectal suppositories*. J. Pharm. Sci., 51, 6, 566-571, 1962.
2. KROWCZYNSKI, L. *Prosty przyrzad do badania czopkow*. *Dissertationes Pharmaceuticae*, 11, 3, 269-273, 1959.
3. CZETSCH-LINDENWALD, H. VON., *Drug Made in Germany*, 10, 51, 1967.
4. VILLEMET, M.C. *Contribution à l'étude des excipients gras pour suppositoires*. Thèse de Doctorat d'Université en Pharmacie, Lyon I, 1975.
5. GROSS, H.H. y BECKER, C.H. *A study of suppository bases. II. A colorimetric method for measuring medicinal release from suppository bases*. J. Am. Pharm. Ass. Sci. Ed., 42, 96-100, 1953.
6. SCHOONEN, A.J.M., MOOLLENAAR, F. y HUIZINGA, T. *Release of drugs from fatty suppository bases. I. The release mechanism*. Intern. J. Pharm., 4, 141-152, 1979.
7. PETERSON, C.F. y GUIDA, A.J. *Suppository bases. I. An evaluation of the rates of release of theophylline*. J. Am. Pharm. Ass. Sci. Ed., 42, 537-540, 1953.
8. CROMMELIN, D.J.A. y DEBLAËY, C.J. *In vitro release studies on drug suspended in non polar media. I. Release sodium chloride from suspensions in liquid paraffin*. Intern. J. Pharm., 5, 305-316, 1980.
9. COX, H.L.M. y BREIMER, D.D. F.I.P. Abstracts, Congrès Stockholm, 1973.

10. PALMIERI, A. *Suppository dissolution testing: apparatus design and release of Aspirin*. Drug. Dev. Ind. Pharm., 7, 2, 247-25, 1981.
11. CASAHOURSAT, L., AUMONIER, P. y LEMAGNEN, G. *La cellule "Suppodissol": un nouveau dispositif de libération-dissolution des médicaments à partir des suppositoires*. Proceed. Symp. Advant. and Probl. in rectal therapy, St-Rémy de Provence, France, 105-115, 1983.
12. LASSERRE, Y. *Cinétique de libération "in vitro" à partir de la forme suppositoire: cas du beurre de cacao et du polyéthylène glycol*. Thèse de Doctorat d'Etat és Sciences Pharmaceutiques, Montpellier I, France, 1980.
13. LANGENBUCHER, F. *"In vitro" drug release from suppositories: flow-through method*. Proceed. Symp. Advant. and Probl. in rectal therapy, St-Rémy de Provence, France, 103-104, 1983.
14. AIACHE, J.-M., ISLASSE, M., BEYSSAC, E., AIACHE, S., RENOUX, R. y KANTELI, J.-P. *Kinetics of indomethacin release from suppositories. In vitro-in vivo correlation*. Int. J. Pharm., 39, 235-242, 1987.
15. ROSEMANT, T.J., DERR, G.R., NELSON, K.J., LIEBERMAN, B.L. y BOTLER, S.S. *Continuous flow bead-bed dissolution apparatus for suppositories*. J. Pharm. Sci., 70, 6, 646-651, 1981.
16. GUYOT-HERMANN, A.M., ROBERT, H., MERLE, C., RINGARD, J., TRUBLIN, F. *Cellule de dialyse simple pour l'étude de la libération des principes actifs des pommades et des suppositoires*. Bull. Soc. Pharm. Lille, 31, 1, 53-61, 1975.
17. MURANISHI, S., OKUBA, Y. y SEZAKI, H. *Manufacture and examination of apparatus for drug release from suppositories*. Yakuzaijaku, 39, 1-7, 1979.
18. BESNARD, E. *Méthode d'étude "in vitro" de la libération du principe actif à partir de suppositoires*. Thèse de Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie, n° 104/85, Paris XI, 1985.
19. DEL POZO, A. *Supositorios de manteca de cacao; cesión "in vitro" de medicamentos hidrosolubles*. Galénica Acta, 6, 92-101, 1953.
20. CEMELI, J. y DEL POZO, A. *Cesión y absorción de medicamentos hidrosolubles administrados en supositorios. Salicilato sódico y excipientes liposolubles*. Galénica Acta, 7, 149-259, 1954.
21. KROGERUS, V.E. y TOLVI, M. *Über die Wirkung von Suppositoriengrund Massen auf die rectal Resorption von Anzeimitteln*. Acta Pharm. Succ., 2, 327-344, 1965.
22. DIBBERN, H.W. y WIRBITZKI, E. *Möglichkeiten zur Bestimmung der Wirkstofffreigabe faus hydrophoben Trägern, Insbesondere aus Suppositorien*. Pharm. Ind., 45, 10, 985-990, 1983.
23. WEISS, A.L. y SCIARRONE, B.J. *Release rates of salicylates from cocoa butter*. J. Pharm. Sci. 58, 8, 980-982, 1969.
24. KERKHOFFS, H.P.M. y HUIZINGA, T. *Vergelijken onderzoek over de opname von geneesmiddelen natoedining langs orale, rectale en parenteralen weg I, Thiazinum en Indomethacine*. Pharm. Weekbl., 102, 1183-1200, 1967.
25. CARP, G.B., CHEMTOB, C. y CHAUMEL, J.C. *Le contrôle de la libération "in vitro" des principes actifs à partir des suppositoires*. Sci. Techn. Pharm., 7, 3, 159-164, 1978.
26. THOMAS, W.H. y Mc CORMACK, R. *The drug release characteristics of various rectal suppositories as determined by specific ion electrodes*. J. Pharm. Pharmacol. 23, 490-494, 1971.
27. MOES, A. *Formulation de suppositoires de théophylline à biodisponibilité élevée*. Proceed. 2ème Congrès International de Technologie Pharmaceutique, Paris, APGI, V, 132-142, 1980.
28. RITSCHHELL, W.A. y BANARER, H. *Correlation between "in vitro" release of proxyphylline from suppositories and "in vivo" data obtained from cumulative urinary excretion studies*. Arzneim. Forsch., 23, 8, 1031-1035, 1973.
29. IZGU, E. y LEE, C.O. *A preliminary note on measuring the relative diffusion of medicaments from ointment bases by chromatographic methods*. J. Amer. Pharm. Assoc. (Sci. Ed.), 15, p. 396, 1954.
30. DENJEAN, C.H. *Contribution à l'étude des excipients pour pommades, leur rôle dans le phénomène de l'absorption cutanée*. Thèse Univ. Clermont-Ferrand, Pharm., 1961.
31. BILLUPS, N.F., SAGER, R.W. *Microbiological and diffusion methods for determining drug release characteristics from ointment bases*. Am. J. Pharm., 137, 1, 57-68, 1965.
32. POULSEN, B.J., YOUNG, E., COQUILLA, V. y KATZ, M. *Effect of topical vehicle composition on the in vitro release of fluocinolone acetone and its acetate ester*. J. Pharm. Sci., 57, 6, 928-933, 1968.

33. CHOWHAN, Z.T., PRITCHARD, R. *Release of corticoids from oleaginous ointment bases containing drug in suspension*. J. Pharm. Sci., 64, 5, 754-759, 1975.
34. AIACHE, J.-M., DEVISSAGUET, J.-P., GUYOT-HERMANN, A.M. *Aspect théorique du passage à travers les membranes en biopharmacie*. Galenica 2, Biopharmacie. Technique et Documentation, Paris, 1980.
35. ZUBER, M. y CHEMTOB, C. *Disponibilité à partir des formes dermiques: I-Méthodes d'étude de la libération "in vitro"*. Sci. Techn. Pharm. 6, 1, 9-16, 1977.
36. GARRETT, E.R. y CHEMBURKAR, P.B. *Evaluation, control and prediction of drug diffusion through polymeric membranes: I-Methods and reproducibility of steady-state diffusion studies*. J. Pharm. Sci., 57, 6, 944-948, 1968.
37. GARRETT, E.R. y CHEMBURKAR, P.B. *Evaluation, control and prediction of drug diffusion through polymeric membranes: II-Diffusion of aminophenones through silastic membranes: a test of the pH partition hypothesis*. Ibid., 949-959, 1968.
38. GARRETT, E.R. y CHEMBURKAR, P.B. *Evaluation, control and prediction of drug diffusion through polymeric membranes: III-Diffusion of barbiturates, phenylalkylamine, dextromethorphan progesterone and other drugs*. Ibid., 1401-1409, 1968.
39. BOTTARI, F., DI COLO, G., NANNIPERI, E., SAETTONE, M.F., SARAFIRI, M.F. *Influence of drug concentration on in vitro release of salicylic acid from ointment base*. J. Pharm. Sci., 63, 11, 1779-1783, 1974.
40. BOTTARI, F., DI COLO, G., NANNIPERI, E., SAETTONE, M.F., SARAFIRI, M.F. *Release of drug from ointment base: II-In vitro release of benzocaine from suspension-type aqueous gels*. J. Pharm. Sci., 66, 7, 926-931, 1977.
41. DI COLO, G., CARELLI, V., GIANNACCINI, B., SERAFINI, M.F., BOTTARI, F. *Vehicle effect in percutaneous absorption: in vitro study of influence of solvent power and microscopic viscosity of vehicle on benzocaine release from suspension hydrogels*. J. Pharm. Sci. 69, 4, 387-391, 1980.
42. PAPINI, P., BRAMANTI, G., MAZZI, G., BRESCIANI, G., MURA, P., GRATI, G. *Nuove ricerche in vitro nel campo dell'assorbimento corneale attraverso membrane artificiali*. Farmaco (ed. prat) 32, 9, 436-443, 1977.
43. SHAHI, V., ZATZ, J.L. *Effect of formulation factors on penetration of hydrocortisone through mouse skin*. J. Pharm. Sci., 67, 6, 789-792, 1978.
44. SLOAN, K.B., HASHIDA, M., ALEXANDER, J., BODOR, N., HIGUCHI, T. *Prodrugs of 6-Thiopurine: Enhanced delivery through the skin*. J. Pharm., Sci., 72, 4, 372-378, 1983.
45. GUY, R.H., CARLSTROM, E.M., BUCKS, D.A., HINZ, R.S., MAIBACH, H.I. *Percutaneous penetration of nicotines: in vivo and in vitro measurement*. J. Pharm. Sci., 75, 10, 968-972, 1986.
46. BROUNAUGH, R.L. STEWART, R.F., CONGDON, E.R. *Method for in vitro percutaneous absorption studies: II-Animals models for human skin*. Toxicol. Appl. Pharmacol., 62, 481-488, 1982.
47. NEWBOLD, PCH, STOUGHTON, R.B. *Percutaneous absorption of methotrexate*. J. Invest. Dermatol., 58, 5, 319-322, 1972.
48. DURRHEIM, H., FLYNN, G.L. HIGUCHI, W.I., BEHL, C.R. *Permeation of hairless mouse skin: I-Experimental methods and comparison with human epidermal permeation by alkanols*. J. Pharm. Sci., 69, 7, 781-786, 1980.
49. DEL TERZO, S., BEHL, C.R., NASH, R.A., BELLANTONE, N.H., MALICK, A.W. *Evaluation of the nude rat as a model: effect of short-term freezing and alkyl chain length on the permeability of n-alcohols and water*. J. Soc. Cosmet. Chem., 37, 297-307, 1986.
50. COOPER, E. *Effect of substituents on benzoic acid transport across human skin in vitro*. J. Contr. Real., 1, 153-156, 1984.
51. OSTRENGA, J., STEINMETZ, C., POULSEN, B., YETT, S. *Significance of vehicle composition: I - Relationship between vehicle composition skin penetrability, and clinical efficacy*. J. Pharm. Sci., 60, 8, 1175-1179, 1971.
52. OSTRENGA, J., STEINMETZ, C., POULSEN, B., YETT, S. *Significance of vehicle composition skin: II - Prediction of optimal vehicle composition*. Ibid., 1180-1183, 1971.
53. VILA, J.L., CADORNIGA, R. *Etude comparative de la diffusion des médicaments sous forme de*

- pommades. Influence des labrafils et du lauryl-sulfate de sodium.* Bull. Technique Gattefossé, 59-67, 1964.
54. NAKANO, M., PATEL, N.K. *Release, uptake and permeation behavior of salicylic acid in ointment bases.* J. Pharm. Sci., 59, 7, 995-997, 1970.
  55. MERIAUX-BROCHU, A., PAEMENT, J. *Drug release from a lipophilic ointment base as influenced by chain length of added surfactant.* J. Pharm. Sci., 64, 6, 1055-1057, 1975.
  56. DOELKER, E. y BURI, P. *Etude de la libération in vitro d'une amine salifiée par un polyélectrolyte hydrosoluble.* Pharm. Acta. Helv., 47, 495-507, 1972.
  57. WOOD, J.A., RISING, L.W., HALL, N.A. *Diffusion of sodium salicylate and salicylic acid within hydrophilic ointments. Measurement with a new diffusion cell.* J. Pharm. Sci., 51, 7, 668-671, 1962.
  58. JOSSE-AUZELLE, A.M., CHAUMEIL, J.C. *Mise au point d'une méthode d'étude du passage percutané de préparations dermatologiques.* Ann. Pharm. Franç., 32, 11, 581-594, 1974.
  59. AIACHE, J-M., CARDOT, J-M., AIACHE, S. *A comparative study of the kinetics of the release of trinitrine from transdermic therapeutic systems* (en prensa).
  60. WEPIERRE, J., MARTY, J-P. *Méthodes d'évaluation de l'absorption et de la biodisponibilité des médicaments appliqués sur la peau.* Sci. Techn. Pharm., 8, 4, 171-188, 1979.
  61. GOLDMAN, M.F., POULSEN, B.J., HIGUCHI T. *Enhancement of percutaneous absorption by the use of volatile: Non volatile systems as vehicles.* J. Pharm. Sci., 58, 9, 1098-1102, 1969.
  62. POULSEN, B.J. *The use of models in estimating vehicle effects on the activity of topical corticosteroid formulations.* Brit. J. Derm., 82, suppl. 6, 49-52, 1970.
  63. FRANTZ, T.J. *Percutaneous absorption on the relevance of in vitro data.* J. Invest. Derm., 64, 3, 190-195, 1975.
  64. CHIEN, Y.W., VALIA, K.H. *Development of a dynamic skin permeation system for long-term permeation studies.* Drug Develop. Indus. Pharm., 10, 4, 575-599, 1984.

# EVALUACIÓN BIOFARMACÉUTICA DE LAS FORMAS DE LIBERACIÓN AMINORADA O CÓMO PRESENTAR UN INFORME DE REGISTRO PARA LA OBTENCIÓN DE LA LICENCIA PARA UNA FORMA DE LIBERACIÓN AMINORADA

*J.-M. Aiache y S. Aiache\**

## I. INTRODUCCIÓN

Para un principio activo dado, puede ser interesante disponer de formas farmacéuticas de liberación prolongada para disminuir la posología cotidiana y simplificar el tratamiento.

Para aumentar la duración de acción de una forma farmacéutica, se sabe que basta con incrementar la dosis de principio activo de modo que las concentraciones a nivel de los sitios activos del organismo permanezcan más largo tiempo por encima de una zona mínima eficaz.

Las formas galénicas clásicas, llamadas "formas de liberación convencional", son caracterizadas por una velocidad de liberación del fármaco suficientemente rápida para impedir la modificación de la velocidad de absorción. El solo aumento de la dosis conduce a un incremento importante de las concentraciones y, en particular, de los niveles al momento del pico; para la mayoría de las sustancias, los picos elevados son acompañados de un aumento inaceptable de efectos secundarios.

Por consiguiente, excepto si se trata de una sustancia que no es susceptible de inducir efectos secundarios importantes, es necesario utilizar una forma de liberación aminorada. La modificación de la liberación conduce al escalonamiento de las concentraciones en función del tiempo, con una disminución parcial o total del pico y puede evitar el aumento de los efectos secundarios o, aun, eliminarlos parcial o totalmente.

Estas formas de liberación aminorada son muy diversas porque son adaptadas a diferentes vías de administración y preparadas con procesos galénicos diferentes, como por ejemplo, recubrimientos solubles o insolubles, la inclusión en una matriz, el uso de resinas, etc. Estas formas pueden ser ingeridas, aplicadas sobre la piel o las mucosas, introducidas en la piel, los párpados, el útero, o inyectadas.

\*Laboratorio de Biofarmacia, Facultad de Farmacia, B.P. 38, 63001 Clermont-Ferrand Cedex (Francia).

La evaluación biofarmacéutica de estas formas no puede precisarse sino caso por caso, en función de las indicaciones terapéuticas, de la vía de administración y del sistema de liberación. Pero ahora veremos principios generales que pueden aplicarse a numerosas formas.

## II. DEFINICIÓN DE LAS FORMAS Y CARACTERÍSTICAS

Una forma de liberación modificada puede definirse en comparación con una forma de liberación convencional. La definición tiene en cuenta las características galénicas y el objetivo terapéutico.

La última edición de la Farmacopea francesa propone la definición siguiente:

“Una forma farmacéutica de liberación modificada es una preparación cuya velocidad de liberación del fármaco es diferente de la de una forma farmacéutica de liberación convencional destinada a la misma vía. Esta modificación se realiza voluntariamente usando una técnica adecuada y reproducible”.

Una forma farmacéutica de liberación convencional designa una preparación cuya liberación del fármaco no ha sido modificada voluntariamente y que se efectúa según una cinética correspondiendo a las normas teóricas de la forma. Por ejemplo, para una cápsula, después de la apertura de la cubierta de gelatina; para un comprimido no recubierto, después de su desintegración.

La velocidad de disolución o de difusión del principio activo a partir de una forma farmacéutica en condiciones experimentales determinadas, constituye el indicador de esta liberación. Para una forma de liberación modificada está en relación estrecha con la formulación, mientras que para una forma de liberación convencional depende esencialmente de las propiedades fisicoquímicas del principio activo.

Se diferencian:

### 1. *Formas de liberación acelerada*

Son preparaciones cuya velocidad de liberación del fármaco es más rápida que la de una forma de liberación convencional destinada a la misma vía.

La velocidad de disolución o de difusión del fármaco a partir de una forma de liberación acelerada, en condiciones experimentales dadas, debe ser superior a la del principio activo de la forma convencional.

En lo que se refiere a la disponibilidad fisiológica, una forma de liberación acelerada tiene como finalidad una velocidad de absorción superior a la de una forma de liberación convencional.

Cuando son preparaciones para la administración por vía oral, se

administran después de la puesta en solución y contienen sustancias auxiliares adaptadas a este uso (ejemplo: comprimidos efervescentes).

## 2. *Formas de liberación retardada*

Son preparaciones cuya liberación del fármaco se encuentra retardada en el organismo mediante un método de fabricación apropiada. En condiciones experimentales determinadas (por ejemplo: bajo la influencia del pH), una forma de liberación retardada libera el fármaco después que una forma de liberación convencional.

El objetivo de estas preparaciones es generalmente, ya de liberar el principio activo a un sitio dado del organismo, ya de evitar una interacción entre el principio activo y los tejidos de la vía de administración.

Cuando son destinadas a la vía oral, la liberación del principio activo es retardada en el tracto gastrointestinal mediante un recubrimiento especial que debe destruirse por disolución o hidrólisis (por ejemplo: comprimidos o cápsulas gastrorresistentes).

## 3. *Formas de liberación aminorada*

Son preparaciones cuya velocidad de liberación del fármaco es más lenta que la de una forma de liberación convencional destinada a la misma vía.

La velocidad de disolución o de difusión del principio activo a partir de tal forma, en condiciones experimentales dadas, debe ser inferior a la del principio activo a partir de una forma de liberación convencional.

Desde el punto de vista de la biodisponibilidad, una forma de liberación aminorada tiene como finalidad la prolongación de la duración de absorción del principio activo. Generalmente contiene una cantidad de principio activo superior a la de la forma convencional y tiene como objetivo la prolongación de su acción, la modificación de la frecuencia de administración y, en la eventualidad, la reducción de los efectos indeseables.

Cuando son preparaciones destinadas a la vía oral, se presentan generalmente en la forma de comprimidos o de cápsulas. Se obtienen por división de la dosis unitaria total en fracciones que liberan el principio activo a intervalos diferentes (por ejemplo: comprimidos con núcleo doble, forma de liberación repetida) o por retención de la dosis unitaria total en el seno de un sistema que no controla los intervalos sino las velocidades de liberación (por ejemplo: los comprimidos matriz, forma de liberación prolongada) o aun, por combinación de los dos procesos antedichos.

La liberación del principio activo puede depender de factores extrínsecos (pH, enzimas) o de factores intrínsecos (sustancias auxiliares, procesos que permiten cierto tipo de liberación).

### *Ventajas de las formas de liberación aminorada*

Las ventajas de las formas de liberación aminorada son:

- \* la acción prolongada,
- \* la reducción de la posología cotidiana con la simplificación del tratamiento para el enfermo, lo que favorece la observancia.

Pueden también aparecer otras ventajas como:

- \* la reducción de los efectos secundarios,
- \* el aumento de la actividad,
- \* la disminución de la dosis cotidiana de principio activo en algunos casos.

#### *Inconvenientes de las formas de liberación aminorada*

Sin embargo, las formas de liberación aminorada tienen inconvenientes:

- \* una reducción de facilidad de utilización en función de la gran cantidad de principio activo contenida en la forma y especialmente, al principio del tratamiento, y la adaptación de la posología para ciertos enfermos;

- \* la acción diferida;

- \* la carencia terapéutica importante que provoca la omisión de la toma de la forma;

- \* el riesgo de acumulación tóxica con una reversibilidad larga y, en particular, para algunas formas (por ejemplo, los comprimidos de implantación, las soluciones inyectables como los neurolépticos con efecto prolongado);

- \* la liberación abrupta accidental que puede provenir de una mala utilización por el enfermo (por ejemplo, los comprimidos que son masticados por error provocando un efecto de acumulación ("dumping effect");

- \* nuevos efectos indeseables característicos de la forma (por ejemplo: reacciones locales sobre la piel después de la administración de un comprimido de implantación).

Para las formas de liberación aminorada, correctamente realizadas y estudiadas, las ventajas prevalecen sobre los inconvenientes potenciales.

### III. EL ÁMBITO DE APLICACIÓN

Para realizar una forma de liberación aminorada en buenas condiciones hay que tener en cuenta que este principio activo:

- \* debe ser considerado como eficaz y seguro;

- \* debe presentar una actividad ligada a una impregnación continua del organismo;

- \* y no debe utilizarse con dosis aumentada, a causa de los efectos indeseables que este incremento podría provocar.



En estas condiciones, la única solución es la preparación de una forma de este tipo.

Además, la preparación de una forma de liberación aminorada se justifica:

- \* si el principio activo tiene una mediavida de eliminación y/o una acción breve, porque la liberación aminorada que condiciona la velocidad de absorción en el organismo es, de esta manera, el factor que va a limitar la eliminación;

- \* si el principio activo está destinado a tratamientos largos (ya que se sabe que hay problemas de observancia cuando hay varias tomas cotidianas).

En la práctica, es a veces difícil y aun imposible, desarrollar una forma de dicho tipo, en razón por ejemplo:

- \* para una forma oral, de una absorción digestiva del principio activo débil y/o inconstante y/o localizada en una parte del intestino delgado o de un efecto de primer paso en el hígado;

- \* de una cinética no lineal del principio activo o con variaciones interindividuales importantes.

#### IV. ESTUDIO ESPECÍFICO DE LAS FORMAS

Cuando una nueva sustancia es propuesta de entrada, para la comercialización, en forma de liberación aminorada, deben realizarse los ensayos de eficacia y seguridad usuales como para todos los nuevos medicamentos y dar la justificación del empleo de una forma de liberación prolongada.

Sin embargo, por regla general, el desarrollo de una forma de liberación prolongada se hace a partir de principios activos ya comercializados desde hace muchos años, en una o varias formas de liberación convencional y que son bien conocidos mediante los estudios toxicológicos, farmacológicos y clínicos. A veces ya existen en el mercado formas de liberación modificada de tipo similar.

Los estudios que deben ser realizados son específicos de la nueva forma y no del principio activo. Al lado de los estudios de toxicidad animal que conviene hacer para todas las nuevas formas, los estudios tienen como finalidad comprobar que la nueva forma corresponde a la definición, a las características galénicas y objetivos terapéuticos.

##### 1. Características galénicas

###### *Definición galénica de la dosis unitaria*

Para estar seguro de que todas las dosis unitarias que serán preparadas de manera industrial sean idénticas a las del lote de fabricación utilizado para

los ensayos clínicos, es de mayor importancia, para estas formas, definir de manera muy precisa:

- \* el proceso de fabricación,
- \* los ensayos de rutina.

Cuando se trata de formas orales dichos ensayos deben comprender, excepto casos justificados, un ensayo de disolución que debe realizarse en condiciones bien definidas. Los elementos de justificación de estos ensayos y límites elegidos deben aparecer en el informe científico.

#### *Estudio de validación galénica in vitro y/o in vivo*

Como lo indica la definición de la Farmacopea francesa, es necesario comparar los comportamientos in vitro e in vivo de una forma de liberación convencional con los de la forma de liberación prolongada realizada.

Son determinadas:

- \* La velocidad de liberación in vitro: los estudios de velocidad de disolución deben ser realizados a partir de pH diferentes, excepto justificación especial.

- \* La velocidad de liberación in vivo debe hacerse por un estudio de farmacocinética, el que es generalmente realizado después de la administración de una toma única, en sujetos sanos en ayunas.

- \* La influencia de la alimentación puede ser estudiada, especialmente si la forma galénica debe ser administrada durante o después de las comidas.

Las otras características estudiadas in vivo son:

- \* La importancia de la biodisponibilidad para averiguar si es necesario modificar, a priori, la posología cotidiana usual y determinar el factor posible de corrección para la determinación de las dosis equipotentes.

- \* La reproductibilidad: una variabilidad interindividual más importante que con la forma de liberación convencional, puede constituir un motivo eventual para rechazar la forma.

Cuando una forma de liberación aminorada se fabrica a diferentes dosis, conviene estudiar las performances de las varias formas para averiguar su similitud.

Si los estudios galénicos demuestran que la nueva forma es bioequivalente a una forma de liberación aminorada ya comercializada, es decir ya estudiada y avalada, estos estudios son suficientes para presentar el informe. Pero, si no es el caso, hay que averiguar si el objetivo terapéutico es alcanzado, es decir, si la nueva forma induce según un método de administración particular que conviene determinar:

- \* Una actividad terapéutica prolongada durante todo el intervalo de tiempo entre dos tomas y, globalmente, durante toda la duración del tratamiento.

\* Una actividad terapéutica equivalente o superior a la de la forma de liberación convencional.

\* Efectos indeseables similares o menos importantes que los obtenidos por el tratamiento con una forma de liberación convencional.

Estos efectos pueden ser originados por un metabolismo diferente del fármaco en relación directa con la velocidad de liberación a partir de la forma galénica. Así, una liberación rápida puede provocar una saturación de los sitios del metabolismo en el hígado, lo que produce un incremento de los niveles plasmáticos, mientras que una liberación aminorada puede inducir un metabolismo completo con aparición de subproductos tóxicos.

En este último caso, es necesario validar, desde el punto de vista terapéutico (cinético y/o clínico), la nueva forma y su modo de administración.

## 2. *Estudios de validación terapéutica*

Para evaluar la actividad terapéutica y los efectos secundarios de la nueva forma, en función de su modo particular de administración, hay que hacer administraciones repetidas en enfermos que deben recibir el medicamento.

En teoría, existen dos maneras posibles: una indirecta, la farmacocinética y otra directa, la clínica.

### *Método farmacocinético*

En un primer tiempo, se debe partir de la hipótesis que la actividad terapéutica y los efectos secundarios sean equivalentes a los de las formas de referencia, si las concentraciones circulantes:

\* son comparables con las obtenidas con las formas de liberación convencional y/o

\* están situadas en la zona terapéutica como por ejemplo, el caso de la quinidina, de la teofilina o del litio.

Así, se puede tomar la decisión de no hacer ensayos clínicos y en particular, en el segundo caso, en que existe una relación directa reconocida entre los niveles plasmáticos y la actividad terapéutica, como en el caso de la teofilina. Sin embargo, cada vez que sea posible, es interesante averiguar el mantenimiento de la actividad al fin del intervalo de tiempo entre dos tomas. Por ejemplo: actividad antiarrítmica mediante el ensayo de Holter.

En la práctica, esta manera de ver las cosas de manera sencilla es, en la mayoría de los casos, incorrecta cuando se comparan las formas de liberación convencional con las de liberación prolongada de un principio activo, para el cual no conocemos la zona de concentraciones terapéuticas. En efecto, las curvas de niveles plasmáticos en función del tiempo son diferentes (picos más bajos y menos numerosos o concentraciones al estado de equilibrio, en lugar de picos con la forma de liberación prolongada): por lo tanto es imposible tomar una decisión sobre el nivel de eficacia o de los efectos indeseables a partir de estos resultados.

*Estudios clínicos*

Los estudios clínicos son necesarios cuando:

\* Los estudios de farmacocinética no presentan concentraciones circulantes idénticas a las de las formas de liberación convencional y/o situadas en la zona terapéutica.

\* Una actividad terapéutica más importante o diferente y/o efectos secundarios reducidos son indicados por el laboratorio.

En general, estos estudios de eficacia y/o de tolerancia son comparables. La cuantificación de la actividad se obtiene a partir de los efectos farmacológicos o clínicos usualmente seleccionados como criterios de actividad de la clase terapéutica.

Varias maneras de ver el problema son posibles:

\* La comparación con el tratamiento clásico por una forma de liberación convencional.

Esta comparación (cruzada o simultánea) se hace de un tratamiento al otro, generalmente con dosis idénticas o equipotentes, para demostrar una equivalencia o una superioridad del tratamiento después de la administración de la forma de liberación prolongada. Es la manera más clásica de hacer, pero presenta muchas dificultades y limitaciones:

- La actividad y los efectos indeseables deben ser evaluados en función del tiempo durante el nictímero, y particularmente para la actividad farmacológica al fin de los intervalos de tiempo entre dos tomas, por ejemplo: antiarrítmico.

- La ausencia de diferencia significativa desde el punto de vista estadístico, que es frecuente durante los ensayos, no indica necesariamente la equivalencia terapéutica.

- La equivalencia demostrada puede ser aplicada:

- A la dosis única estudiada que puede corresponder, por ejemplo, a la posología normal del tratamiento de mantenimiento o la del tratamiento de ataque.

- A los enfermos estudiados: la extrapolación de una indicación a otra no puede hacerse de manera sistemática.

\* La comparación con una forma de liberación prolongada de eficacia demostrada.

Esta comparación clínica parece interesante porque, desde el punto de vista de la farmacocinética, los resultados obtenidos con una forma de liberación prolongada no son siempre superponibles con los de formas de liberación prolongada que proceden de orígenes diferentes.

\* La comparación con un placebo

Esta nueva demostración de la actividad con determinación simultánea de la duración de la acción después de una dosis única y/o administración repetida, en comparación con un placebo, es a menudo elegida y particularmente cuando la forma de liberación prolongada es totalmente diferente

de la forma de liberación convencional estándar y puede conducir a nuevas indicaciones, por ejemplo: la trinitrina, comprimidos o sistema transdérmico de liberación prolongada contra una forma de liberación convencional.

\* La comparación con un principio activo de referencia

Puede ser útil comparar la forma de liberación prolongada con otras sustancias seguras y eficaces de la misma clase terapéutica y, en particular, en la eventualidad ya evocada de nuevas indicaciones.

\* Estudios particulares: tolerancia general o local

La tolerancia general debe ser estudiada de manera específica en condiciones normales de utilización (si dicha tolerancia ya no fue estudiada durante los ensayos anteriores).

Algunas formas deben ser estudiadas desde el punto de vista local, por ejemplo los sistemas transdérmicos.

#### V. INDICACIONES Y MODOS DE UTILIZACIÓN DE LA FORMA DE LIBERACIÓN AMINORADA

El informe presentado por el fabricante debe indicar claramente todas las indicaciones, las modalidades de administración y si es oportuno, las precauciones particulares de utilización.

##### 1. *Indicaciones*

Para un principio activo dado, las indicaciones de una forma de liberación prolongada no son sistemáticamente las de una forma de liberación convencional. Pueden ser diferentes, abriendo así un nuevo campo de utilización (por ejemplo: los derivados nitrados) o son más reducidas en comparación con una forma de liberación convencional. Este último punto puede observarse:

- \* si la forma de liberación prolongada no es adecuada en el tratamiento de situaciones patológicas que necesitan una acción rápida y corta;
- \* si la extrapolación de una indicación a otra no puede hacerse de manera sistemática.

##### 2. *Modalidades de administración*

El informe debe precisar si es posible utilizar la forma de liberación prolongada (o sus diferentes presentaciones):

- \* al inicio del tratamiento con una dosis fija o con un aumento progresivo de la posología, a pesar de una dosis elevada, y/o teniendo en cuenta el retraso de la acción;
- \* en tratamiento(s) de ataque, y/o

\* en tratamiento(s) de mantenimiento aplicándose a toda la gama de dosis empleadas usualmente.

Al final de esta recapitulación de las posibilidades de utilización, conviene considerar dos eventualidades:

\* La forma de liberación prolongada puede ser utilizada para la totalidad de los tratamientos, en todos los enfermos que necesitan este medicamento: en estas condiciones la forma de liberación convencional no es indispensable y puede aparecer interesante, para simplificar la prescripción, retirarla del mercado.

\* La forma de liberación convencional, debido a la pequeña cantidad de principio activo, tiene una gran facilidad de utilización y conserva su interés en:

- todas las adaptaciones de posología, al principio del tratamiento antes de sustituir eventualmente la forma de liberación convencional por la forma de liberación prolongada a partir de una dosis equivalente;
- los tratamientos de mantenimiento con posologías particulares diferentes de las estudiadas durante el desarrollo de la forma de liberación prolongada;
- y por último, en los tratamientos de tipos de enfermos particulares: niños, ancianos, enfermos presentando patologías renales, etc.

Si es necesario mantener la forma de liberación convencional al lado de la nueva forma de liberación prolongada, el fabricante debe indicar de manera muy precisa los sitios y modalidades de utilización respectivos de la forma de liberación convencional y de la forma de liberación prolongada con objeto de disminuir los problemas de prescripción para el médico y los riesgos sistemáticos de sobredosificación (o subdosificación) para los enfermos.

Además, la licencia no puede ser otorgada al fabricante sólo para la forma de liberación prolongada si no existen otras formas consideradas como necesarias para asegurar, en el ámbito de la adaptación posológica, el efecto terapéutico y la reducción de la toxicidad en las condiciones normales de utilización de este principio activo.

### 3. *Precauciones particulares de utilización*

Las recomendaciones específicas que permiten asegurar condiciones óptimas de utilización deben ser indicadas (por ejemplo: no se masca, etc.).

## VI. CONCLUSIÓN

Numerosos principios activos presentados en el mercado en una forma galénica clásica, tienen una duración de acción corta que impone una repetición de las tomas, la que puede originar errores u omisiones. Así, todas

las modalidades que permiten aumentar la duración de acción tienen una justificación terapéutica.

Estos medicamentos de liberación prolongada son generalmente obtenidos por un incremento de la dosis unitaria de principio activo. Pueden ser formas de liberación convencional que tienen más principio activo pero, en la mayoría de los casos, se trata de formas de liberación prolongada, pues para evitar el aumento de los efectos adversos ligados a la sobredosificación, es necesario modificar las características galénicas del sistema de liberación.

Los estudios que deben ser realizados son excepcionalmente los mismos que para el informe de un medicamento genérico en que el objetivo es demostrar la bioequivalencia en comparación con una forma de referencia.

Por eso, el informe debe justificar la necesidad de la liberación prolongada y:

- \* definir los resultados *in vitro* y/o *in vivo*;

- \* dar la justificación de la forma desde el punto de vista terapéutico, es decir, asegurar (indirectamente mediante un método farmacocinético y/o directamente por un estudio clínico) por lo menos una equivalencia de actividad y de efectos adversos en las condiciones indicadas de utilización;

- \* precisar las indicaciones y modalidades de utilización de la o las formas galénicas en comparación con las formas existentes ya en el mercado.

Por último, es interesante que el informe subraye:

- \* *el interés clínico* de estas nuevas formas,

- \* y particularmente para las formas de liberación prolongada, *la importancia del adelanto terapéutico realizado*, ligado por lo menos a la reducción más o menos importante del número de las tomas y a la simplificación del tratamiento y, en la eventualidad, a las nuevas indicaciones, a la reducción de los efectos secundarios, al aumento de la actividad, a la mejoría de la observancia. Estas ventajas eventuales no pueden ser indicadas sin una demostración rigurosa.

### Bibliografía

- Pharmacopée française, X<sup>e</sup> édition, 1987.
- Bases scientifiques et réglementaires de l'évaluation des médicaments, Colloque INSERM 15-19 décembre 1980, vol. 96, éditions INSERM, Paris, 1980.
- Voies nouvelles de l'évaluation scientifique et réglementaire du médicament, 2<sup>o</sup> Colloque INSERM-DPHM 21-24 novembre 1983, vol. 112, éditions INSERM, Paris, 1983.
- Développement et évaluation du médicament, 3<sup>o</sup> Colloque INSERM-DPHM 26-29 janvier 1987, vol. 157, éditions INSERM, Paris, 1987.
- J.-M. AIACHE, D. DARBEAU, J.J. THÉBAULT, J. BOUGARET, M. TUR-LIER, *Les comprimés à matrice hydrophile: une nouvelle forme galénique à libération contrôlée de théophylline*, Semaine des Hôpitaux, 61<sup>e</sup> année, n<sup>o</sup> 5, 1985, 243-250.

II  
PRUEBAS DE DISOLUCIÓN IN VITRO  
Y BIODISPONIBILIDAD



## CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE SOLUBILIDAD Y DISOLUCIÓN DE MEDICAMENTOS

*Tamara Yates K. \**

Dado que la velocidad de absorción de un principio activo se correlaciona con la velocidad de disolución, cuando se administran formas sólidas, ésta última se convierte en el ensayo de elección "in vitro" para poder emitir un juicio sobre el comportamiento que tendrá el medicamento "in vivo".

Entre los diversos factores que pueden influir en la velocidad de disolución y por ende en la velocidad de absorción de un principio activo, están las propiedades físico-químicas de éste, que van a condicionar su biodisponibilidad, especialmente cuando se trata de especies químicas poco solubles en agua, en cuyo caso la disolución de los mismos es el factor limitante de su absorción. Entre dichas propiedades son importantes de considerar: el tamaño de las partículas, el estado amorfo o cristalino, la existencia de polimorfos, la formación de sales y de ésteres, entre otros.

Se puede señalar que en general, a excepción de algunos casos, todo principio activo para poder ser absorbido debe disolverse previamente, puesto que antes de cruzar una membrana biológica debe ser solubilizado en los líquidos que bañan dicha membrana. Si el principio activo está incluido en una forma farmacéutica, éste debe ser liberado de ella antes de disolverse.

Interesa, por tanto, considerar la disolución de los principios activos, y especialmente aquellos contenidos en una forma farmacéutica sólida, que son las formas más empleadas, y muy en particular cuando se trata de entidades químicas poco solubles en agua, en cuyo caso la disolución es el factor limitante de su absorción.

Para poder reflejar el comportamiento de un medicamento "in vivo" cuando la disolución es un factor limitante de la absorción, se determina su velocidad de disolución "in vitro". Estos ensayos "in vitro" proporcionarán una idea aproximada de lo que ocurrirá tras la administración oral de un medicamento.

Para comprender el proceso de la disolución, se comentan a continuación algunos aspectos teóricos.

\* Departamento de Farmacia. Facultad de Farmacia. Universidad de Concepción.

## ASPECTOS TEÓRICOS DE LA DISOLUCIÓN

El producto que se va a disolver o "soluto", pasa al "disolvente" que constituye la fase líquida, para formar una "solución". Este paso del soluto al disolvente está condicionado por una diferencia de concentración necesaria para la obtención de la solución.

Una partícula sólida se caracteriza por su tamaño, su forma, su estado amorfo o cristalino, y su densidad, relacionadas con su grado de porosidad.

Para que se realice el intercambio sólido-líquido es preciso que primero se produzca la humectación de la partícula sólida, que dependerá entre otras características, de la tensión superficial del líquido. Enseguida, el líquido debe penetrar en los poros del sólido.

Es muy importante entonces, conocer los factores físicos que van a influir en la disolución de los principios activos contenidos en una forma farmacéutica sólida, tanto como las condiciones mecánicas que rigen los intercambios entre el disolvente y el soluto.

La velocidad a la cual se disuelve un sólido en un solvente fue propuesta en términos cuantitativos por Noyes-Whitney en 1897 (1) y modificada posteriormente por otros investigadores. Si se considera que  $m$  es la cantidad de soluto disuelta en función del tiempo  $t$ , para una superficie de intercambio  $S$ ; que  $C_s$  es la concentración a saturación (en la zona de contacto entre el sólido y el líquido); y que  $C$  es la concentración en un punto de la solución, fuera de la película que envuelve al sólido, entonces la variación de  $m$  en función del tiempo, se puede escribir como: (2)

$$\frac{dm}{dt} = K \cdot S (C_s - C)$$

o la expresión más corriente que es:

$$\frac{dc}{dt} = K \cdot S (C_s - C)$$

que es la ecuación que rige el proceso de disolución, en la cual  $K$  es la constante de velocidad de disolución.

El modo más adecuado para expresar la velocidad de disolución de un principio activo consiste en establecer la cinética del proceso y determinar la constante de velocidad. En la mayoría de los casos sólo se puede determinar la cinética mediante el estudio de la evolución de la concentración del soluto disuelto (o en algunos casos, la cantidad que queda sin disolver), con el tiempo.

Si se representan las concentraciones del principio activo o sus cantidades disueltas frente a los tiempos de recogida de muestra se obtiene la cinética de disolución que rige el proceso.

Para realizar los ensayos de disolución se utiliza un medio de composición determinada, cuyo pH es conocido (pH 1-8), y que suele simular la de los líquidos gástrico e intestinal. Mientras dure el ensayo, se deben mantener constantes todas las condiciones (pH, temperatura (37°C), agitación, composición del medio), con el fin de poder reproducir en un momento dado el proceso de disolución. Para valorar la cantidad de principio activo disuelto, se van tomando muestras de líquido a intervalos de tiempo predeterminados, y la valoración se realiza por el método apropiado.

Entre los numerosos factores que pueden influir en la velocidad de disolución, y en consecuencia en la absorción de los medicamentos administrados por vía oral, están los factores físico-químicos.

#### FACTORES FÍSICO-QUÍMICOS DEL PRINCIPIO ACTIVO

Analizando los parámetros de la ecuación de Noyes-Whitney ya citada, se puede observar que los factores que pueden influir en la velocidad de disolución son el tamaño de las partículas y el coeficiente de solubilidad del sólido.

El *tamaño de las partículas* es uno de los primeros parámetros que hay que determinar para obtener la velocidad de absorción potencial del principio activo. La velocidad de absorción al estar en función de la solubilidad y de la velocidad de disolución del principio activo en los medios biológicos, hace destacar la importancia que tiene la superficie efectiva de las partículas en contacto con el disolvente.

Si se analiza nuevamente la ecuación que rige el proceso de disolución, se observa que la cinética de disolución está condicionada por la variación de superficie  $S$  que experimenta el sólido a lo largo del proceso en función del tiempo. La velocidad de disolución al ser proporcional a la superficie efectiva del principio activo en contacto con el disolvente, hace pensar en disminuir el tamaño de las partículas del principio activo, para aumentar la superficie de contacto entre el soluto y el disolvente, disminución que producirá en consecuencia un aumento en la velocidad de absorción, si ésta está limitada por la disolución.

La reducción del tamaño de las partículas influye no sólo sobre la velocidad de disolución, sino también, en menor grado, sobre la solubilidad del producto, según la siguiente ecuación: (3)

$$\log \frac{S}{S_0} = \frac{2 \cdot \gamma \cdot V}{2,303 R T r}$$

donde:

$S$  es la solubilidad de las partículas pequeñas  
 $S_0$  es la solubilidad de las partículas grandes

- $\gamma$  es la tensión superficial de las partículas  
V es el volumen molar  
r es el radio de las partículas.

La solubilidad aumenta cuando disminuye el tamaño de las partículas. Sin embargo, la incidencia de este aumento de solubilidad es pequeña respecto a la del aumento de la superficie por disminución del tamaño de partícula. Higuchi (4) confirma que la solubilidad sólo aumenta un 1%, aunque el tamaño de las partículas se disminuya hasta una micra.

El ejemplo más clásico de la influencia del tamaño de partícula en la biodisponibilidad, es el de la griseofulvina, para la cual se obtienen niveles plasmáticos similares, con la mitad de la dosis, cuando se microniza (5).

Existen muchos ejemplos en los cuales se demuestran los efectos de la modificación del tamaño de las partículas en la biodisponibilidad y en las respuestas terapéuticas de algunos principios activos poco solubles.

Con frecuencia, se observa que existe un tamaño óptimo que favorece la disolución, tamaño lo suficientemente pequeño como para que la superficie específica tenga un valor conveniente, pero sin pasar ciertos límites.

Pero no siempre debe intentarse disminuir el diámetro de las partículas del principio activo, ya que en algunos casos y por diversos motivos, esta reducción del tamaño no proporciona ventajas apreciables, e incluso puede ser contraproducente. Es el caso de la nitrofurantoína, que administrada en forma macrocristalina (150 micras) permite una mayor acumulación renal, a la vez que más regular y prolongada, que cuando se administra como partículas de 10 micras (tamaño utilizado en un principio) (6).

Cuando se preparan formas farmacéuticas de acción retardada, interesa utilizar partículas voluminosas para disminuir la absorción.

Por otra parte, si la velocidad de disolución del principio activo, no es el único factor que influye sobre su velocidad de absorción, el modificar el tamaño de las partículas, puede que no tenga mucha repercusión a nivel de la absorción.

El estado amorfo o cristalino y la existencia de diversos polimorfos de una misma especie química, es otra de las variables que hay que considerar.

A veces, simples variaciones (imperceptibles) en la disposición de las moléculas sobre el retículo cristalino, la presencia de contaminantes, la formación de solvatos y clatratos, alteran la solubilidad y cinética de disolución del medicamento, lo que supone modificar su biodisponibilidad.

Generalmente, las sustancias amorfas son más solubles que las cristalinas, y esto se debe a que se necesita aportar más energía para arrancar una molécula de una red cristalina que a partir del estado amorfo, en la cual las moléculas se encuentran en estado desorganizado. El estado cristalino se caracteriza por un alto grado de ordenamiento interno, ya que durante el proceso de cristalización, los átomos, moléculas o iones que se encuentran distribuidos al azar, se disponen en forma regular, formando un retículo característico.

En consecuencia, un compuesto amorfo será, normalmente, más soluble que la misma especie cristalizada. En la literatura se citan numerosos ejemplos, de ellos, el más clásico y representativo es el de la novobiocina, que sólo es activa en su forma amorfa, siendo 10 veces más soluble que la forma cristalina obteniéndose niveles hemáticos superiores (7).

Si un principio activo se presenta en forma cristalina, la forma de los cristales va a influir en la velocidad de disolución. Un mismo compuesto puede cristalizar en varios *hábitos cristalinos* diferentes, es decir, con distintas formas externas pero con la misma estructura interna, los cuales presentarán diferentes propiedades farmacéuticas, debido a que desarrollan diferentes caras en el cristal. Cuando hay diferencias en la estructura interna, diferencia que estriba en la distinta agrupación de las moléculas al estado sólido entre un morfo y otro, se habla de *polimorfismo*. Los polimorfos son químicamente idénticos, pero presentan diferentes propiedades físicas, entre ellas, punto de fusión, solubilidad; pueden presentar diferentes velocidades de disolución, lo que va a implicar distinta biodisponibilidad. El ejemplo más conocido es el del palmitato de cloramfenicol que existe en varias formas (A, B y C), de las cuales el polimorfo B presenta niveles sanguíneos más elevados (8).

También se presentarán diferencias en lo que se refiere a la disolución, en el caso de que un medicamento se encuentre a la forma anhidra o hidratada. Por lo general, la disolución acuosa es mayor a partir de una forma anhidra que a partir de la forma hidratada del mismo principio activo, como sucede con la ampicilina y la amoxicilina administradas por vía oral, en que la forma anhidra de ambos antibióticos es más soluble que la forma trihidrato, lo que se traduce en una mayor velocidad de disolución y en la obtención de niveles sanguíneos más elevados (9).

Se ha descrito cómo influye el estado físico de un principio activo en la velocidad de disolución. De manera análoga, una modificación en su estado químico puede influir definitivamente en la disolución, aumentando la solubilidad de éste.

La *formación de sales* es el recurso químico más utilizado, puesto que la gran mayoría de los medicamentos tienen carácter ácido o básico, generalmente débiles. El anión o catión salificante, pueden modificar la estabilidad, la solubilidad y la biodisponibilidad de un medicamento. Pero no siempre la formación de sales puede mejorar la biodisponibilidad ya que hay casos en los cuales se pretende lo contrario, es decir, disminuir la solubilidad para obtener una cesión sostenida o prolongada del principio activo.

La *formación de ésteres* es otro recurso químico. Por lo general, conduce a un retardo de la disolución, para: a) evitar una degradación del producto a nivel gástrico, como ocurre con los ésteres de la lincomicina, que por sí mismos son inactivos en medio gástrico debido a su propia insolubilidad y activos en medio intestinal debido a que se hidrolizan en este medio, con liberación y absorción del principio activo (10); b) retardar o prolongar la

acción de algunos medicamentos como hormonas esteroideas, o c) enmascarar un sabor desagradable, como el cloramfenicol que es muy amargo en su forma libre, mientras que sus ésteres (palmitato y estearato) son insípidos y fáciles de administrar.

### Bibliografía

1. NOYES, A.A. y WHITNEY W.R., *J. Am. Chem. Soc.*, 19, 930 (1897).
2. CARSTENSEN, J.T. *Solid Pharmaceutics*, Academic Press Inc., New York, pág. 52 (1980).
3. MARTIN, A., SWARBRICK, J. y CAMMARATA, A. *Physical Pharmacy*, Lea and Febiger, 3a. ed., pág. 302 (1983).
4. HIGUCHI, T., *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 47, 657 (1958).
5. ATKINSON, R.M., BEDFORD, C., CHILD, K. J. y TOMICH, E.G. *Antibiotics and Chemotherapy*, 12, 232 (1962).
6. CONKLIN, J.D., SOBERS, J.R. y WAGNER, D.L. *J. Pharm. Sci.*, 58, 1365 (1969).
7. MULLINS, J.D. y MACER, T.J. *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 49, 245 (1960).
8. AGUIAR, A.J., KINNEL, A.W. y SAMYN, J.C. *J. Pharm. Sci.*, 56, 847 (1967).
9. POOLE, J.W., OWEN, G., SILVERIO, J. *Curr. Ther. Res.*, 10, 292 (1968).
10. FLERCHER, H.P., MURRAY, H.M. y WEDDON, T.E. *J. Pharm. Sci.*, 57, 2101 (1968).

# LAS PRUEBAS OFICIALES DE DISOLUCIÓN "IN VITRO"

*Ana María Concha\**

## I. INTRODUCCIÓN

En esta presentación se analizarán los métodos oficiales de disolución "in vitro" que aparecen en la Farmacopea de EE.UU. (USP) y en la British Farmacopea (BP), por ser éstos los más difundidos y usados en Chile.

La USPXXII ha especificado pruebas de disolución en alrededor de 500 monografías de formas farmacéuticas sólidas de uso oral, mientras la BP'80 lo ha hecho en un total de 18 monografías.

Las pruebas de disolución son métodos de control in vitro que permiten evaluar las características de liberación de un fármaco desde su forma farmacéutica a un medio de disolución apropiado en condiciones experimentales cuidadosamente estandarizadas.

La USP establece para la prueba de disolución dos métodos diferentes denominados:

- aparato 1 (o método del canastillo)
- aparato 2 (o método de la paleta)

La BP especifica el uso del método del canastillo, con ligeras modificaciones respecto del método 1 de la USP.

Los aparatos 1 y 2 de la USP constan de un equipo básico idéntico con ejes de canastillo o paleta intercambiables.

La prueba de disolución USP se realiza en seis comprimidos o cápsulas al mismo tiempo. El volumen correcto de medio de disolución se coloca en cada vaso y se mantiene a 37°C antes de comenzar el análisis.

La forma farmacéutica sólida se sumerge en el medio de disolución a tiempo cero, usando la velocidad de agitación y el tipo de agitador especificado. Se toman alícuotas a los tiempos establecidos en la monografía, se filtran y se analizan para determinar el porcentaje del fármaco disuelto.

Cada monografía especifica además las condiciones experimentales particulares para cada producto: / Aparato (1 o 2) / Velocidad de Agitación / Medio de Disolución y Volumen / Tiempo de Muestreo / Metodología Analítica / Especificación (% disuelto; tiempo) /.

La determinación final respecto de si el producto pasa o no el ensayo se hace en base a una tabla de tolerancia que para la USP establece tres fases

\* Instituto de Salud Pública de Chile.

(6, 12 y 24 unidades a analizar), mientras la BP requiere realizar el test en dos fases (5 y 5 unidades).

Si se desea que los datos de disolución sean significativos y válidos, los resultados de análisis sucesivos del mismo producto deberían ser razonablemente consistentes.

De manera tal que se debe encontrar buena reproducibilidad, aun cuando la prueba se realice en diferentes laboratorios o con diferente operador, lo cual significaría que todas las variables involucradas en el sistema han sido comprendidas claramente y se mantienen bajo control.

El analista debe considerar el ensayo de disolución en su totalidad como un "sistema". Ninguna variable se debe considerar menos importante y todas deben formar parte del protocolo analítico.

A continuación se hará una breve discusión de las variables más comunes que afectan el sistema de disolución, con especial hincapié en las especificaciones oficiales y la forma de evaluarlas y controlarlas.

## II. VARIABLES DEL SISTEMA DE DISOLUCIÓN

### 1. *Equipo de Disolución*

#### 1.1. *Geometría del Sistema*

La USP y la BP especifican que el eje del elemento de rotación (de canasta o paleta) debe coincidir en todos los puntos con el eje central del vaso de disolución dentro de  $\pm 2$  mm.

Esta especificación define el alineamiento, el centrado y la excentricidad de los ejes.

##### 1.1.1. *Alineamiento de Ejes*

Esta variable parece ser la influencia externa más importante en ambos métodos (paleta y canastillo).

La medición y ajuste de esta variable se hace una vez que el baño y la base del equipo han sido razonablemente nivelados mediante el uso de un nivel de burbuja.

Para chequear y ajustar el alineamiento se recomienda el uso de una escuadra y la tapa de un vaso de disolución como base de la escuadra. El procedimiento se debe realizar en dos planos ubicados a  $90^\circ$  para asegurar la perpendicularidad en esos dos planos.

Se recomienda chequear esta variable cada vez que se mueve el equipo y, como buenas prácticas de laboratorio, cada tres a seis meses.

##### 1.1.2. *Centrado de los Ejes*

Las variaciones en el diámetro externo de los vasos de disolución hacen



necesario ubicar cada vaso individualmente con respecto al centro de rotación, a fin de cumplir la especificación  $\pm 2$  mm.

Los equipos de disolución han adoptado un sistema de tres argollas que ajustan el vaso con su centrado exacto respecto al eje de rotación. Es recomendable numerar y marcar los vasos para luego usarlos en la misma correcta ubicación en el aparato.

Este ajuste debe formar parte del procedimiento rutinario en un buen análisis de disolución.

### *1.1.3. Excentricidad de los ejes*

La USP especifica que el eje de agitación debe rotar sin excentricidad "significativa", mientras la BP especifica que debe rotar sin excentricidad "perceptible".

El término "perceptible" es difícil de definir ya que depende de la habilidad del operador; en cambio el término "significativo" pone en el experimentador la responsabilidad de demostrar que la excentricidad no influye en el test.

Ambos textos, sin embargo, definen el límite externo de la excentricidad, al especificar el límite  $\pm 2$  mm. Se podría interpretar, por lo tanto, que se permite una excentricidad tan excesiva como  $\pm 2$  mm (4 mm en total), pero tal excentricidad no debe afectar "significativamente" la velocidad de disolución.

El grado de excentricidad afecta en mayor proporción en el método de la paleta que en el del canastillo.

### *1.2. Vibración en el Sistema*

La vibración puede cambiar el flujo laminar del líquido e introducir energía no deseada al sistema dinámico. Ambos efectos pueden provocar resultados erráticos entre uno y otro análisis o entre vasos de disolución, aumentando la velocidad de disolución y el coeficiente de variación.

Ningún sistema está libre de vibración. Lo ideal es reducir la vibración a un nivel mínimo manejable.

La USP establece que ninguna parte del sistema, incluyendo el contorno en el cual está montado, debe contribuir significativamente a la vibración que no sea la emitida por la suave rotación del elemento agitador.

La BP especifica que la vibración de desplazamiento de otros equipos, incluyendo el baño María, debe ser minimizada.

Un sistema satisfactorio de aislar el baño María del mesón de laboratorio ha sido montando el baño en una plancha de poliuretano.

Cualquier elemento del laboratorio que pueda contribuir a la vibración, como unidades de aire acondicionado, centrífugas, bombas, etc., debe ser monitoreado y controlado.

### 1.3. Velocidad de agitación

La velocidad de agitación, generalmente de 50 a 150 rpm, es la variable que determina cuán rápido una forma farmacéutica se desintegra y/o disuelve en un volumen especificado de medio de disolución.

La USP requiere que la velocidad de agitación se mantenga en  $\pm 4\%$  de lo especificado, mientras la BP especifica mantenerla en  $\pm 5\%$ .

La velocidad de agitación es fácilmente controlada y monitoreada. Modernos controles de velocidad permiten una lectura constante y digital de las rpm.

Se ha observado que después de iniciar su funcionamiento, los equipos tienden a aumentar la velocidad de agitación, por lo cual es esencial estabilizar la lectura digital de las rpm por un período preliminar antes de comenzar el análisis.

Es conveniente chequear si la lectura digital corresponde a la velocidad real que está dando el equipo. Para ello basta colocar un papel engomado en el extremo del eje y contar cuántas veces da la vuelta completa en un tiempo determinado cronometrado.

### 1.4. Control de temperatura

Efecto de las variaciones de temperatura en los resultados de disolución dependerá de las curvas de temperatura / solubilidad del fármaco y excipientes de la forma farmacéutica.

Tanto la USP como la BP especifican  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  como temperatura de trabajo, durante la prueba de disolución.

El control de esta variable es relativamente simple:

- a) Equilibrar la temperatura a  $37^{\circ}\text{C}$  antes de comenzar el análisis.
- b) Monitorear la temperatura (por lo menos cada una hora)
- c) Chequear la temperatura al final del análisis.

Es fundamental para este control usar termómetros adecuadamente calibrados.

### 1.5. Posición vertical de paleta o canasta

La USP especifica que la distancia entre el fondo interno del vaso y el fondo de la canasta o paleta se debe mantener en  $25\text{ mm} \pm 2\text{ mm}$ , y la BP especifica 18 a 22 mm.

Ya que la profundidad del vaso puede variar, cada paleta o canasta debe ser ajustada individualmente a la distancia especificada.

Existen calibradores de altura que permiten hacer este ajuste en forma simple. Se pueden marcar los ejes o usar collares ajustables para establecer la posición requerida, de manera que ésta pueda ser repetida en forma rápida y segura.

### 1.6. Posición y método de muestreo

La posición de muestreo puede influir en mayor o menor grado en los resultados de disolución dependiendo del tamaño de las partículas en que se desintegra el producto y de la diferencia en la gravedad específica entre las partículas y el medio de disolución.

La USP establece que la muestra debe ser extraída desde una zona media entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de la canasta o paleta y a no menos de 1 cm de la pared del vaso.

La BP especifica el punto ubicado en la mitad entre la pared del vaso y la pared de la canasta y a mitad de la canasta.

La especificación USP presenta el inconveniente de que es difícil de cumplirla cuando se usan 500 ml de medio de disolución, y además permite muestrear desde puntos muy cercanos a la canasta.

El muestreo automático tiene la ventaja sobre el muestreo manual de que la posición de muestreo es siempre reproducible y para efectos de filtración la cantidad a muestrear disminuye.

Es preciso reducir lo más posible el tiempo en que el sistema de muestreo está en el vaso de disolución, ya que la presencia del dispositivo puede producir cambios en el flujo hidrodinámico.

### 1.7. Cuidados y manipulación de paletas y canastillos

Los canastillos y paletas deben ser constantemente inspeccionados, manipulados como instrumentos delicados y almacenados adecuadamente. Se recomienda descartar los canastillos que se observen torcidos o con otros defectos que no se puedan corregir por simple manipulación.

La cubierta de polifluorocarbono de las paletas se puede dañar y picar si éstas se dejan caer o se tiran unas contra otras.

### 1.8. Formas farmacéuticas que flotan

Uno de los problemas del método de la paleta es que algunas formas farmacéuticas como las cápsulas tienden a flotar en el medio de disolución a causa de su baja gravedad específica.

La USP permite el uso de una pequeña hélice de material no reactivo para mantener la forma farmacéutica en el fondo del vaso.

## 2. Medio de Disolución

La USP especifica como medios de disolución más comunes: agua, ácido clorhídrico 0,1 N y buffer fosfato de diferentes pH.

### 2.1. pH del medio de disolución

Es recomendable determinar el pH del medio de disolución hasta dos

cifras significativas y en un potenciómetro calibrado. Esto es especialmente crítico en fármacos en que la solubilidad es muy dependiente del pH.

La USP especifica que si el medio de disolución es una solución buffer, el pH debe estar dentro de 0,05 unidades respecto al valor especificado.

### *2.2. Evaporación del medio de disolución*

Para reducir el error producido por la evaporación del medio de disolución se recomienda precalentarlo a aproximadamente 37°C antes de agregarlo al baño María, el cual debe estar previamente calentado a la misma temperatura.

### *2.3. Volumen del medio de disolución*

Los volúmenes de medio de disolución más comúnmente especificados son 900 ml y 500 ml. Estos volúmenes se miden generalmente con probetas graduadas de 1 lt. El error que se comete con esta medida, atribuido al gran diámetro del cilindro graduado, se ha estimado por experiencia en 0,5 a 1%. Si el volumen se mide a 37°C, la expansión del agua causa un error adicional de alrededor de 0,4%.

La USP especifica que si los gases disueltos pueden cambiar los resultados del test, éstos deberían ser removidos del medio de disolución. La BP establece que el medio de disolución debe ser desaireado.

La presencia de gases disueltos puede afectar de varias maneras el análisis, siendo más crítico en el método del canastillo que en el de la paleta. El gas disuelto puede ocasionar principalmente:

- que las burbujas de aire obstruyan la malla del canastillo impidiendo el flujo de medio de disolución hacia y desde la canasta,
- que el gas cambie el patrón de movimiento de las partículas al ser liberado en pequeñas burbujas por los cambios de temperatura,
- que las burbujas rodeen las partículas del producto desintegrado disminuyendo el contacto líquido/sólido,

Los gases disueltos no se deben confundir con burbujas de aire de la atmósfera que ocasionalmente son atrapadas en el medio cuando la forma farmacéutica y la canasta se sumergen. Si una burbuja de aire atrapa la forma farmacéutica en la parte superior de la canasta se deben eliminar los resultados de este vaso.

Existen varias formas de eliminar la presencia de aire en el medio de disolución, como por ejemplo: hervir el agua y dejarla enfriar (método largo, caro y engorroso); sonicar el medio a 37°C (buen método) o extraer el aire por vacío (método barato y conveniente).

Una vez desaireada el agua, se puede guardar adecuadamente en botellones de cuello estrecho, con tapa.

### 3. Metodología analítica

#### 3.1. Método de filtración

El uso inapropiado de filtros es una fuente de error común en el ensayo de disolución.

Es importante elegir un filtro que no absorba significativamente el fármaco desde la solución o que por sí solo no libere material dentro de la solución filtrada (estas recomendaciones están especificadas en la BP).

Para evaluar la interferencia del método de filtración en el resultado del análisis se recomienda filtrar el estándar en las mismas condiciones usadas para las muestras.

#### 3.2. Método analítico

La idoneidad del método analítico debe ser evaluada en forma individual para cada fármaco. Aproximadamente el 80% de los métodos analíticos indicados en las monografías de disolución USP especifican lecturas directas de las muestras al ultravioleta. Aunque últimamente han ido apareciendo con mayor frecuencia métodos HPLC.

Es necesario enfatizar la importancia de no usar valores teóricos de coeficientes de extinción, sino usar soluciones estándar recién preparadas.

Si es necesario disolver el estándar en un solvente orgánico (generalmente etanol) éste no debe exceder el 1 al 3% del volumen total, ni debe interferir con el análisis.

## III. CALIBRACIÓN DEL SISTEMA DE DISOLUCIÓN

La USP establece que el equipo de disolución se debe calibrar con comprimidos calibradores USP tipo desintegrable y tipo no desintegrable, de acuerdo a las condiciones de operación especificadas.

La BP no establece algún tipo de calibración.

Existen dos tipos de comprimidos calibradores USP:

– Tipo desintegrable: Prednisona comprimidos 50 mg (excipiente lactosa).

– Tipo no desintegrable: Acido Salicílico comprimidos 300 mg.

Cada lote de calibradores especifica un rango de aceptación, expresado en % disuelto a los 30 minutos, de acuerdo a la velocidad de agitación y al método 1 o 2 usado.

Antes de proceder a calibrar, se deben chequear y ajustar cuidadosamente todas las variables características del sistema, que ya se han discutido previamente.

Es conveniente almacenar los calibradores en condiciones libres de humedad, ya que el producto húmedo puede presentar un comportamiento

muy diferente y en forma irreversible (especialmente ocurre con los comprimidos de Prednisona - Lactosa).

El equipo se debe calibrar cada vez que se cambia de ubicación o cuando se le hace algún cambio significativo. Es una buena práctica de laboratorio calibrarlo por lo menos cuatro veces al año como rutina básica para prevenir cualquier desalineamiento debido al uso o a la pérdida de las condiciones que requieren estar bajo control.

### Bibliografía

1. The United States Pharmacopeia, Twenty - Two Revision (1990).
2. The British Pharmacopeia 1980, A 114 (1980).
3. HANSON, W. *Handbook of Dissolution Testing*. Pharmaceutical Technology Publications (1982).
4. COX, D., DOUGLAS, C., FURMAN, W., KIRGHOFER, R., MYRICK, J., WELLS, C. *Guidelines for Dissolution Testing*. Pharmaceutical Technology Publications (1978).

# MODULACIÓN DE LA SOLUBILIDAD Y VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN

*Gilberto Gaete C.\**

Un principio activo desde una forma farmacéutica debe traspasar diversas barreras, hasta alcanzar los receptores específicos y desencadenar una serie de eventos que producirán el efecto terapéutico deseado (1, 2, 3, 4, 5, 6).

El paso del principio activo, desde un medio a otro, ocurre por procesos cinéticos donde puede influir una gran variedad de factores que modifiquen las características del fenómeno (1, 5, 6).

Las investigaciones realizadas en las últimas décadas han permitido definir y comprender numerosos parámetros que influyen en las características cinéticas del paso de principios activos a través de estas barreras.

Una vez que el fármaco ha logrado ingresar a la circulación sistémica, los procesos de distribución, metabolización y eliminación son dependientes fundamentalmente de la droga y los cambios que puedan presentarse se pueden atribuir a variaciones individuales o estados patológicos de la persona (1, 4).

Sin embargo, los pasos previos al ingreso al torrente sanguíneo son dependientes de múltiples factores que pueden ser modificados o alterados y pueden afectar las características cinéticas globales del proceso (1, 3, 6, 7, 8).

En términos generales éstos se pueden dividir en 4 grandes categorías:

1. Características físico-químicas del principio activo, tales como: tamaño de partículas, coeficiente de partición, pK, polimorfismo, etc.

2. Vías de administración de la forma farmacéutica: endovenosa, intramuscular, oral, rectal, etc.

3. Formas farmacéuticas y procesos de elaboración: soluciones, suspensiones, supositorios, comprimidos, cápsulas, etc.

Excipientes utilizados, compresión directa, tiempo de mezclado, proceso de secado, dureza, etc.

4. Características fisiológicas del individuo: raza, sexo, edad, estado patológico, etc.

De todos los medicamentos que se expenden en el mercado, los más ampliamente utilizados son los preparados orales sólidos por su comodidad y facilidad de ingesta (2, 3, 4).

Sin embargo, es en estos fármacos donde deben ocurrir varios procesos

\* Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéuticos, Universidad de Chile.

que permitan liberar el principio activo desde la forma farmacéutica y de esta manera estar disponible para su posterior absorción.

El estudio de preformulación consiste en investigar las características físico-químicas del principio activo, las interacciones con excipientes, evaluaciones de estabilidad y otros ensayos que generan información importante que permitan obtener una forma farmacéutica eficaz, durable y segura (9, 10).

Pero, previo al diseño de la formulación más apropiada para cumplir con esos fines, es necesario establecer el objetivo principal que se persigue con la forma farmacéutica en estudio (2).

Si se usa un hipnótico al fin del día, es esencial que la absorción sea rápida para obtener el efecto rápidamente, completando la absorción en el menor tiempo para permitir un decrecimiento del nivel plasmático cuando la persona despierte.

Un caso similar es el de un anorexígeno para estimular a un individuo durante el día, de tal forma que en la noche sólo exista un nivel muy bajo del fármaco permitiendo un adecuado reposo.

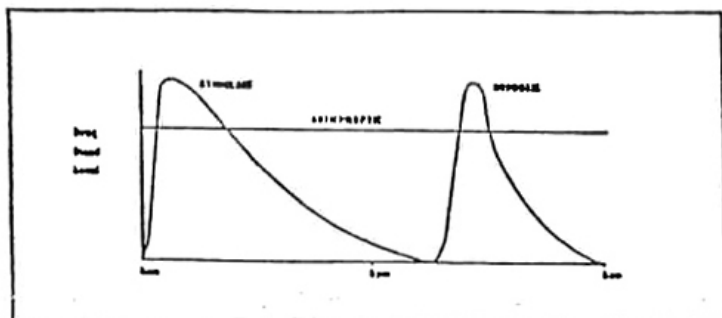


Figura 1. Perfiles de concentración plasmática ideales para fármacos utilizados en tratamientos distintos. a.- anorexígeno, b.- hipnótico, c.- antiepiléptico

Por otro lado, en muchos casos se necesitan niveles constantes de principio activo en la sangre durante las 24 horas del día. Este tipo de situaciones es común en tratamientos crónicos tales como antiepilépticos, hipotensores, vasodilatadores periféricos, etc.

Una vez establecido el objetivo principal de la forma farmacéutica y obtenida la información necesaria por los estudios de preformulación realizados, se buscará encontrar la formulación apropiada que permita modular la absorción del principio activo, de tal manera que permita cumplir con el objetivo propuesto.

La evolución de la concentración plasmática de un principio activo administrado en un preparado farmacéutico sólido oral puede ser expresada cinéticamente de acuerdo a la siguiente expresión (1, 5, 6).



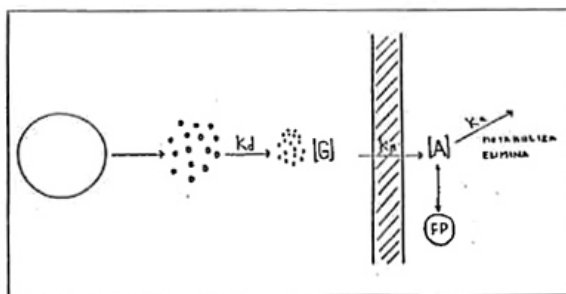


Figura 2. Procesos cinéticos de disolución y absorción que determinan la concentración plasmática en formas farmacéuticas orales.

$$\frac{dA}{dt} = k_a G - k_e A \quad (\text{Ecuación 1})$$

- $k_a$  = Constante de velocidad de absorción de 1<sup>er</sup> orden.  
 $k_e$  = Constante de velocidad de eliminación de 1<sup>er</sup> orden.  
 $G$  = Concentración del principio activo en el sitio de absorción.  
 $A$  = Concentración del principio activo en el plasma.

La variación de la concentración del principio activo en el tracto gastrointestinal  $dG/dt$  puede expresarse de la siguiente manera, de acuerdo a la ecuación de Noyes y Whitney (8, 11):

$$\frac{dG}{dt} = k_d A (C_s - C_t) \quad (\text{Ecuación 2})$$

- $k_d$  = Constante de velocidad de disolución de 1<sup>er</sup> orden.  
 $A$  = Superficie expuesta al medio de disolución.  
 $C_s$  = Solubilidad del principio activo en el medio.  
 $C_t$  = Concentración del principio activo en el medio a tiempo  $t$ .

Si suponemos que en los procesos cinéticos que están ocurriendo la velocidad de disolución se manifiesta con mayor lentitud que la absorción, será la primera el factor limitante del proceso y el término  $C_t$  tendrá una expresión mucho menor que  $C_s$  en la ecuación 2 (1, 5, 6).

Si se considera que la cinética de disolución ocurre de acuerdo a un proceso de difusión, esta ecuación se puede expresar de la siguiente manera: (8, 11).

$$\frac{dG}{dt} = \frac{D}{h} A C_s \quad (\text{Ecuación 3})$$

D = Coeficiente de difusión del principio activo en el medio.

h = Espesor de capa de solución saturada.

Como se puede visualizar en la Figura 3, un cambio en la velocidad de absorción modificará la evolución de la concentración plasmática del principio activo en el organismo, y este cambio se puede lograr modulando la cantidad de principio activo disponible para ser absorbido (4, 6).

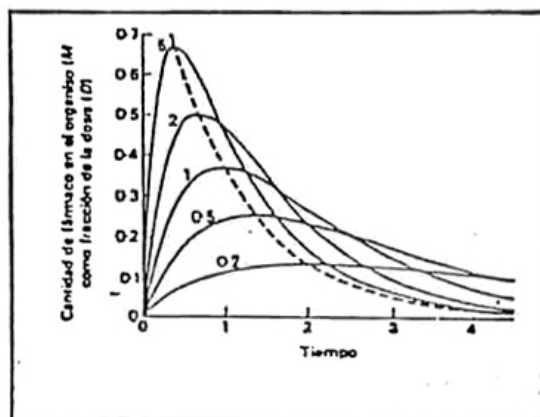


Figura 3. Diferencias en los perfiles de concentraciones plasmáticas en relación a cambios en las velocidades de absorción a velocidades de eliminación constantes.

De acuerdo a la ecuación 3 esta modificación se puede lograr principalmente a través de cambios en los siguientes parámetros:

### 1. SUPERFICIE EXPUESTA AL MEDIO DE DISOLUCIÓN

En la ecuación 3 se establece que la velocidad de disolución es directamente proporcional a la superficie expuesta del principio activo al medio de disolución. Por lo tanto, cualquier modificación del tamaño de partículas, del fármaco ocasionará un cambio en la velocidad de disolución.

Existen variados procesos que modifican el tamaño de partículas del principio activo, de los cuales podemos mencionar los siguientes:

#### a) Molienda del principio activo solo

Este método utiliza medios mecánicos para reducir el tamaño de partículas.

Este proceso es dinámico y el tamaño final dependerá de numerosos

factores, tales como el tamaño inicial del principio activo, el equipo empleado, la orientación en el molino y su tiempo de residencia (12).

La reducción de tamaño de partículas ofrece una serie de ventajas tales como aumento de la velocidad de disolución, mejoría en la uniformidad de contenido, en las propiedades de flujo, etc. (8, 9, 10, 12, 13).

Sin embargo, este proceso puede originar algunas desventajas tales como degradación del principio activo, cambio en el estado polimórfico, problemas de humectación y carga, etc. (4, 12).

*b) Selección de tamaño de partículas del principio activo*

En algunos casos, por el contrario, el objetivo del producto farmacéutico puede ser obtener una velocidad de absorción lenta y prolongada. Para cumplir con este fin, un método apropiado puede ser seleccionar por tamización tamaño de partículas voluminosas y de esta manera disminuir la velocidad de disolución, consiguiendo una lenta absorción del principio activo (4).

*c) Molienda del principio activo en conjunto con excipientes apropiados*

La eficiencia de la reducción del tamaño de partículas puede ser aumentada por la adición de excipientes, posibilitando interacciones moleculares entre el principio activo y los excipientes agregados en la molienda de la mezcla.

En este tipo de proceso se puede conseguir un aumento de la superficie del principio activo y un cambio cristalino de la droga que puede llegar a su estado amorfo, aumentando su velocidad de disolución por una modificación en el área expuesta y en sus características de solubilidad.

Existen múltiples sustancias aditivas que se han utilizado en este tipo de procesos, tales como celulosa microcristalina, ciclodextrina, povidona, metilcelulosa, etc.

La eficiencia del procedimiento dependerá principalmente del excipiente utilizado, tiempo de molienda, equipo usado y la relación principio activo-excipiente (14, 15, 16).

Generalmente la velocidad de disolución del principio activo desde las mezclas es muy rápida, causando un gran aumento en la velocidad de absorción de la droga.

*d) Deposición del principio activo por solventes*

Este procedimiento se realiza distribuyendo el principio activo disuelto en un solvente adecuado, sobre un excipiente inerte que posea una gran área superficial y posteriormente eliminando el solvente por evaporación.

De esta manera se logra obtener la droga en pequeñas partículas distribuidas sobre la matriz, consiguiendo aumentar la superficie expuesta en forma considerable.

Otra ventaja de este proceso es la distribución homogénea del principio activo incrementando la uniformidad de contenido.

La eficacia del procedimiento depende de varios parámetros, entre los cuales se pueden mencionar el solvente utilizado, la velocidad de evaporación, la matriz inerte usada y la relación principio activo-excipiente (17, 18).

Aplicando este tipo de tecnología se logra aumentar en forma importante la velocidad de disolución de una gran cantidad de principios activos de baja solubilidad.

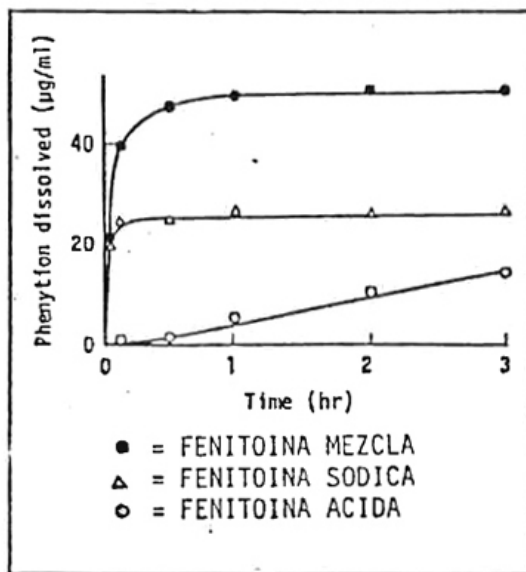


Figura 4. Perfiles cinéticos de disolución de fenitoína ácida, fenitoína sódica y fenitoína mezcla en una molienda con celulosa microcristalina.

## 2. SOLUBILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO EN EL MEDIO SOLVENTE

De acuerdo a la ecuación N° 3, una modificación en la solubilidad de la droga expuesta a la acción del disolvente alterará la velocidad de disolución del fármaco en el medio.

Existe una gran cantidad de principios activos, cuya solubilidad es escasa en los medios normales del tracto gastrointestinal. Estos productos pueden presentar eventuales problemas de biodisponibilidad cuando se formulan como medicamentos sólidos orales.

Se han usado procedimientos que permiten mejorar la biodisponibilidad de estas drogas, entre los cuales están aquellos que aumentan el área superficial del principio activo y otros que utilizan sales solubles de los

fármacos tales como clorhidratos, sulfatos, maleatos de bases insolubles o sales sódicas de ácidos orgánicos (1, 4, 8, 10, 13).

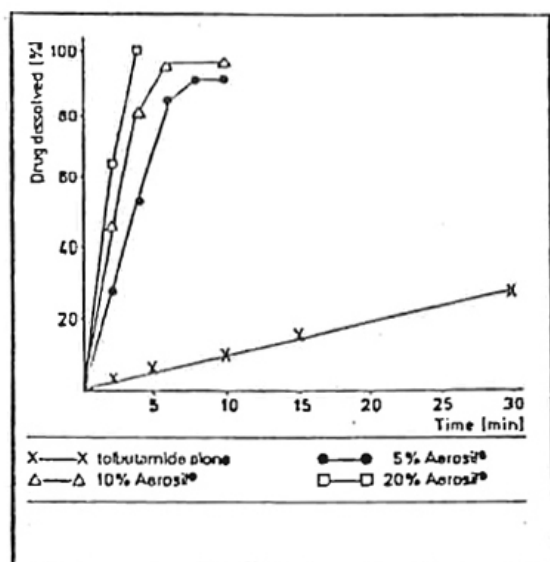


Figura 5. Perfiles cinéticos de disolución de tobutamida pura y del fármaco utilizando el método de deposición por solvente en diferentes proporciones de sílice coloidal.

Pero además se han investigado y aplicado otras técnicas que principalmente modifican la solubilidad del principio activo, produciendo variaciones en la velocidad de disolución de la droga.

Estos procedimientos se pueden clasificar en dos grandes categorías:

#### Procesos químicos

a) Complejos: La combinación de algunas sustancias orgánicas con principios activos poco solubles que poseen grupos funcionales con los cuales pueden interactuar, permite obtener complejos de mayor solubilidad y de incrementada velocidad de disolución.

Estos compuestos muestran una fuerte asociación de los grupos funcionales probablemente a través de enlaces iónicos y puentes de hidrógenos.

Un ejemplo típico de este tipo de combinación es la asociación de teofilina con la etilendiamina, formando la aminofilina, sustancia de mayor solubilidad y velocidad de disolución. La etilendiamina forma complejos con otros principios activos, tales como la sulfadiazina dando origen a la aminodiazina, compuesto de mayor solubilidad y velocidad de disolución (8, 19, 20, 21).

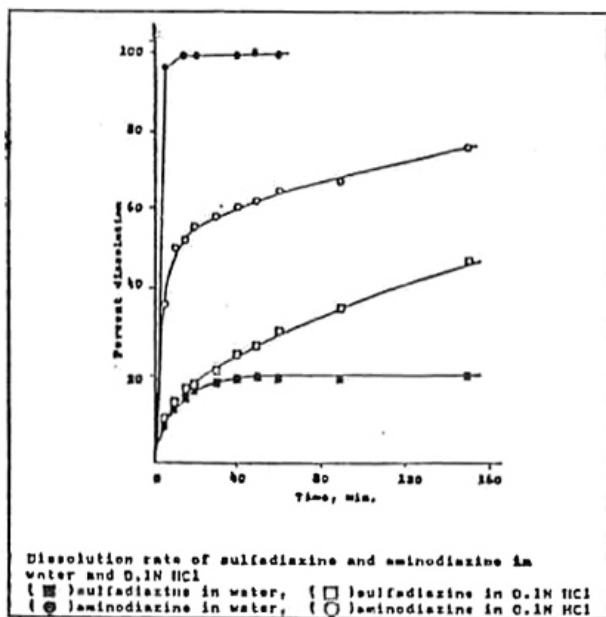


Figura 6. Porcentaje disuelto de sulfadiazina y aminodiazina en función del tiempo en agua y ácido clorhídrico (HCL) 0.1 N.  
 ■ : sulfadiazina en agua; ● : aminodiazina en agua; □ : sulfadiazina en HCL 0.1 N; O : aminodiazina en HCL 0.1 N.

La interacción entre estos compuestos se debe a la asociación de los grupos ácidos de la teofilina o la sulfadiazina con los grupos básicos de la etilendiamina (19).

b) Inclusiones: Este procedimiento consiste en la interacción del principio activo con oligosacáridos cíclicos conocidos como ciclodextrinas. Este proceso origina una especie de microencapsulación molecular del principio activo en el compuesto, pues la droga se incluye en la cavidad de la ciclodextrina formando una asociación por fuerzas atractivas del tipo Van der Waals.

La inclusión formada aumenta la solubilidad del principio activo incrementando la velocidad de disolución de la droga (22, 23, 24, 25, 26, 27, 28).

#### Procesos físicos

a) Dispersiones sólidas: Este procedimiento consiste en la solubilización de un soluto sólido en un solvente sólido cristalino.

Este compuesto se puede formar por dos métodos, fusión o por solvente y los dos componentes cristalizan juntos en un sistema homogéneo de una fase.

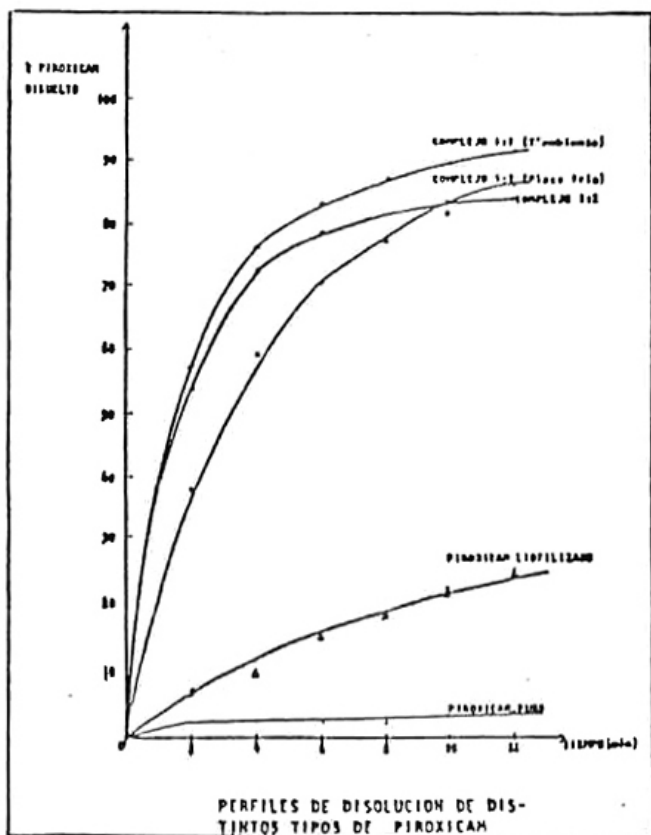


Figura 7. Perfis cinéticos de dissolução de Piroxicam puro, liofilizados y complejos Piroxicam: ciclodextrina utilizando distintas condiciones de liofilización.

El incremento de la solubilidad y velocidad de disolución dependerá principalmente del método utilizado, el carrier, la velocidad de cristalización o evaporación del solvente y la relación solvente-principio activo (29, 30).

b) Coprecipitados: Cuando el carrier es un polímero amorfo se obtiene el principio activo incorporado en forma molecular entre las cadenas de éste.

La forma de obtención de los coprecipitados es fundamentalmente la misma de las dispersiones sólidas, y los factores que influyen en el incremento de la solubilidad y velocidad de disolución son similares a aquellos (29, 31, 32, 33, 34, 35).

### 3. DIFUSIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO EN EL MEDIO SOLVENTE

De acuerdo a la ecuación N° 3, una modificación en el coeficiente de

difusión y el espesor de capa provocará una variación en la velocidad de disolución del principio activo en el medio de disolución.

Este tipo de cambios se ha aplicado en diversos procedimientos para retardar la velocidad de disolución y de este modo obtener formas farmacéuticas de liberación sostenida (29, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44).

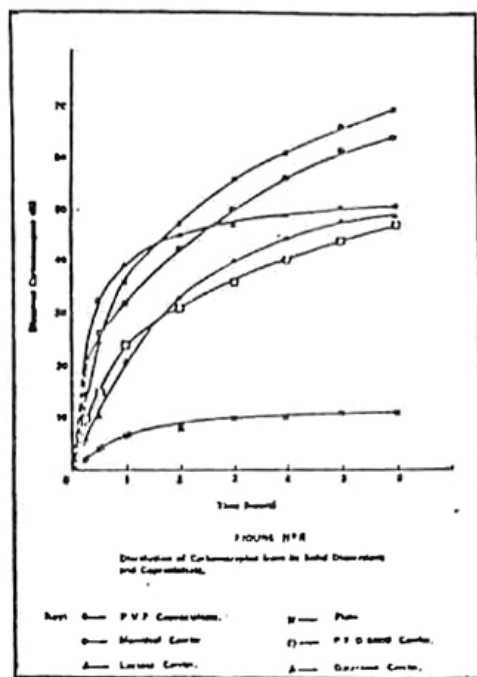


Figura 8. Perfiles cinéticos de disolución de carbamazepina pura y del fármaco como coprecipitado con distintos carriers.

En estos casos el polímero utilizado no se disuelve o se disuelve lentamente en el medio de disolución. El mecanismo de liberación se realiza por un proceso de difusión y puede ser calculado por una ecuación formulada por Higuchi.

La permeabilidad de la droga a través del polímero es influenciada por la estructura química del polímero, porosidad, tortuosidad, hidrofiliidad y por características físico-químicas de la droga como coeficiente de partición,  $pK_a$ , solubilidad, etc.

Existe una gran variedad de polímeros utilizados en la preparación de estas formas farmacéuticas de disolución aminorada, de los cuales los más utilizados son derivados de celulosa y resinas acrílicas.

Variaciones en la proporción de los polímeros utilizados permiten modular la liberación del principio activo obteniendo cinéticas de disolución adecuadas al fin propuesto.



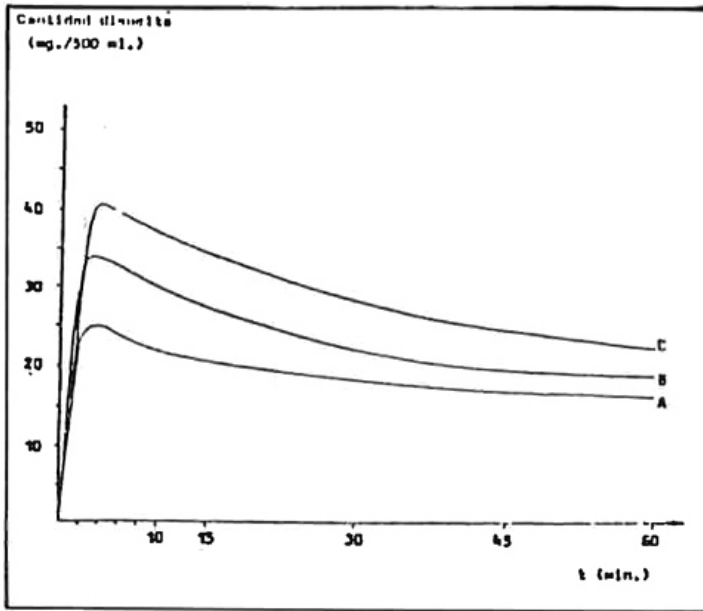


Figura 9. Perfiles cinéticos de disolución de nifedipino como coprecipitado con Povidona en distintas proporciones. A: 1:3 B: 1:5 C: 1:9

Con los procedimientos descritos, además de una enorme cantidad de otras tecnologías se pueden obtener modificaciones importantes en la velocidad de disolución de un principio activo desde una forma farmacéutica, permitiendo variar la evolución de la concentración plasmática de acuerdo a los objetivos establecidos y de esta manera obtener un producto farmacéutico de gran eficacia.

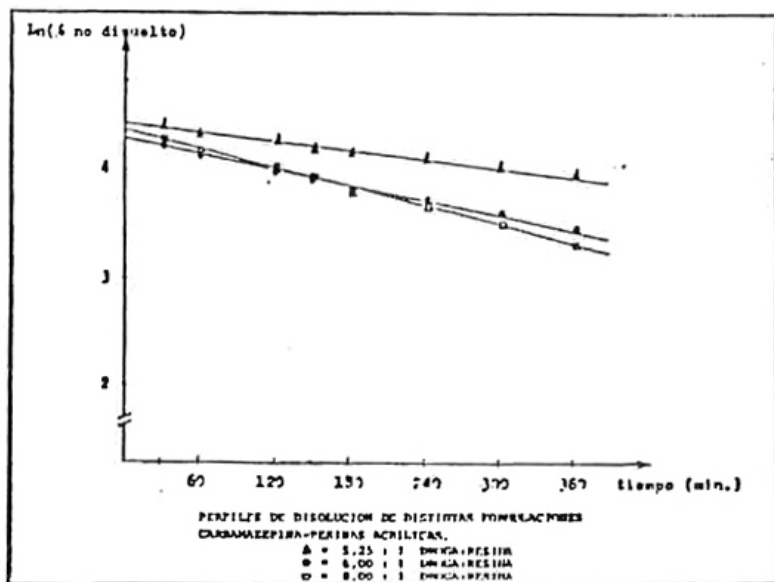


Figura 10. Perfiles cinéticos de disolución de carbamazepina recubierta con polímeros de metacrilato en distintas proporciones.

### Bibliografía

- JAMES, W. MC GINITY, SALOMON, A. STAVECHANSKY, and ALFRED MARTIN. *Bioavailability in Tablet Technology* en *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*. Lieberman and Lachman, Marcel Dekker Inc, New York, vol. II (1981).
- A.C. MOFFATT. *Absorption of Drugs* en *Drug Metabolism in Man*. J.W. Gorrod and A.H. Beckett. Taylor and Francis Ltd. London (1978).
- A.H. BECKETT. *Bioavailability of Drugs* en *Drug Metabolism in Man*. J.W. Gorrod and A.H. Beckett. Taylor and Francis Ltd. London (1978).
- AICHE, J.M., DEVISAGUETT, J. PH., GUJOT-HERMIAN, A.M, *Biofarmacia*, Ed. El Manual Moderno, México, D.F. (1983).
- R.E. NOTARI. *Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics*. Marcel Dekker, Inc. New York (1987).
- W.C. BOWMAN and M.J. RAND. *Farmacología. Bases Bioquímicas y Patológicas*. II Ed. Editorial Interamericana, México (1984).
- GILBERT S. BANKER, GARMET E. PECK and GEORGE BAILEY. *Tablet Formulation and Design* en *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Lieberman and Lachman, Marcel Dekker Inc., New York, vol. I (1980).
- E. CID C. *Cinética de disolución de Medicamentos*. Secretaría General de la O.E.A. Washington D.C. (1981).
- DEODATT, A., WADKE and HAROLD JACOBSON. *Preformulation Testing* en *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Lieberman and Lackman, Marcel Dekker Inc, New York, vol. I (1980).

10. J. SWARBRICK. *Current Concepts in the Pharmaceutical Sciences Dosage Form Design and Bioavailability*. Lea and Febiger. Philadelphia (1973).
11. J.T. CARSTENSEN. *Pharmaceutics of solids and Solid Dosage Forms*. John Wiley and sons, New York (1977).
12. RUSSELL J. LANTZ, JR. *Size Reduction en Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Lieberman and Lachman, Marcel Dekker Inc, New York, vol. II (1981).
13. OBACH, V., PLÁ, D. *Influencia de los factores físico-químicos y farmacocinéticos en la biodisponibilidad de los medicamentos*. Rev. A.E.F.H. VII, 221-242 (1983).
14. Y. NAKAI. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 12, 1017 (1986).
15. YANG LIN, Y., HORNG KAO, J. CHYI YANG. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 14, 99 (1988).
16. N. CELEBI, T. NAGAI. *S.T.P. Pharma* (1) 868-871 (1987).
17. L.M. MORTADA, S.A.M. MORTADA. *Acta Pharm. Technol.* 28 (4), p. 297 (1982).
18. E.G. SALOLE, F.A. AL-SARRAJ. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 11, 2061 (1985).
19. Y. HAMMOUDA, Z.A. EL-GHOLMY, H. ABOU SHLEIB, L.K. EL-KHORDAGUI. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 12 (6), 875-888 (1986).
20. M. MESHALLI, H. EL-SABBAGH. *Acta Pharm. Technol.* 28 (4) 287 (1982).
21. M. MESHALLI, H. EL-SABBAGH, A.E.M FODA. *Acta Pharm. Technol.* 29 (3) p. 217 (1983).
22. P. HSYU, R.P. HEDGE, B.K. BIRMINGHAM, C.T. RHODES. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 10 (4), 601-611 (1984).
23. S.P. JONES, D.J.W. GRANT, J. HADGRAFT, G.D. PARR. *Acta Pharm. Technol.* 30 (3) p. 213 (1984).
24. S.P. JONES, D.J.W. GRANT, J. HADGRAFT, G.D. PARR. *Acta Pharm. Technol.* 30 (4) p. 263 (1984).
25. D. DUCHENE, C. VANTION, F. GLOMET. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 12 (11-13) 2193-2215 (1986).
26. N. ALEBI, T. NAGAI. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 14 (1), 63-75 (1988).
27. R.B. GANDHI, A.H. KARARA. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 14 (5) 657-682 (1988).
28. T. MOLLER, P. LÓPEZ DE MATORANA, R. PEZOA, M. POUJUE, G. GAETE. *Diseño y evaluación de una formulación que contiene un complejo Piroxicam: ciclodextrina*. Depto. de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. U. de Chile (1988).
29. KREUTER, J., *Solid Dispersion and Solid Solution en Topics in Pharmaceutical Sciences 1983*, D.D. Breimer, P. Spicer Editors, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 359-370 (1983).
30. M.A. ATTIA, F.S. HABIB. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 11 (11), 1957-1969 (1985).
31. A.V. DESPHANDE, D.K. AGRAVAL. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 10 (10), 1725-1736 (1984).
32. J. ARBUGA, A. GÜRSOY, E. KENDI. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 14 (10), 1439-1464 (1988).
33. R. PEZOA, F. MELLA, J. JIMÉNEZ, G. GAETE. *Estabilidad y Disolución en Preformulaciones de Nifedipino*. Depto. Ciencias Farmacéuticas. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. U. de Chile (1985).
34. R. PEZOA, M.A. MAGGI, G. GAETE. *Diseño y evaluación de la biodisponibilidad y estabilidad de una formulación de Nifedipino de Liberación sostenida*. Depto. Ciencias Farmacéuticas. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, U. de Chile (1986).
35. G. GAETE, M. CHICAGO, R. PEZOA. *Obtención de un coprecipitado de Piroxicam con Polietilenglicol y evaluación de su estabilidad físico-química*. Escuela de Química y Farmacia, U. de Valparaíso (1986).
36. M.A. EL EGAKEY, P.P. SPEISER. *Acta Pharm. Technol.* 28 (2) p. 103 (1982).
37. M.A. EL EGAKEY, P.P. SPEISER. *Acta Pharm. Technol.* 28 (3) p. 169 (1982).
38. JOSEPH M., CONRAD and JOSEPH R. ROBINSON. *Sustained Drug Release from Tablets and Particles through coating en Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Lieberman and Lachman, Marcel Dekker Inc., New York, vol. III (1982).
39. V. VIDMAR, T. JALSENJOK. *Acta Pharm. Technol.* 28 (1), p. 79 (1982).
40. P.V. PARAB, C.K. OH, W.A. RITSCHEL. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 12 (8-9) 1309-1327 (1986).
41. N.A. SHAIKH, S.E. ABIDI, L.H. BLOCK. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 13 (14), 2495-2518 (1987).
42. C.G. CAMERON, J.W. MC GINITY. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 13 (2) 303-318 (1987).
43. R.R. SHANGRAW. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 14 (2-3), 319-335 (1988).

44. J. FUENTES, J. JIMÉNEZ, L. ANDRADE, G. GAETE. *Formulación de Carbamazepina de Liberación Controlada*. Trabajo presentado en el 1<sup>er</sup> Congreso de Químicos-Farmacéuticos de la Industria, Chile, Dic. (1987).

## SOLUBILIDAD Y DISOLUCIÓN: DESAFÍO FARMACÉUTICO

*Fernando Mella\**

La disolución de "algo" en "algo" es un hecho cotidiano y tal vez por eso enfrentamos con tanta familiaridad el fenómeno de "desaparición" de un sólido, que llamamos soluto, en el seno de un líquido que llamamos solvente.

Indudablemente este fenómeno no es tan simple como se observa a simple vista. Más bien lo contrario.

Durante el curso del proceso se va produciendo un cambio físico profundo, con un cambio enorme en la escala de las dimensiones. Pasamos desde la escala macroscópica de lo que percibimos a simple vista, al maravilloso mundo de lo que no vemos, pero que no por ello es menos real.

Cambiamos de magnitud y perspectiva. Vamos de los milímetros o aún los micrones, a dimensiones difíciles de imaginar, los Armstrong. Las áreas o superficies de contacto, antes reducidas ahora son enormes. Las consecuencias de ello también gigantes.

Pero, no sólo las dimensiones cambian. También nacen nuevas especies que pueden ser iónicas o no, muchas o pocas, las que pueden interactuar entre sí, con el solvente o ambos. Todo de acuerdo a las inmutables leyes de la naturaleza, esa eterna búsqueda de la estabilidad dentro de un mundo desordenado y dinámico.

Si bien casi intuitivamente podemos aceptar que el proceso de disolución no es tan simple como parece, no nos quedamos allí. Nos planteamos hipótesis, buscamos reunir la información para demostrarlas, hacemos experimentos. Buscamos la respuesta a interrogantes como ¿cuáles son los factores de los que depende la disolución? Y, expresado en términos cuantitativos, nos preocupamos no sólo de cuánto fármaco se disuelve, sino además de la velocidad a la que la disolución procede y buscamos gráficamente una "fotografía" o trazado del proceso.

Modificamos condiciones y volvemos a evaluar. Develamos uno a uno los factores que gobiernan el proceso y luego vamos tras aquellos más tenues, más sutiles.

La cadena empieza a cerrarse con el manejo inteligente de esos factores..., para explicar lo que vemos y también para llevar el proceso por donde queremos, según nos interese acelerar la disolución de un fármaco o

\* Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Chile.

demorarla en forma reproducible para llenar un sueño, alcanzar un objetivo, que nos lleve siempre a algo más.

Pero basta de filosofía: durante el desarrollo de esta reunión internacional, tendremos oportunidad de presenciar ejemplos de lo que hemos dicho.

Veremos que los factores más importantes serán: la naturaleza del soluto, la naturaleza del solvente, el pH, el efecto del ion común y por supuesto la temperatura. Sólo analizaremos algunos de estos factores.

#### NATURALEZA DEL SOLUTO

Interesan aquí, entre otras, las características físicas como:

Forma cristalina. ¿Hay polimorfos? ¿Hay isómeros ópticos?

El tamaño de las partículas. ¿Micronizar o no micronizar? ¿Hasta dónde llegar?

La afinidad por el solvente, y para nuestros fines específicos, su afinidad por el agua o lo predominantemente acuoso. ¿Se produce una interacción eficaz entre el soluto y el solvente, que abarque una extensa área de contacto, o acaso hay una repulsión que se compensa vía una reducción drástica del área de contacto?

#### ENANTIÓMEROS

En muchos casos se ha demostrado la diferente actividad biológica que presentan los isómeros ópticos entre sí o con su mezcla racémica. Generalmente alguno de ellos presenta una diferencia marcada o ventaja en relación al racemato. Estas diferencias pueden explicarse perfectamente a nivel molecular, a nivel de receptores. Pero con todo lo importante que esto sea, no es menos cierto que ello está "aguas abajo".

Para llegar al receptor han ocurrido, y es necesario que ocurran, otros procesos o fenómenos, uno de ellos es la disolución, y aquí se demuestra a menudo una diferencia considerable, frecuentemente de más de un orden de magnitud entre las solubilidades de 2 enantiómeros.

#### POLIMORFISMO

Las formas polimórficas resultan de la distinta velocidad con que avanza, en un sentido determinado, el proceso de formación de una red cristalina. Algunos solventes favorecen y otros reducen el crecimiento en determinada dirección del látice.

Las formas polimórficas presentan diferentes velocidades de disolución y, además, un activo proceso de interconversión desde formas metaestables

—termodinámicamente ricas en energía y con velocidades de disolución mayor— hacia formas estables, energéticamente más reposadas, con velocidades de disolución más bajas.

#### EL SOLVENTE

Si el solvente es agua o un solvente orgánico, todo cambia. Ni la cantidad total disuelta al equilibrio (solubilidad), ni la velocidad con que se llega a dicho punto son iguales.

En términos simples, si las partículas resultantes del proceso de disolución consiguen en torno a sí un escudo protector, una coraza aislante (solvatación), en hora buena, el proceso estará favorecido y será fácil, rápido y completo.

Si esto no es posible, las moléculas optarán por quedarse donde están, en estado sólido.

Ahora, si bajo una condición especial, como una temperatura elevada, algunas moléculas pasan a la solución, apenas este stress desaparece, volverán a sus orígenes, produciéndose la recristalización y el crecimiento de cristales, lo que es el origen de más de un dolor de cabeza para los que trabajamos en el desarrollo de productos farmacéuticos.

#### CONCLUSIÓN

Se ha pretendido aquí solamente, introducir el tema de la solubilidad y disolución, llamando la atención sobre la naturaleza de los principios que deben dominarse para su correcta comprensión y utilización como una herramienta poderosa para conseguir formas farmacéuticas más eficientes.

III  
ASPECTOS FISIOLÓGICOS Y TECNOLÓGICOS  
RELACIONADOS CON LA BIODISPONIBILIDAD  
DE MEDICAMENTOS



## FACTORES FARMACOTÉCNICOS QUE AFECTAN LA BIODISPONIBILIDAD

Bertha Pareja\*

En los últimos años los conceptos básicos involucrados en la formulación y control de calidad de las formas farmacéuticas han variado profundamente. Si nos remontamos a los albores de la Industria Farmacéutica, podemos decir que la evolución de ésta ha sido la evolución del control de calidad, ya que ambos están íntimamente relacionados o, más exactamente, son interdependientes. Es decir, que cuanto mayor sea la estrictez en la calificación de los atributos de la materia prima durante la preformulación, así como la comprobación de las constantes fisicoquímicas de los principios activos y el cuidado en la realización de las operaciones unitarias necesarias en los procesos de producción, mejor será la calidad de la forma farmacéutica obtenida.

Si tuviéramos que establecer la secuencia de las etapas por las que ha atravesado el control de calidad durante su evolución, podríamos decir que desde los inicios de la Industria Farmacéutica, no sólo en los países de América Latina sino también en los más desarrollados como en los Estados Unidos, se pueden diferenciar tres períodos bien marcados. El primero, que podríamos llamar el del "*análisis químico*", que se caracterizó porque durante éste era suficiente comprobar la presencia cuantitativa del principio activo en la forma farmacéutica para asegurar su buena calidad, independientemente de otros atributos. Ésta era la época en que existían tabletas que atravesaban el tracto digestivo inatacadas, pomadas completamente inactivas, porque el principio medicamentoso había sido englobado dentro de las micelas del tensioactivo empleado en la emulsificación, o la poca o nula acción de los colirios sobre la córnea por el tamponamiento inadecuado de la solución dando lugar a un pH incompatible con el de la cavidad ocular. Luego, con el crecimiento de la Industria Farmacéutica y la producción en masa como consecuencia del gran aumento poblacional, se empezó a estudiar las técnicas de conservación para evitar los cambios físicos y químicos que conducen a la alteración o inactivación del producto, de manera especial en las formas líquidas. Esta etapa, toma su mayor trascendencia con la introducción de la cinética química para explicar los procesos de degradación de los principios activos contenidos en las formas de dosificación. Luego con el descubrimiento de los primeros antibióticos, al

\* Departamento de Farmacotecnia de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

comienzo de los años cuarenta, se inició la etapa que podemos denominar de la "Estabilidad". Durante ésta comenzó el empleo de los conservadores y antioxidantes y se inició la práctica de poner fecha de vencimiento a los preparados, que contienen ciertos principios activos, tales como los antibióticos.

Sin embargo, el hecho más importante en la evolución del control de calidad ha sido el advenimiento de la Biofarmacia en la década de los años sesenta, la que estableció los conceptos de liberación y Biodisponibilidad a raíz de las observaciones del profesor Gerhard Levy a las variaciones en la respuesta farmacológica relacionadas con factores estrictamente farmacotécnicos en las tabletas de un antidiabético oral, dando lugar a un cambio profundo en los conceptos involucrados en la formulación y seguridad de calidad de los preparados galénicos, iniciando de esa manera la etapa más importante en la evolución de este proceso, que es la etapa, o más exactamente, la era de la "Biodisponibilidad". Al presente, no se concibe que durante la formulación, ni menos en el control y evaluación comprendidos en los procesos de producción, no se apliquen estrictos ensayos Biofarmacéuticos que aseguren una óptima respuesta farmacológica, originando un nuevo concepto de calidad a la que podríamos denominar "calidad terapéutica" y demostrando que la efectividad clínica de un producto farmacéutico no sólo se debe a la actividad intrínseca del principio activo, sino también a la manera como ha sido formulado. Son innumerables los ejemplos de medicamentos muy activos que pierden o disminuyen su efectividad por una mala o inadecuada formulación, e inversamente, del aumento de la efectividad por una cuidadosa formulación.

Los factores farmacotécnicos que afectan la Biodisponibilidad son muy numerosos: algunos se refieren a las propiedades físicas del principio activo, otros a su forma química, es decir, a variaciones en la estructura de la molécula, como por ejemplo, el empleo de sales, ésteres o éteres, al tamaño y distribución de las partículas, a las formas cristalina o amorfa de su estructura, al polimorfismo, o a variaciones producidas por los diferentes aditivos y, por último, a compuestos de adición como los hidratos y solvatos, los cosolutos o la presencia de modificadores de la viscosidad. Además de éstos, están los factores relacionados al proceso mismo de fabricación. Muchas de las operaciones unitarias necesarias para la transformación de la materia prima disminuyen la efectividad biológica de los preparados farmacéuticos.

Como sabemos, el objetivo final en todo trabajo de formulación es la creación de una forma de dosificación que tenga un efecto terapéutico óptimo, así como una marcada estabilidad, y que mantenga estos atributos durante el almacenamiento y consumo. Sin embargo, aun cuando se tengan los mayores cuidados y precauciones, existen variaciones no solamente entre unidades de un mismo lote, sino también, entre diferentes lotes de una misma forma farmacéutica, por lo que en el trabajo de producción hay que

mantener estas variaciones al mínimo. Si éstas son de muy pequeña magnitud, no serán mayores que las variaciones individuales entre diferentes pacientes, aunque además de éstas existen diferencias en un mismo paciente debidas a factores fisiológicos como por ejemplo las producidas por el ritmo circadiano que hace que se obtengan respuestas diferentes a diferentes horas del día.

Desde luego que la mejor forma de reducir al mínimo las variables y conseguir una efectiva respuesta biológica sería la administración del principio activo puro, en solución, es decir, en su forma más absorbible donde no ocurre ni es necesaria la liberación. Sin embargo, esto no es posible debido a factores relacionados con las propiedades fisicoquímicas de la droga, la magnitud de la dosis, la estabilidad, así como la aceptabilidad del preparado, aspecto que es muy importante de manera especial en cierto tipo de pacientes, como los niños y los ancianos, todo lo que hace inevitable un mayor o menor grado de transformación de la materia prima y el principio activo, el empleo de diferentes aditivos, así como la aplicación de un número variable de operaciones unitarias que contribuyen a darle la forma final. Todo esto nos demuestra que la influencia de los factores farmacotécnicos y los problemas a que dan lugar estarán siempre presentes, ya que es imposible eliminar el gran número de variables existentes que afectan por igual a las formas sólidas, semisólidas y líquidas. De todo lo anteriormente expuesto también podemos deducir que es perfectamente explicable que formas farmacéuticas que contienen un mismo principio activo y que pertenecen a diferentes lotes, o que han sido producidas por diferentes laboratorios, presenten diferencias en el grado de su efectividad clínica.

Ha sido en el campo de las formas sólidas en general, y de las tabletas en particular, donde se han hecho las mayores investigaciones en los últimos años, debido a que éstas son formas de gran consumo. Según las estadísticas, el 60% de los medicamentos prescritos, no sólo a nivel hospitalario sino también en la práctica médica privada, son tabletas y la mayoría de los conocimientos actuales en el campo de la Biofarmacia se han obtenido en el estudio y evaluación de las tabletas per-orales. A este respecto consideramos de singular importancia los trabajos de W. Barr, quien ha hecho un cuidadoso resumen de los trabajos publicados acerca de las variables de formulación responsables de las diferencias en la efectividad clínica, así como una relación de los principios activos de uso más frecuente, cuya Biodisponibilidad puede ser alterada por factores farmacotécnicos. Esta relación incluye principios activos potentes, tales como la penicilina, la bishidroxicumarina, el cloranfenicol, los corticoesteroides, la eritromicina, la griseofulvina, la nitrofurantoina, la novobiocina, la prednisona, la sulfadimetoxina, la teofilina, la tolbutamida, el triantereno y varios otros de uso menos frecuente. La mayoría de los principios activos empleados en farmacia se presentan en polvo o al estado cristalino. En estas condiciones el tamaño de las partículas es muy importante, sobre todo si su solubilidad

en el agua o en los fluidos orgánicos es baja. A medida que disminuye la solubilidad el tamaño de las partículas adquiere mayor significación, ya que la velocidad de la iniciación de la acción farmacológica y la duración de los efectos terapéuticos son aspectos íntimamente relacionados con la conducta de las partículas. Estos conceptos no solamente son aplicables a los preparados de administración parenteral sino también a las demás vías. De otro lado, si consideramos que la biodisponibilidad de un principio activo en el organismo está relacionada con la velocidad de liberación y absorción, el efecto terapéutico dependerá exclusivamente del porcentaje de droga administrado que ha sido absorbido. Sin embargo, el pre-requisito para la absorción es, además de la liberación, la disolución; por consiguiente, esta consecuencia ejerce influencia sobre la relación concentración-tiempo in vivo.

Concretándonos a las formas sólidas derivadas de polvos, como por ejemplo las cápsulas y las tabletas, podemos decir que los aspectos relacionados con el tamaño y distribución de las partículas son numerosos, ya que además de la influencia sobre la velocidad de disolución, hay que considerar que a medida que disminuye el tamaño de las partículas aumenta el área superficial y el empleo de sustancias con partículas muy finas no siempre es la respuesta adecuada para solucionar ciertos problemas, debido a que las partículas muy finas presentan características especiales tales como su tendencia a la aglomeración, a la formación de agregados y al desarrollo de cargas electrostáticas, influenciando los procesos de mezcla y aglutinación. Más aún, el transporte y el flujo de los polvos a través de la tolva y el alimentador de una máquina tableteadora, así como su conducta dentro de las matrices, está influenciado por el tamaño de las partículas. De otro lado, también se presentan problemas de estabilidad durante el almacenamiento. Otro efecto del aumento del área superficial es el aumento de la toxicidad. Todos estos factores han sido ampliamente investigados y reportados en los interesantes trabajos de K.A. Lee y publicados en la revista *Pharmacy and Pharmacology*. La generalidad de los polvos empleados en Farmacia están formados por partículas cuyos diámetros varían entre 1000 y 10 micrones, existiendo algunos que contienen partículas hasta de 1 micrón.

En lo que se refiere a la solubilidad el punto crítico parece ser cuando ésta es menor que 0.3%, aunque las regulaciones de la F.D.A. establecen el límite de 0.5% para las regulaciones de Biodisponibilidad.

Las ventajas de la pulverización se pueden explicar aceptando que cuando las partículas muy pequeñas ingresan a un medio líquido, el número de moléculas que se presentan en la superficie expuesta al solvente que las rodea será mayor, hecho que explica el aumento de la velocidad de disolución; sin embargo, la solubilidad no varía significativamente. Según Higuchi, la solubilidad sólo aumenta en 1% para las partículas de 1 micrón de diámetro en comparación con las de menor tamaño, lo que no es un aumento significativo para los polvos de empleo farmacéutico.

En referencia a la relación entre el tamaño de las partículas, la solubilidad y los niveles plasmáticos, consideramos de singular importancia los trabajos realizados por el Dr. Jerome Skelly (F.D.A.) para la Fenacetina, como podemos apreciar en la Fig. 1, donde además de la influencia del tamaño de las partículas, demuestra la influencia del empleo de un tensioactivo que facilita la humectación y disolución del polvo.

La relación entre la biodisponibilidad de las formas sólidas y los diferentes factores farmacotécnicos también puede apreciarse claramente en la Fig. 2, donde observamos las curvas obtenidas por el Dr. W.A. Ritschel en sus trabajos de formulación de tabletas per-orales, donde compara las áreas bajo las curvas de niveles sanguíneos y los picos máximos con los de la biodisponibilidad relativa óptima (S) de un principio activo puro y luego la influencia de los diferentes aditivos y del método operatorio.

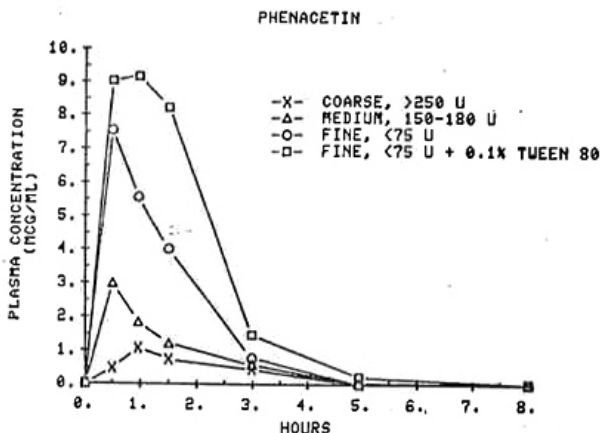


Figura 1

En la tabla 1 se resume la fórmula de trabajo y en la 2 la secuencia de los efectos producidos por los aditivos.

La influencia de todas las variables de formulación sobre la Biodisponibilidad así como el concepto de Bioequivalencia, alcanzan su máxima importancia con dos hechos fundamentales. El primero, las conclusiones del "Comité para el estudio de la conducta Biológica de los preparados Farmacéuticos", el cual en su informe a la Academia de Ciencias Farmacéuticas, entre otras cosas, establece que "está claramente demostrado que las diferencias en las variables de formulación, como por ejemplo los materiales y métodos utilizados en la producción de las formas de dosificación, pueden alterar la velocidad y magnitud de la Biodisponibilidad de la forma activa de la droga en el lugar de acción. Estas influencias en la formulación

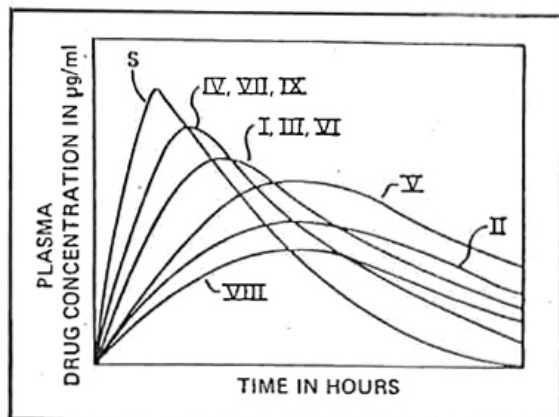


Figura 2. Curvas esquemáticas concentración-tiempo en determinación de Biodisponibilidad óptima, empleadas en el desarrollo de fórmula. W. A. RITSCHER (5)

son suficientes para alterar la conducta terapéutica de algunos principios activos en el empleo clínico normal". Además, destaca los objetivos primarios que deben tenerse en cuenta al desarrollar o diseñar una forma farmacéutica, los cuales deben ser: asegurar que el preparado tenga óptimas características de absorción relativas al efecto terapéutico y no solamente una absorción comparable a la de una preparación patrón o estándar.

TABLA 1

Composición de la Fórmula de Trabajo	
Principio Activo (Droga)	Ingrediente(s) Activo(s)
Aditivos	Diluyente(s) Aglutinante(s) Desintegrante(s) Lubricante(s)
Aditivos Adicionales (si fuera necesario)	Tensioactivo Promotor de sorción Absorbente Humectante Antiestático Colorante Saborizante Estabilizante

TABLA 2

Etapa de Desarrollo	Forma Farmacéutica utilizada para evaluación in vivo	Factor considerado
1	S. Solución	Droga en solución
2	I. Cápsula. Buena disponibilidad de la droga.	Droga en forma sólida.
	II. Cápsula. Mala disponibilidad de la droga.	
3	III. Cápsula. Ninguna diferencia con I.	Droga en forma sólida + aditivos.
	IV. Cápsula. Aumento de la Biodisponibilidad.	
	V. Cápsula. Disponibilidad de la droga disminuida.	
	VI. Cápsula. Ninguna diferencia con I.	
	VII. Cápsula. Ninguna diferencia con IV.	
	VIII. Cápsula. Disponibilidad de la droga disminuida.	
	IX. Tableta. Ninguna diferencia con IV.	

El segundo hecho que consideramos de singular importancia es la promulgación de la obligatoriedad de realizar los ensayos de Biodisponibilidad y Bioequivalencia a partir de 1977 por la F.D.A. (Food and Drug Administration); desde entonces la determinación de esos parámetros se ha convertido en una de las mayores preocupaciones de los profesionales de las ciencias de la salud y de manera especial de los farmacéuticos que ejercen en la industria, así como de los que practican la docencia universitaria y la investigación.

# FACTORES FISIOLÓGICOS QUE INFLUENCIAN LA BIODISPONIBILIDAD DE MEDICAMENTOS

*Edda Costa, Marianne Lutz\**

Los factores fisiológicos que pueden modificar la Biodisponibilidad de los medicamentos se resumen en la siguiente tabla:

1. Factores fisiológicos del tracto gastrointestinal.
  - a) Características del líquido gastrointestinal.
    - pH
    - Tensión superficial
    - Agentes complejantes
    - Acción de bilis y mucus.
  - b) Otros factores en el tracto gastrointestinal.
    - Vaciamiento gástrico
    - Motilidad
    - Metabolismo de fármacos en el tubo gastrointestinal
    - Interacción de fármacos con alimentos
    - Metabolismo hepático.
  - c) Características del sitio de absorción.
    - Área o superficie absorbente
    - Permeabilidad
    - Flujo sanguíneo
    - Tipo de transporte.
2. Características del paciente.
  - Factores genéticos
  - Función hepática
  - Factores hemodinámicos
  - Estados de malabsorción
  - Modificación de los factores señalados en el punto 1 provocados por estado de enfermedad.

## pH DE LOS FLUIDOS GASTROINTESTINALES

Los rangos de pH en los fluidos presentes en los segmentos del tracto gastrointestinal son: estómago, pH 1 a 3; intestino delgado, pH 5 a 7, e intestino grueso, pH 8.

\* Escuela de Farmacia, Universidad de Valparaíso.



La influencia del pH es uno de los factores más importantes en la absorción de fármacos según la hipótesis de partición - pH. La mayoría de los fármacos que son ácidos o bases débiles se absorben en mejores condiciones en su forma no ionizada debido a su capacidad de difundir a través de las membranas biológicas cuando ésta es suficientemente liposoluble.

El grado de ionización de un fármaco depende de su constante de disociación o pKa y del pH del medio en el cual se disuelve. Así podría esperarse que la absorción de bases débiles sea óptima en el intestino cuando se encuentran no ionizadas. Por el contrario, los fluidos gástricos ácidos tienden a retardar la absorción de bases débiles, pero promueven la absorción de fármacos débilmente ácidos. El intestino delgado es la zona del tracto gastrointestinal que presenta las mejores condiciones fisiológicas para la absorción tanto de bases como de ácidos.

Entre los factores que pueden modificar el pH de los fluidos gastrointestinales se pueden mencionar:

- Estado de ayuno, período en el cual el pH del fluido gástrico varía entre 1 y 2.

- Ingestión de alimentos, causa más frecuente de cambios en la acidez, lo que provoca un aumento del pH a 3 o más en individuos normales.

Otros factores son los estados emocionales, fármacos (antiácidos, anticolinérgicos, etc.) y patologías gastrointestinales.

#### VACIAMIENTO GÁSTRICO

La mayoría de los fármacos se absorbe mejor en el intestino delgado, de allí que el vaciamiento gástrico tenga gran importancia, pudiendo ser, en algunos casos, el factor limitante del proceso de absorción. Se ha observado en forma experimental que el vaciamiento gástrico sigue una cinética de primer orden respecto al volumen del contenido gástrico. Esta relación no es estrictamente lineal, ni al principio ni al final del proceso.

Un vaciamiento gástrico rápido es recomendable en el caso de formas farmacéuticas entéricas o de acción sostenida que deben liberar el fármaco en el intestino; aquellas que contienen un fármaco que se disuelve solamente en el medio intestinal; fármacos inestables en el medio gástrico o que se metabolizan a ese nivel; fármacos que se absorben solamente en porciones distales del intestino.

Entre los factores que pueden modificar el vaciamiento gástrico destacan:

- El volumen de líquido ingerido con el medicamento favorece la liberación y disolución del fármaco por el aumento del volumen de disolución, por una parte, y como consecuencia de la disminución de la viscosidad del medio. Estos dos factores aceleran el vaciamiento gástrico.

- La presencia de alimentos en el estómago disminuye el vaciamiento

gástrico. La temperatura, viscosidad y composición de la dieta pueden modificar la velocidad de vaciamiento; por ejemplo, los sólidos duplican el tiempo de vaciamiento con respecto a los líquidos.

— La ingestión de algunos medicamentos (anticolinérgicos, alcohol, analgésicos, narcóticos) reducen el vaciamiento gástrico y la metoclopramida lo aumenta.

#### ÁREA O SUPERFICIE ABSORTIVA

Existen regiones en el tracto gastrointestinal donde la absorción es óptima, entre las cuales el intestino delgado es de importancia, debido a la presencia de microvellosidades que producen un gran incremento de la superficie absortiva (40 a 50 m<sup>2</sup>).

La superficie disponible para la absorción en el estómago e intestino grueso es bastante limitada. A pesar de ello algunos fármacos (especialmente ácidos débiles) son bien absorbidos en esta región.

#### EFFECTOS A NIVEL INTESTINAL

En el intestino delgado se produce la mayor parte de la absorción de fármacos, por lo tanto, cuanto más prolongada sea su permanencia, más favorable será el proceso. Si la motilidad aumenta, la permanencia es corta y los procesos de disolución y absorción pueden ser incompletos.

Algunos alimentos y fármacos estimulan el flujo y secreción biliares. Las sales biliares pueden ejercer una influencia pronunciada sobre la absorción de fármacos. Por su carácter tensoactivo, pueden aumentar la velocidad de disolución de fármacos liposolubles y por lo tanto favorecer su absorción intestinal. Por otra parte las sales biliares forman complejos insolubles y no absorbibles con la neomicina, kanamicina y estreptomina. También se ha encontrado que estas sales inactivan a nistatina, polimixina y tubocurarina.

La mucosa del tracto gastrointestinal está cubierta por mucina, sustancia de naturaleza mucopolisacárida, la cual puede complejar algunos fármacos e inhibir su absorción. Es el caso de la estreptomina, dihidroestreptomina, anticolinérgicos e hipotensores del tipo amonio cuaternario.

Las enzimas presentes en el tracto gastrointestinal, sean de origen endógeno o de la flora entérica, pueden degradar ciertos fármacos, por ejemplo, peptídicos (insulina, oxitocina). Por el contrario, en ocasiones, estas enzimas inducen la formación de un metabolito activo. Por ejemplo algunas esterasas específicas o no específicas pueden hidrolizar los ésteres del cloranfenicol.

#### METABOLISMO HEPÁTICO

Los fármacos que se absorben a través del tracto gastrointestinal pasan primero por el hígado donde pueden experimentar procesos de

metabolización y/o excreción biliar antes de ingresar a la circulación sistémica. Este proceso conocido como efecto de "primer paso" hepático representa un parámetro cinético primordial que afecta de manera fundamental la Biodisponibilidad de los medicamentos administrados por vía oral.

Cuando un fármaco está sometido a este efecto hay una pérdida de una fracción de la dosis administrada, lo que disminuye su Biodisponibilidad.

Los fármacos con un clearance hepático alto experimentan un efecto de primer paso más importante que los de clearance bajo y consecuentemente su biodisponibilidad será menor.

#### FLUJO SANGUÍNEO

La disminución del flujo sanguíneo puede modificar la velocidad de absorción de fármacos fundamentalmente de dos maneras:

- Se reduce la velocidad de absorción de fármacos que requieren difusión pasiva.

- Se disminuye el aporte de oxígeno a las zonas donde se ubican los sistemas transportadores de fármacos que se absorben por transporte activo.

La absorción de fármacos liposolubles y difusibles a través de los poros de la membrana, es altamente influenciada por el flujo de sangre. Por el contrario, la absorción de sustancias que poseen baja permeabilidad a través de la membrana, es muy poco influenciada por el flujo sanguíneo.

#### EFECTOS DE LA INGESTIÓN DE ALIMENTOS

La correcta prescripción de medicamentos incluye la instrucción acerca de si éstos deben ser ingeridos antes o después de las comidas, lo que se debe a los efectos de algunos constituyentes de la dieta, especialmente sobre la absorción desde el tracto gastrointestinal. En muchos casos, la ingestión conjunta de alimentos y medicamentos produce un retardo del proceso abortivo, aunque la cantidad de fármaco absorbido no se afecta significativamente. También puede que la cantidad absorbida sea menor a la requerida para que el fármaco ejerza su efecto terapéutico. Por último, existe la posibilidad contraria, es decir, que la absorción del medicamento sea promovida por la ingestión de alimentos.

Entre los mecanismos a través de los cuales las interacciones entre alimentos y fármacos pueden afectar la biodisponibilidad de éstos, pueden mencionarse:

- Cambios en la acidez del medio, que afectan principalmente la velocidad de absorción.

- Cambios en la velocidad de vaciamiento gástrico: por ejemplo la penicilina G es degradada a nivel gástrico y una estada prolongada lleva a

una menor absorción; el caso inverso se ejemplifica con la nitrofurantoína, que es disuelta más efectivamente en el estómago, permitiendo una mejor absorción a nivel duodenal.

— Ciertos nutrientes o no-nutrientes pueden afectar la absorción de fármacos. Es el caso de los productos lácteos, que pueden impedir la absorción de tetraciclinas a través de su complejación con el calcio.

Al contrario, una dieta rica en grasas promueve la absorción de griseofulvina, droga liposoluble que requiere de solubilización mediada por sales biliares.

En el intestino hay una alta probabilidad de que los compuestos químicos que se encuentran en el lumen interactúen formando quelatos, precipitados, o complejos no absorbibles, entre otros. Si la motilidad intestinal está estimulada, puede que una fracción del fármaco no sea absorbida, lo que se observa especialmente en el caso de formas entéricas o de liberación sostenida. Entre los constituyentes de la dieta capaces de ejercer múltiples interacciones de carácter físico-químico se encuentra la fibra dietaria. La fracción soluble de fibra, representada por moléculas que gelifican (gomas, pectinas, mucílagos) al atrapar agua y retardar el vaciamiento gástrico generan un retardo en la absorción de drogas (ejemplo paracetamol). La fracción insoluble (representada por celulosas, hemicelulosas, lignina) puede atrapar en parte al fármaco no liberándolo para su absorción, simultáneamente acelera el tránsito intestinal disminuyendo el tiempo de contacto droga-mucosa absorbiva.

Éstas y otras observaciones han llevado a la elaboración de listados de fármacos para los cuales se recomienda la administración en ayunas, o en estado postprandial. Es necesario considerar que las interacciones son múltiples, y dependen de la naturaleza y cantidad de alimentos ingeridos, el intervalo entre la ingestión y la administración del medicamento, la forma farmacéutica empleada, el fármaco y las características fisiológicas y patológicas del paciente.

Otro nivel importante en la interacción entre alimentos y fármacos se relaciona con su metabolismo. Los alimentos contienen nutrientes y no-nutrientes que modifican la actividad de las enzimas metabolizadoras de drogas, especialmente oxidasas de función múltiple. Por ejemplo, entre los constituyentes de la dieta que inducen estos sistemas enzimáticos se encuentran indoles, flavonas, hidrocarburos aromáticos policíclicos, cafeína, triptofano, alcohol, fenoles, vitaminas. También se producen interacciones que pueden conducir a reacciones secundarias de consideración, como es el caso de los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) y alimentos que contienen tiramina y otras aminas biógenas al ser ingeridos conjuntamente.

Por último, la excreción de los fármacos puede ser afectada por constituyentes dietarios, por ej. al afectar el pH urinario, o según los niveles de minerales prevalentes en el organismo: con una ingestión baja de sodio hay una reabsorción de litio importante y se elevan sus niveles plasmáticos,

y con la suplementación de la dieta con sodio se promueve la excreción urinaria del litio.

Conclusión: no cabe duda de que las posibilidades de interacción fármacos-alimentos son múltiples y variadas. Su comprensión permitirá predecir incompatibilidades y la optimización de su prescripción. Para ello debe estimularse el estudio de estas interacciones y entregar al público una educación clara y fundamentada en este respecto.

### Bibliografía

1. AIACHE, J.M., DEVISSAGUET, J.P. and GUYOT-HERMANN, A.M. *Galénique, Biopharmacie, Technique et Documentation*, Lavoisier 2<sup>ème</sup> Ed., París, 1982.
2. BATES, T. and GIBALDI, M. *Gastrointestinal absorption of drugs*. En: SWARBRICK, J. *Current Concepts in the Pharmaceutical Sciences: Biopharmaceutics*. Lea & Febiger, Philadelphia, pp. 57-99, 1973.
3. ROWLAND, M. *Effect of some physiological factors on bioavailability of oral dosage forms*. En: SWARBRICK, J. *Current Concepts in the Pharmaceutical Sciences: Dosage form design and bioavailability*. Lea & Febiger, Philadelphia, pp. 181-222, 1973.
4. POND, S.M. and TOZER, T.N. *First-pass elimination. Basic concepts and clinical consequences*. Clin. Pharmacok. 9: 1-25, 1984.
5. GIBALDI, M., FELDMAN, S. *Mechanisms of surfactant effects on drug absorption*. J. Pharm. Sci. 59 (5): 579-589, 1970.
6. COOKE, A.R. *Control of gastric emptying and motility*. Gastroenterology 68: 804-816, 1975.
7. WELLING, P.G. *Influence of food and diet on gastrointestinal drug absorption: a review*. J. Pharmacok. Biopharm. 5: 291-334, 1977.
8. BIDLACK, W.R., BROWN, R.C., MOHAN, C. *Nutritional parameters that alter hepatic drug metabolism, conjugation and toxicity*. Federation Proc. 45: 142-148, 1986.
9. ROE, D.A. *Nutrient and drug interactions*. Nutr. Rev. 42: 141-154, 1984.
10. LUTZ, M., ESPINOZA, J., ARANCIBIA, A., ARAYA, M., PACHECO, J., BRUNSER, O. *Effect of structural dietary fiber on bioavailability of amoxicillin*. Clin. Pharmacol. Ther. 42: 220-224, 1987.

# CRONOFARMACOCINÉTICA Y BIODISPONIBILIDAD

Ana María Thielemann\*

La cronofarmacocinética trata de los cambios en los parámetros farmacocinéticos que se producen en función del tiempo en que es administrado un determinado fármaco. Hasta este momento, el período de tiempo más estudiado en relación a la variación de parámetros farmacocinéticos es el ciclo diario, encontrándose diferencias en los valores de  $C_{max}$ ,  $t_{peak}$ ,  $Cl$  o  $ABC$  cuando la forma farmacéutica de un determinado fármaco se administra en la mañana o en la noche (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8).

El hombre, al igual que el resto de los seres vivos, tiene una tendencia bastante fuerte a la regularidad: a dormirse a una cierta hora y por un período determinado de tiempo, a comer también en horas determinadas, a trabajar en un cierto horario, a realizar ciertas actividades sociales en determinados días de la semana, etc. Así también hay una serie de funciones bioquímicas y fisiológicas que se realizan con regularidad, de acuerdo a ciclos que pueden ser ultradianos, circadianos, circaseptanos o circanuales. Estos ritmos son de origen genético y están influenciados por factores externos como el ciclo día-noche, el horario de comidas, el tipo de trabajo que realiza la persona, etc.

La tabla I contiene un listado de algunas de las funciones fisiológicas que presentan ritmo circadiano.

TABLA I

---

Funciones Fisiológicas que presentan ritmo circadiano:

---

1. Temperatura corporal (21)
  2. Presión sanguínea (22, 23)
  3. Secreción de Acido Clorhídrico (24)
  4. Síntesis de Acidos Biliares (25)
  5. Velocidad de Vaciamiento Gástrico (26)
  6. Concentración de Proteínas Plasmáticas (27)
  7. Actividad de Enzimas Hepáticas (28)
  8. Flujo Sanguíneo Renal (20)
  9. Velocidad de Filtración Glomerular (20)
  10. pH Urinario
- 

\* Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéutica, Universidad de Chile.

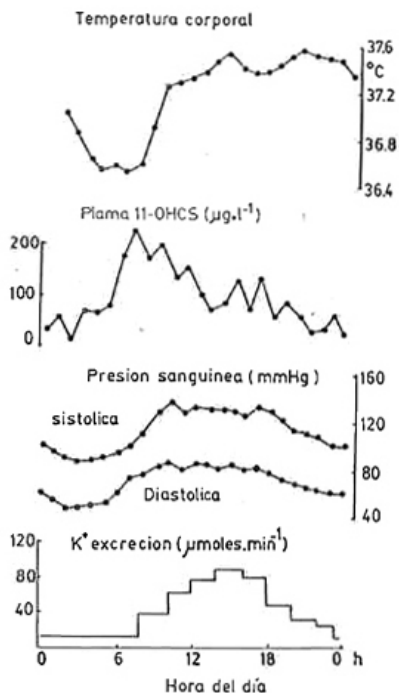


Figura 1

En la figura 1 se puede observar la forma que presentan los ciclos circadianos de la presión sanguínea, temperatura corporal, 11-hidroxicorticosteroides, excreción urinaria de  $K^+$  (21).

La biodisponibilidad de una forma farmacéutica es una característica determinante de su eficacia y se evalúa mediante parámetros que indican cantidad total de medicamento que llega a la circulación sistémica y velocidad de absorción. Todos los procesos que sufren los fármacos en el organismo: absorción, distribución, metabolismo y excreción, pueden ser afectados por la variación en las funciones fisiológicas que se indican en la tabla I. Las variaciones en las secreciones del aparato gastrointestinal y la variación en la velocidad de vaciamiento gástrico pueden producir alteraciones en la absorción; los cambios en la concentración de proteínas plasmáticas pueden conducir a una variación en la fracción libre del fármaco, con lo cual habrá una distribución y una eliminación diferentes. También puede conducir a una diferencia en la velocidad de eliminación la modificación en la velocidad de filtración glomerular y el cambio de pH urinario. La variación en actividad de las enzimas hepáticas con toda probabilidad producirá una velocidad de metabolización diferente a lo largo del día.

También en algunos casos puede variar de acuerdo a un ritmo circadiano, la susceptibilidad del tejido blanco, lo que sucede por ejemplo con la insulina.

TABLA II

- 
- Hidrocortisona, 9  $\alpha$  Fluorhidrocortisona (6)
  - Dexametasona (9)
  - Teofilina (7, 8, 11)
  - Ketoprofeno (5)
  - Acetaminofeno (14)
  - Aspirina (15)
  - Indometacina (13)
  - Cisplatino, Adriamicina (2)
  - Heparina (16)
  - Ácido Valproico (10)
  - Carbamazepina (12)
  - Benzodiazepinas (3, 4)
  - Amitriptilina (1)
  - Lidocafna (17)
  - Mequitazina (18)
- 

La tabla II contiene una lista parcial de fármacos en los cuales se ha detectado un efecto o un cambio en algún parámetro farmacocinético que depende de la hora del día en que se administran.

La existencia de ciclos diarios en el efecto de muchos medicamentos es un hecho indiscutible: hay evidencia de que tanto el efecto como la toxicidad oscilan en un ritmo circadiano. En base a esto se están haciendo estudios de manera de encontrar el tiempo en el ciclo en que la relación efecto terapéutico/efecto tóxico sea máxima. De esta manera sería posible aumentar la dosis sin aumentar el riesgo, o disminuir el riesgo sin disminuir la dosis. Esto ha sido particularmente impactante en la quimioterapia del cáncer. Aquí los experimentos hechos en animales indicaban que numerosos agentes anticancerígenos tenían una toxicidad que dependía de la hora del ciclo actividad-reposo en la que fueran administrados. Estos estudios demostraron que la mayor toxicidad de la *adriamicina* se produce cuando es administrada hacia el final del período de actividad de las ratas, y la mayor toxicidad del cisplatino cerca de la hora en que el animal despierta. Con estos antecedentes Hrushesky (2) diseñó un estudio en humanos para determinar si la toxicidad dependía de la hora de administración. La experiencia la llevó a cabo con 31 mujeres con cáncer ovárico, todas con el cáncer ramificado: 22 con cáncer limitado al abdomen y 9 con cáncer extraabdominal. Dividió el grupo en 2 y cada subgrupo fue sometido a un tratamiento con *adriamicina* y cisplatino que solamente difería en el orden de administración.



Tratamiento A: Adriamicina	6 - 6.30 A.M.
Cisplatino	6 - 6.30 P.M.
Tratamiento B: Cisplatino	6 - 6.30 A.M.
Adriamicina	6 - 6.30 P.M.

Este régimen debía repetirse por 9 veces y cuando aparecían signos de toxicidad debía bajarse la dosis o se espaciaban los tratamientos.

La reducción de dosis y el espaciamiento del tratamiento fueron 3 - 4 veces mayores en el grupo tratado con el esquema B y a pesar de estas medidas tuvieron el doble de complicaciones que el grupo con el tratamiento A.

Hay todavía muy poca información en humanos como para asegurar taxativamente que la hora a la que se efectúa el tratamiento con quimioterápicos tiene o no efecto sobre la sobrevida del paciente, aunque hay algunos estudios que así lo indican (2). Este tipo de experiencias hechas con 4'-0-tetrahidropiranyl adriamicina en ratas, ha demostrado que hay un 50% más de sobrevida cuando la TPH-adriamicina se ha administrado hacia el final del período de actividad del animal (19).

En relación a la cronofarmacocinética propiamente tal, los estudios existentes son relativamente escasos. Tal vez el grupo de fármacos más estudiados sea el de los analgésicos y antiinflamatorios. Se han informado cambios circadianos en acetaminofeno (14), aspirina (15), betoprofeno (5), indometacina (13).

En la fig. 2 se pueden observar las curvas de concentración versus tiempo obtenidas al administrar una dosis de 100 mg de indometacina a seis diferentes horas del día (13).

Como se puede apreciar en la figura, la  $C_{max}$  mayor se produce cuando la indometacina se administró en la mañana (7 A.M. y 11 A.M.) y en ese mismo horario se obtuvieron los  $t_{peak}$  menores.

Este tipo de comportamiento se produce en todos los analgésicos y antiinflamatorios mencionados anteriormente. De estos hechos se desprende que el horario en que se administra un fármaco se debe considerar como un factor muy importante.

Como conclusión podemos decir que se ha demostrado que hay una variación circadiana ya sea en parámetros farmacocinéticos o en efecto en muchos fármacos, por lo cual se debe tomar muy en cuenta el factor cronofarmacocinético en estudios de biodisponibilidad.

El factor cronofarmacocinético implica hacer los estudios farmacocinéticos a la misma hora y con un grupo de voluntarios homogéneos, es decir, del mismo sexo, de pesos y edades similares. A esto habría que agregar la uniformidad en algunos aspectos tales como los períodos de actividad-reposo, horarios habituales de ingesta de alimentos y tipo de trabajo.

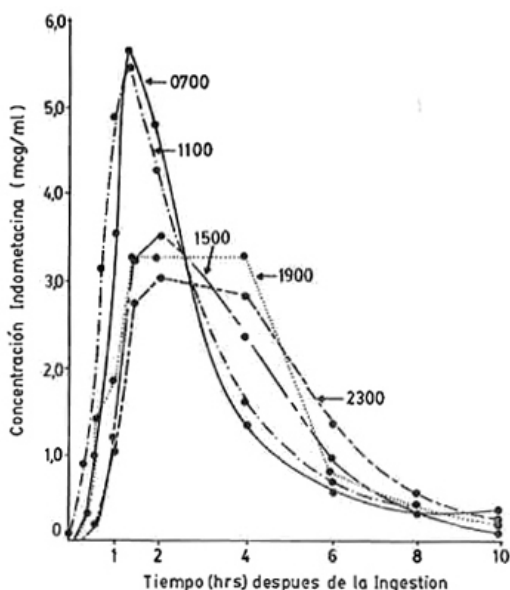


Figura 2

## Bibliografía

1. NAKANO, S. and HOLLISTER, LEO. *Clin. Pharmacol. Ther.* 33, 4: 453-459.
2. HRUSHESKY, W.J.M. *Science* 228: 73-75, 1985.
3. GUENTERT, THEODOR W. *Clinical Pharmacokinetics* 9: 203-210 (1984).
4. NAKANO, S., WATANAKE, H., NAGAI, K. and OGAWA, N. *Clin. Pharmacol. Ther.* 36, 2: 271-277 (1984).
5. OLLAGNIER, M., DECOUSUS, H., CHERRAH, Y., LEVI, F., MECHKOURI, M., QUENEAU, P. and REINBERG, A. *Clinical Pharmacokinetics* 12: 367-378 (1987).
6. MOELLER, H., *Eur J. Pediatr.* 144: 370-373 (1985).
7. JONKMAN, J. and VAN DER BOON, W. *Lancet* I: 1278-1279 (1983).
8. ST. PIERRE, M., SPINO, M., ISLES, A., TESNO, A. and MAC LEOD, S. *Clin. Pharmacol. Ther.* 38, 1: 89-95 (1985).
9. AZERAD, E., GHATA, J. and REINBERG, A. en D.D. Breimer and P. Speiser (eds). *Topics in Pharmaceutical Sciences 1985*. Elsevier science Publishers. p. 191-205 (1985).
10. BANER, L., DAVID, R., WILENSKY, A., RAISYS, V. and LEVY, R. *Clin. Pharmacol. Ther.* 37: 697-700 (1985).
11. KYLE et al. (1981); PRADALIER et al. (1982) en OLLAGNIER, M., DECOUSUS, H., CHERRAH, Y., LEVI, F., MECHKOURI, M., QUENEAU, P. and REIMBERG A. *Clinical Pharmacokinetics*. 12: 367-378 (1987).
12. BLENNOW (1983) en OLLAGNIER, M., DECOUSUS, H., CHERRAH, Y., LEVI, F., MECHKOURI, M., QUENEAU, P. and REIMBERG A. *Clinical Pharmacokinetics*. 12: 367-378 (1987).
13. CLENCH et al. (1981) en D.D. Breimer and P. Speiser (eds.). *Topics in Pharmaceutical Sciences 1985*. Elsevier Sciences Publishers, p. 167-178 (1985).

14. SHIVELY, C. and VESELL, E. (1975) en D.D. Breimer and P. Speiser (eds.). *Topics in Pharmaceutical Sciences 1985*. Elsevier Sciences Publishers, p. 167-178 (1985).
15. MARKIEWICK and SEMENOWICZ (1979) en D.D. Breimer and P. Speiser (eds.). *Topics in Pharmaceutical Sciences 1985*. Elsevier Sciences Publishers, p. 167-178 (1985).
16. DECOUSUS, H., CROZE, M., LEVI, F., YAUBERT, Y., PERPOINT, B., DE BONADONNA, J., REIMBERG, A. and QUENEAU, P. (1985) en D.D. Breimer and P. Speiser (eds.). *Topics in Pharmaceutical Sciences 1985*. Elsevier Sciences Publishers, p. 191-205 (1985).
17. REIMBERG, A. and REIMBERG, M.A. (1977) en D.D. Breimer and P. Speiser (eds.). *Topics in Pharmaceutical Sciences 1985*. Elsevier Sciences Publishers, p. 191-205 (1985).
18. GERVAIS, P. (1984) en D.D. Breimer and P. Speiser (eds.). *Topics in Pharmaceutical Sciences 1985*. Elsevier Sciences Publishers, p. 191-205 (1985).
19. REIMBERG, A., SCHULLER, E. and DELASNORIE, N. (1977) en HECQUET, B. y SUCCHE, M. *Journal of Pharmacokinetics and biopharm.* 14, 1: 79-93 (1986).
20. CONROY, R. and MILLS, J. (1970) en OLLAGNIER, M., DECOUSUS, H., CHERRAH, Y., LEVI, F., MECHKOURI, M., QUENEAU, P. and REIMBERG, A. *Clin. Pharmacokinetics* 12: 367-378 (1987).
21. MINORS, D.S. (1984) en Minors, D.S. and Watehouse J.M. *Experientia* 42, 1:13 (1986).

## PREPARADOS DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE USO ORAL

*Jorge Chávez, María Issa Morasso\**

Los preparados de liberación controlada intentan desarrollar un esquema de entrega del medicamento al organismo, que produzca un nivel terapéuticamente efectivo en la forma más rápida posible y que luego esta concentración se mantenga durante un tiempo prolongado (1, 2).

La terminología es particularmente confusa en las denominaciones que se emplean en los preparados de uso oral. Ballard y Nelson propusieron una clasificación que puede representar una guía útil sobre esta materia (3). Se distinguen aquí tres tipos de formas farmacéuticas (Figs. 1 y 2).

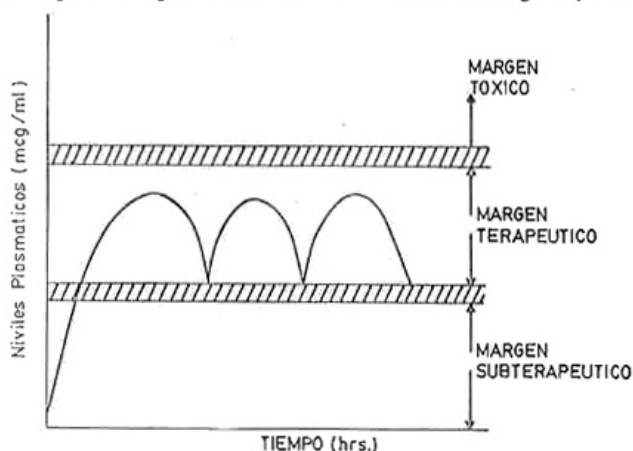


Figura 1. Preparado de liberación repetida

a) De acción sostenida: estos preparados entregan inicialmente el medicamento en cantidad necesaria para alcanzar la respuesta farmacológica, y luego, en cantidad adecuada para que la velocidad de absorción sea igual a la de eliminación durante un período prolongado.

b) De acción prolongada: corresponde a aquellas formulaciones en que el medicamento se entrega inicialmente en la cantidad suficiente para la acción o en un exceso no dañino para el organismo; el medicamento se libera luego, en forma lenta, a una velocidad no siempre igual a la de eliminación.

\*Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéuticas. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Universidad de Chile.

c) De acción repetida: se designa con este nombre a formas farmacéuticas que inicialmente proporcionan una dosis simple del medicamento y a un tiempo posterior otra dosis similar.

Las ventajas que presentan los preparados farmacéuticos de liberación controlada resultan evidentes si se comparan con formas farmacéuticas de dosis simple. Al respecto podemos mencionar:

1. El efecto clínico del medicamento se mantiene por un período de tiempo mayor.

2. Reducción del número de dosis, ya que la administración se realiza a intervalos más largos.

3. Si el medicamento se mantiene a la concentración plasmática requerida se pueden disminuir los eventuales efectos secundarios.

4. La mantención de una concentración plasmática constante del medicamento evita las fluctuaciones que se producen con la administración en varias dosis.

La formulación de este tipo de formas farmacéuticas resulta conveniente para una gran cantidad de fármacos. Se presentan en esta forma productos tan variados como: antibióticos y hormonas inyectables de acción prolongada, anorexígenos, antitusivos, antihistamínicos, antiespasmódicos, cardiovasculares, hematínicos. Cabe mencionar aquí el caso del carbonato de litio, un medicamento antipsicótico, que ha dado excelentes resultados formulado como preparado de liberación controlada, ya que por un lado mejora el cumplimiento del paciente y por otro disminuye los efectos tóxicos al evitar las fluctuaciones plasmáticas. En nuestro laboratorio se ha desarrollado un preparado de liberación controlada de carbonato de litio que pone en evidencia las características anteriores (Fig. 3) (4).

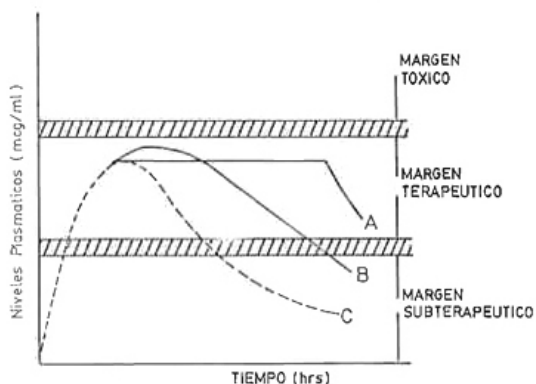


Figura 2. A. Preparado de liberación sostenida. B. Preparado de liberación prolongada. C. Preparado de liberación convencional.

Otro ejemplo lo proporciona la teofilina, un medicamento de numerosos efectos secundarios, por lo que su rango terapéutico debe ser controlado

en forma constante. Si se formula como preparado de liberación controlada se evitan las fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas, disminuyendo los efectos desagradables para el paciente. Un producto con estas características también fue diseñado en nuestro laboratorio (Fig. 4) (5).

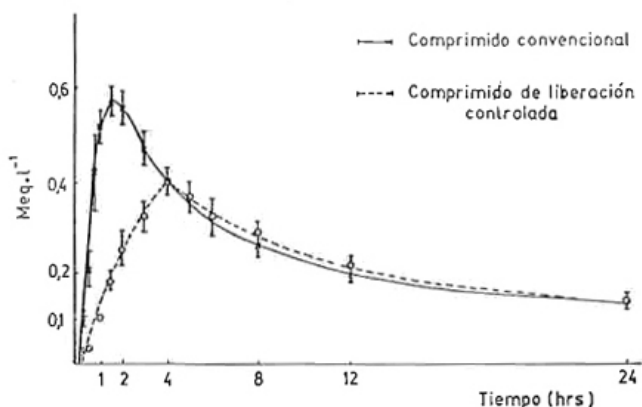


Figura 3: Concentración plasmática promedio de litio, luego de la administración de 2 comprimidos convencionales de 300 mg de Carbonato de litio y 500 mg del fármaco en un preparado de liberación controlada

Contrariamente a lo que se piensa, la concentración plasmática constante de un medicamento no asegura su éxito terapéutico; conocidos son los casos de corticoesteroides que en concentraciones mantenidas producen supresión de la ACTH endógena y, por consiguiente, atrofia de la corteza adrenal. Otro ejemplo es el de la penicilina, que tiene una mejor actividad bactericida si se administra en pulsos, respecto de una administración continua. Finalmente, los parches transdérmicos de nitroglicerina que proporcionan una concentración plasmática constante del medicamento, parecen favorecer el desarrollo de tolerancia cuando se utilizan en forma crónica.

Estas situaciones indican entonces una gran variabilidad en la utilidad de los niveles constantes del medicamento.

Al respecto la Food and Drug Administration (FDA), la Academy of Pharmaceutical Sciences (APS) y la American Society for Clinical Pharmacology (ASCPT) han establecido algunas consideraciones que pueden resumirse en los siguientes puntos: (6)

1. En los productos de liberación controlada es posible utilizar los valores de concentraciones plasmáticas como una base confiable para evaluar el producto, sólo cuando exista una relación muy definida entre concentración plasmática del fármaco y/o metabolito activo y su respuesta clínica. Esto es particularmente importante cuando el margen terapéutico del medicamento es muy pequeño.

2. Es necesario realizar estudios clínicos acuciosos, cuando no existe una relación certera entre la concentración plasmática y el efecto terapéutico y/o adverso.

3. Debe dedicarse especial atención a:

- Posibles reacciones de sensibilidad o daño tisular por la permanencia local de la forma farmacéutica.
- Liberación abrupta de la dosis total del medicamento.
- Disminución inesperada de la biodisponibilidad.

La evaluación de las relaciones entre el efecto terapéutico o adverso y las concentraciones plasmáticas, probablemente sea la etapa más crítica en la validación de los productos de liberación controlada.

#### PROBLEMAS QUE AFECTAN LA BIODISPONIBILIDAD DE LOS PRODUCTOS DE LIBERACIÓN CONTROLADA

Los problemas de biodisponibilidad que se presentan con los preparados de liberación controlada generalmente están relacionados con las interacciones entre la velocidad, cantidad y ubicación en que la forma farmacéutica libera el principio activo, y las diferencias fisiológicas en las distintas zonas del tracto gastrointestinal (6, 7).

Algunos problemas que requieren especial atención son los siguientes:

##### 1. *Velocidad del tránsito gastrointestinal y zonas de absorción*

El tránsito gastrointestinal en la población normal fluctúa entre 5 a 36 horas, con un tiempo promedio aproximado de 24 horas. Estudios cintigráficos recientes han demostrado que muchos preparados de liberación controlada ceden su principio activo a nivel del colon, donde podrían pasar a la circulación sistémica. Éste es un elemento que debe tenerse en cuenta en el diseño del producto (8).

##### 2. *Disminución de la Biodisponibilidad debido a una absorción incompleta del principio activo*

La disminución en la biodisponibilidad que los preparados de liberación controlada pueden presentar respecto de los productos convencionales se puede atribuir a una liberación incompleta del fármaco desde la forma farmacéutica y a que la cesión del medicamento se realice a una velocidad tan baja que el fármaco haya superado los sitios óptimos de absorción.

##### 3. *Disminución de la Biodisponibilidad por un aumento del efecto del primer paso*

El efecto del primer paso afecta de especial manera a los medicamentos formulados como preparados de liberación controlada. Si el sistema

enzimático hepático que metaboliza el fármaco es saturable, una entrega lenta del principio activo implicará una mayor metabolización de él. Éste es el caso de la fenitoína, en que los niveles plasmáticos del medicamento en el estado estacionario obtenidos con un producto de liberación controlada son menores que aquellos logrados con preparados de liberación rápida. La diferencia pareciera no estar relacionada con una absorción disminuida, sino más bien con un aumento de la cantidad que se metaboliza, ya que si se analiza la cantidad total del medicamento en la orina, ésta resulta ser similar para ambas formulaciones. Ésta es una de las razones para que la USP reconozca dos tipos de formas farmacéuticas para este medicamento: una denominada "prompt" (liberación inmediata) y otra designada "extended" (liberación controlada) (9).

#### 4. *Descarga abrupta de la dosis*

Como los preparados de liberación controlada contienen 2 a 4 veces la dosis usual del principio activo, existe el riesgo potencial que pueda producirse una descarga abrupta del fármaco, con los peligros de toxicidad al alcanzar concentraciones plasmáticas riesgosas para el paciente.

Los alimentos, alteraciones fisiológicas o diseño inapropiado de la formulación, pueden ser factores que predispongan a la descarga abrupta del medicamento.

#### 5. *Efecto de los alimentos*

Existe una gran controversia sobre el efecto de los alimentos en la biodisponibilidad de estos preparados. Los resultados que aparecen en la literatura son en cierta forma contradictorios, ya que algunos estudios sugieren que los alimentos influirían positivamente tanto en la velocidad como en la cantidad absorbida, otros presentan una disminución en la velocidad de absorción, pero no en la cantidad absorbida; por último, otros muestran valores menores para ambos parámetros (Figs. 4-5) (10-13).

#### 6. *Efecto del ritmo circadiano*

En la literatura se han descrito ejemplos en los cuales la liberación del principio activo desde el preparado varía de acuerdo a la hora en que el producto sea administrado (mañana/tarde). Las razones para estas diferencias no están claras. En algunos casos, puede tratarse simplemente del efecto de la ingestión de alimentos (cuando el medicamento se administra en la tarde); en otros casos este efecto puede estar relacionado con cambios en la motilidad gastrointestinal y por último la diferente disposición del medicamento en la noche pueden ser los factores responsables de estas variaciones.

Esta situación indica que es necesario realizar estudios de las concentraciones plasmáticas durante todo el período que dure la acción del medicamento.



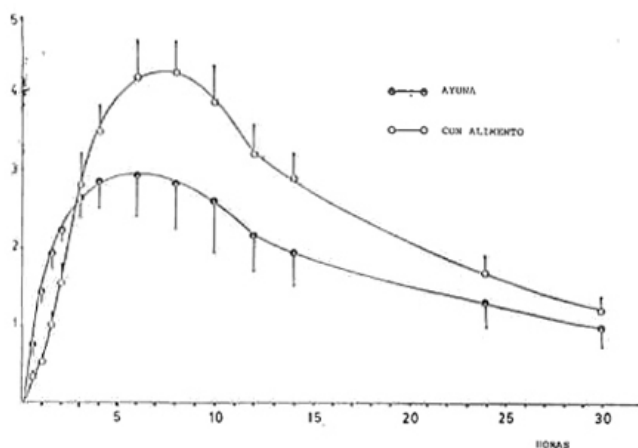


Figura 4. Concentración plasmática promedio de teofilina luego de la administración oral del medicamento en ayuna y con alimento.

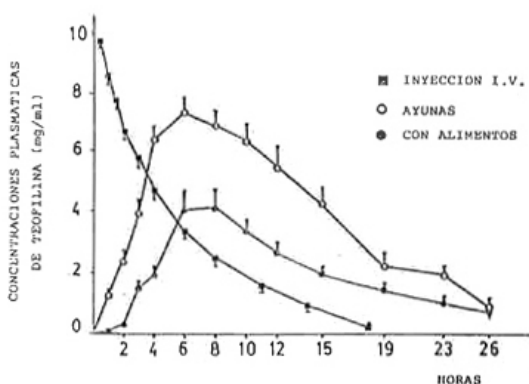


Figura 5. Concentración plasmática promedio de teofilina luego de la administración oral del medicamento por vía intravenosa y en ayuna y con alimento.

#### RECOMENDACIONES PARA REALIZAR ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD EN PREPARADOS DE LIBERACIÓN CONTROLADA

Deben realizarse estudios de biodisponibilidad cada vez que se quiera formular un preparado de liberación controlada, aun cuando el medicamento ya exista en el mercado como forma farmacéutica convencional (14). Para realizarlos pueden contemplarse dos situaciones:

### 1. Administración del medicamento en dosis única

Este tipo de administración tiene por objeto evaluar la influencia de los alimentos en la liberación del principio activo, determinar la fracción absorbida y determinar la existencia de descarga abrupta de la dosis.

Cuando se pretende evaluar la influencia de los alimentos en la liberación del medicamento, el fármaco se administra en estudio libre cruzado. En ocasiones separadas a cada grupo del estudio se le administra el preparado de liberación controlada en ayunas; un producto de liberación rápida en ayunas y el preparado de liberación controlada con una dieta rica en lípidos.

Si en estos estudios no se encuentran diferencias significativas en el área bajo la curva (ABC) y concentración máxima, se consideraría que no existe interacción de los alimentos con el preparado de liberación controlada.

Al contrario, si existen diferencias, es necesario definir tanto el mecanismo de esta interacción como el momento en el cual se produce la interacción alimento-fármaco.

**Mecanismo:** Para establecerlo es necesario determinar si la interacción se produce con la forma farmacéutica, es decir, si hay cambios en la liberación del principio activo desde ella o si el efecto de los alimentos está relacionado con el principio activo una vez que se ha liberado desde la forma farmacéutica, provocando cambios en la absorción del fármaco desde el tracto gastrointestinal o en la disposición del medicamento.

Para determinar cuál es el mecanismo de la interacción debe conducirse un estudio con una dosis única y un diseño simple cruzado, que compara la administración de una solución del medicamento en condiciones de ayuno y de plenitud. Si no se aprecia variación en este ensayo, se puede concluir que el efecto de los alimentos se produce con el preparado de liberación controlada como tal.

Si se aprecia diferencia en el efecto, se puede concluir que los alimentos interaccionan con el medicamento ya liberado desde la forma farmacéutica.

**Momento en que se produce la interacción fármaco-alimento:** Para determinar este momento es necesario realizar un ensayo cuádruple cruzado con el preparado de liberación controlada en las siguientes condiciones: ingestión del medicamento en ayunas; administración simultánea del preparado más una dieta con un alto contenido de lípidos; administración del producto en ayunas seguido de la ingestión de la misma dieta pasado una hora, y por último el medicamento se administra después de dos horas de la ingestión de la dieta rica en lípidos.

El propósito de los estudios con dosis única es doble: por un lado permite determinar si es necesario incorporar alguna especificación adicional o condición especial para la administración del medicamento respecto de los alimentos. Por otro proporciona información relacionada con el modelo de absorción del preparado de liberación controlada comparado con la forma farmacéutica de liberación rápida.

## 2. Administración del medicamento en dosis múltiples

La administración del medicamento en dosis múltiples tiene por objeto demostrar si el preparado de liberación controlada es comparable a un producto convencional, establecer las concentraciones plasmáticas mínimas y máximas y determinar el porcentaje de fluctuación de ellos.

Los preparados de liberación controlada deben ser estudiados bajo condiciones de estado estacionario. Para determinarlo se recomienda tomar al menos 3 concentraciones plasmáticas mínimas en un período igual o mayor a 2 veces la vida media biológica del medicamento. Para diseñar la experiencia deben contemplarse algunas situaciones especiales:

1. Si existen suficientes datos que permitan establecer que el medicamento presenta una farmacocinética lineal en el preparado de liberación convencional, es necesario entonces realizar un estudio doble cruzado, administrando el preparado de liberación controlada a un grupo de voluntarios y al otro el preparado de liberación inmediata con la mayor dosis disponible del medicamento.

En esta situación se debería obtener información para establecer si el preparado de liberación controlada presenta un área bajo la curva equivalente al preparado de liberación rápida. Del mismo modo, debe determinarse para el preparado de liberación controlada si el grado de fluctuación de la concentración definido como  $(C_{\text{máx}} - C_{\text{mín}}) / \bar{C}$  debe ser igual o menor a la obtenida para el producto de liberación inmediata.

2. Si no existen o no se dispone de suficientes datos sobre comparaciones farmacocinéticas del preparado de liberación inmediata en diferentes dosis o cuando el medicamento presenta una farmacocinética no lineal, es necesario realizar un estudio triple cruzado en el estado estacionario, comparando el producto de liberación controlada con un preparado de liberación rápida en dos dosis (la más baja y la más alta disponible).

Por último para cada comparación el preparado de liberación controlada debe cumplir el criterio del área bajo la curva y el grado de fluctuación establecido anteriormente.

Finalmente estos criterios podrán ayudar a formular formas farmacéuticas de liberación controlada más seguras, con menos efectos potenciales de riesgos para los pacientes.

## Referencias

- 1 CONRAD, J., ROBINSON, J. Sustained Drug Release from Tablets and Particles Through Coating. in *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*. (H. Lieberman and L. Lachman, eds.). Marcel Dekker, Inc., New York, 1980.
- 2 ERIKSEN, S. Sustained Action Dosage Forms. in *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. (Lieberman, Lachman, Kanig, eds.). Lea and Fabiger, Philadelphia, 1970.

3. LEE, V., ROBINSON, J. *Methods to Achieve Sustained Drug Delivery in Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems.* (Robinson, J. ed.). Marcel Dekker, Inc., New York, 1978.
4. FLORES, P., ARANCIBIA A. *Formulación de un comprimido de Carbonato de Litio.* Tesis de grado para optar al título de Químico-Farmacéutico. Fac. Cs. Quím. y Farm. U. de Chile (1987).
5. GAI, M. N., PEZOA, R., CORBEAUX, J., ARANCIBIA, A.. *Il Farmaco.* 44:11 1119 (1988).
6. DINCER, S. and OADURMUS S. J. *Pharm. Sci.*, 66:8, 1070 (1977).
7. *Sustined Release FDA Workshop* (1988).
8. JUSKO, W., GARDNER, M., MANGIONE, A., SCHENTAG, J., KANF, J., VANCE, J. J. *Pharm. Sci.* 68:11 1358 (1979).
9. RITSCHEL, W. A., GANGADHARAN, B. *Pharm. Ind.* 50:3 355 (1988).
10. *United State Pharmacopea XXI.* XVII National Formulary (1985).
11. MATURU, P. K., PRASAD, V. K., WORSLEY, W. N., SHIU, G. K., SKELLY, J. P. *J. of Pharm. Sci.* 75:1205 (1986).
12. BARNES, P. J., GREENING, A. P., NEVILLE, L. et al. *Lancet* I, 299 (1982).
13. STEINIJANS, V. W., SCHULZ, H. U., BEIER, W., RADTKE, H. W. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 24, 438 (1986).
14. LEASKO, L. J., BROUSSEAU, D., CANADA, A. T., EASTWOOD, G. J. *Pharm. Sci.* 69:358 (1980).
15. KWAN, K. Ch. *Pharmaceutic Considerations in the Design of Controlled and Sustained Release Drug Delivery Systems.* in *Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems.* (Robinson, J. ed.). Marcel Dekker, Inc. New York. (1978).

## LAS FORMAS GALÉNICAS Y LAS VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DEL FUTURO

*J-M. Aiache y S. Aiache\**

Esta presentación tiene tres objetivos:

1. Examinar los métodos utilizados hoy día para administrar de manera adecuada los principios activos conocidos.
2. Indicar las posibilidades de introducir, en un órgano preciso, un medicamento ("drug targeting") con partículas coloidales.
3. Imaginar para los nuevos principios activos obtenidos por biotecnología, las nuevas formas galénicas y vías de administración especiales requeridas.

Caminando con estos puntos vamos a evocar no sólo conceptos clásicos como la preparación de las formas galénicas, la biodisponibilidad, el transporte del principio y su llegada en los tejidos, sino, también, conceptos menos conocidos como la liberación in situ en el órgano y el papel de los procesos que ocurren a nivel del receptor.

Hoy día el objetivo que queremos lograr en la formulación es aumentar la sofisticación y la selectividad de las formas galénicas. Por ejemplo, indicar el órgano "blanco", en seguida sustituir las células de este órgano y eventualmente, las estructuras especiales contenidas en las células representando el receptor del principio activo.

La ventaja de estos sistemas especiales y selectivos incluye la oportunidad de reducir la cantidad de droga administrada y, al mismo tiempo, los efectos secundarios y/o contrarios. Además, si la introducción del principio activo al sitio de acción es muy selectiva, es posible no sólo utilizar una cantidad reducida de un principio activo conocido sino también emplear sustancias tóxicas que no pueden usarse de manera clásica.

Para entender y, sobre todo, pensar las formulaciones del futuro, es importante considerar no sólo el principio activo y la forma galénica, sino también la enfermedad y el sitio de destino.

Deben tomarse en cuenta dichos 4 factores antes de formular una forma galénica que sea eficaz.

Vamos a ver con ejemplos cómo este cuarteto puede ser utilizado para resolver los problemas de formulación, de administración y de liberación de principios activos.

\* Laboratorio de Biofarmacia, Facultad de Farmacia, Universidad de Clermont-Ferrand (Francia).

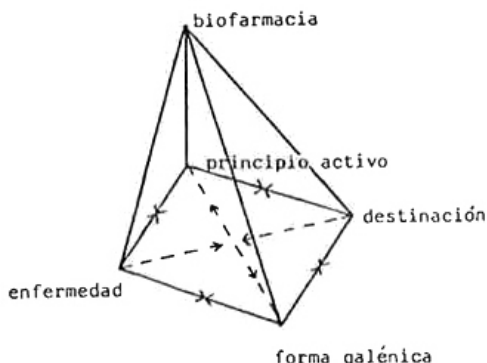


Figura 1

## I. DESTINO

El primer ejemplo tiene como destino el tracto gastrointestinal y la forma galénica es una forma de liberación prolongada. Puede tratarse de una cápsula llena de "micropellets" o de un comprimido hecho a partir de una matriz hidrofílica o plástica.

Estas formas son formuladas con características de liberación evaluadas mediante métodos *in vitro*, como por ejemplo, el método de la paleta o de la celda de flujo continuo en un medio de pH fijo o de pH que aumenta durante el ensayo.

En nuestro laboratorio tenemos una gran experiencia sobre las matrices hidrofílicas de hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) que se hinchan al contacto con el agua formando así una barrera gelificada que debe atravesar el principio activo para ser liberado a una velocidad determinada por la viscosidad del polímero.

Las performances obtenidas con estas formas se estudian fácilmente *in vitro* y son bien conocidas por la evaluación de la velocidad de difusión a través de la barrera e interpretación matemática. Sin embargo, es necesario conocer también su comportamiento y funcionamiento en el organismo.

Muchos trabajos se han efectuado estos últimos años para conocer estos fenómenos *in vivo* y han permitido modificar los conocimientos que eran aceptados universalmente. Así por ejemplo:

- \* el pH del estómago es de 2,
- \* el tiempo de tránsito en el intestino delgado es de 8 horas,
- \* el tiempo total de tránsito en el tracto gastrointestinal (de la boca al recto) es superior a 24 horas.

Sin embargo, estos datos fueron demostrados como variables y algunas veces, incorrectos. Por ejemplo, una gran variabilidad puede encontrarse en el pH del estómago de sujetos en ayunas y/o los jóvenes utilizados en los

ensayos de biodisponibilidad. Como se demostrará más adelante, el tiempo de tránsito en el intestino delgado es cerca de 3 horas y no de 8, y el tiempo total de tránsito puede ser inferior a 6 horas. Esta es la razón por la cual antes de evaluar una nueva forma galénica in vivo es necesario establecer algunas informaciones básicas sobre la fisiología y patofisiología, pues los datos no son conocidos de manera correcta o no existen o aun son insuficientes o no aceptables.

Las preguntas importantísimas que conviene citar en relación con las formas de liberación prolongada y su tránsito en el tracto gastrointestinal son las siguientes:

\* ¿Cuánto tiempo se mantiene la forma galénica en el estómago antes de llegar al intestino delgado?

\* ¿Cuánto tiempo se mantiene la forma galénica en el intestino delgado?

\* ¿Cuál es el tiempo total del tránsito desde la boca hasta el recto?

\* ¿Cuál es la relación entre la posición de la forma galénica y el perfil farmacocinético obtenido?

\* ¿Existen de veras lo que llamamos algunas veces "ventana de absorción" en el intestino delgado?

\* ¿Puede ser absorbido el principio activo de manera correcta en el colon y puede demostrarse una diferencia entre las varias regiones del tracto?

\* ¿Es posible llevar la forma galénica hasta un sitio específico del tracto gastrointestinal antes de la liberación del principio activo?

\* ¿Cuáles son los determinantes fisiológicos, patológicos y farmacéuticos que influyen sobre el tránsito en el tracto gastrointestinal?

\* ¿Pueden evaluarse estos determinantes de manera objetiva para controlarlos? Por ejemplo, ¿Es posible mantener en el estómago durante 2, 5 o 10 horas o aún más, una forma galénica?

\* ¿Puede ser retardado el tránsito en el intestino delgado empleando polímeros gruesos y viscosos?

Hoy día podemos contestar la mayoría de estas preguntas pues numerosos experimentos se han realizado con una técnica muy particular y precisa que fue desarrollada en Gran Bretaña por Davis, y que hemos usado también en mi laboratorio, la centelleografía, un método no invasivo. Es posible introducir en la forma galénica una pequeña, muy pequeña cantidad de tecnecium y seguir, con una cámara gama, el tránsito total desde la boca hasta el recto. Se puede también cuantificar las informaciones y obtener datos sobre el tiempo de tránsito y los perfiles de liberación.

Se puede estudiar la influencia de los más importantes factores:

\* edad,

\* posición,

\* descanso en la cama,

\* ejercicio,

\* el momento de administración,

\* la alimentación

Este último factor es el más importante en los estudios clínicos de las formas galénicas por vía oral.

Los efectos son los siguientes: con un pequeño desayuno las formas galénicas alcanzan más rápidamente el intestino delgado a partir del estómago y se extienden menos que después de un desayuno importante durante el cual el estómago mantiene, por un largo tiempo, las formas galénicas. Lo mismo ocurre con las matrices.

En estas condiciones, es posible indicar los nuevos valores de los parámetros: tiempo de tránsito en el intestino delgado:  $3 \text{ h} \pm 1$ , poco o no modificado por los alimentos, la forma galénica y las enfermedades. El tiempo total de tránsito es más corto que el que se creía, lo que tiene gran importancia para las formas galénicas del futuro, ya que se deben tener en cuenta estos parámetros cuando se estudia la formulación del:

- \* sistema flotante intragástrico,
- \* sistema de hinchamiento intragástrico,
- \* sistema osmótico intragástrico,
- \* sistema controlado intra-rumen (panza),
- \* sistema osmótico,
- \* sistema hidrodinámico,
- \* sistema con membrana (comprimidos recubiertos con membrana microporosa),
- \* sistema con capas,
- \* sistema con membrana (recubrimiento polimérico por una resina),
- \* sistema bioadhesivo.

Por eso estas formas muy actuales y del futuro, deben ser adaptadas. Por ejemplo, nos preocupamos por el desarrollo de formas galénicas bioadhesivas para el estómago o el intestino delgado: muchos trabajos fueron publicados por Banker, J. Robinson, N. Pepas, pero se puede ver en centellografía que no son bioadhesivas y que no tienen mucho más interés que otras formas. En efecto, en un trabajo realizado en la rata, fue demostrado que en el estómago de ésta había poca mucina mientras que el hombre y el perro tienen mucho más mucina que impide la adhesividad de la forma sobre la mucosa.

En el intestino delgado es diferente, es decir, las formas pueden ser bioadhesivas, pero, ¿cómo llevar la forma directamente a este lugar sin alteración o cómo hacer una forma bioadhesiva con una película que se disuelve al pH intestinal?

¿Cuál es el mejor sitio de absorción para depositar la forma galénica?

Por estas razones, al lado de las formas clásicas descritas, es importante preocuparse de dos vías de administración de formas galénicas interesantes: vía bucal o perlingual y vía rectal con formas galénicas bioadhesivas.

Por vía perlingual hemos demostrado dos absorciones sucesivas después de la ingestión de la saliva (vincamina, glafenina) y un aumento de la



superficie bajo la curva después de la administración de una forma sólida que se disuelve en 10 minutos. Pero, si es posible preparar una forma bioadhesiva que pueda mantenerse durante 20 horas en la boca sin encontrarse alterada por el bolo alimenticio y el agua, y que reduzca el primer paso en el hígado, sería un gran adelanto.

Pero hay que considerar el gusto de los principios activos porque si son amargos, es imposible hacer una forma de este tipo.

La segunda vía de administración es la vía rectal con fórmulas mucos adhesivas que deben ser puestas en la parte inferior (2/3 del fondo de la ampolla rectal), lo que permite la reducción del primer paso en el hígado. Pero, en la actualidad, no son capaces de mantenerse durante la expulsión de materias fecales a causa de las fuerzas importantes que existen en el recto en ese momento. Por esta razón algunas personas prefieren usar una bomba osmótica que se introduce o se saca del recto durante el uso y que puede utilizarse de nuevo.

Estas consideraciones nos conducen al segundo ejemplo porque debemos imaginar que es posible llevar directamente el principio activo al órgano "blanco".

## II. FORMA GALÉNICA O SISTEMA TERAPÉUTICO DEL PRINCIPIO ACTIVO

El sistema que quiero describir es el transportador coloidal administrado por vía intravenosa. Este transportador puede ser en forma de emulsión, de microesfera o, aun, de liposomas destinados a llegar al órgano o tejido "blanco".

Para obtener este resultado el sistema debe tener características particulares:

1. El transportador debe acumularse en el sitio exacto, lo que requiere un cierto tipo de reconocimiento y de encarcelación.

2. El principio activo no puede ser liberado antes de la llegada a dicho sitio, y en ese preciso momento, debe ser liberado con una velocidad determinada y apropiada al uso.

3. El sistema y sus productos de degradación no deben provocar una inmunorreacción por sí mismos o no deben devolver el principio activo inmunogénico.

4. El sistema debe ser biodegradable y no presentar ninguna toxicidad.

Como se puede imaginar, actualmente es muy difícil lograr estos objetivos para un sistema dado.

Algunas oportunidades existen ahora para llevar una droga con partículas coloidales al sitio deseado por un método pasivo. Por ejemplo, grandes partículas pueden ser llevadas a los pulmones con arreglo a su tamaño. Los pulmones pueden eliminar grandes partículas (superiores a 10  $\mu\text{m}$  de diámetro) mediante un proceso de filtración mecánica en los capilares

alrededor de los pulmones. Sin embargo, si las partículas son suficientemente pequeñas para atravesar los pulmones, el sistema de defensa del cuerpo, el sistema reticuloendotelial, es eficaz para eliminar estas partículas consideradas como extrañas por el organismo. Las células de Kupffer situadas en el hígado, representan una parte importante de este sistema. Tienen el papel de eliminar rápidamente las partículas coloidales de modo que dicho sistema pueda utilizarse para el tratamiento de enfermedades con parásitos contenidos en éstos tipos de células, como por ejemplo la "leishmaniasis".

Si los coloides se utilizan para llevar drogas a otros sitios en el organismo distinto de los pulmones o el hígado, o si otros coloides deben ser mantenidos en la sangre, la eliminación por el hígado constituye un gran obstáculo que debemos salvar.

Muchos trabajos están haciéndose para disminuir la retención de las partículas en el hígado. Dichos trabajos tienen una finalidad doble. La primera es reducir la captura rápida por el hígado o retardar el recubrimiento de las partículas por los componentes de la sangre que son absorbidos sobre estas partículas y que permiten su reconocimiento por las células del sistema reticuloendotelial. La segunda finalidad es impedir la interacción o adhesión de las partículas a las células de Kupffer. Estos dos objetivos pueden lograrse por la modificación de la superficie de las partículas con polímeros capaces de inducir, sobre las partículas, una superficie hidrofílica, provocando la formación de una barrera estérica. Dicha idea de barrera estérica se origina de la de los coloides y es un fenómeno conocido de estabilización estérica. Con estas sustancias de recubrimiento es ahora posible hacer un control especial sobre el destino de las partículas coloidales administradas. Puede utilizarse de nuevo la técnica de gama centellografía para obtener la información. Así, por ejemplo, si se emplea como sustancia de recubrimiento un copolímero (poloxamer 407 o poloxamina 408), las partículas no son atrapadas en el hígado y pueden llegar a la médula espinal o mantenerse en la circulación sanguínea como si se tratara de partículas no reconocidas como extrañas. En este último caso, es muy interesante añadir a estas partículas nuevas sustancias capaces de conducir las directamente hasta el órgano "blanco". Estas sustancias pueden ser derivados de azúcar, apoproteínas o anticuerpos monoclonales. Como otra técnica, es posible también utilizar partículas de hierro dirigidas por imanes o campos electromagnéticos permitiendo bloquearlas y mantenerlas en el órgano "blanco".

### III. PRINCIPIO ACTIVO O DROGA

Como ejemplo vamos a tomar productos originados de la biotecnología: los péptidos y las proteínas que son sustancias utilizadas como modificadores de la respuesta biológica. El farmacéutico que trabaja en desarrollo galénico debe conocer estas sustancias y sobre todo, los problemas de formulación

que tales principios activos pueden suscitar. Estas sustancias son generalmente muy diferentes de las drogas convencionales por el tamaño de sus partículas, su polaridad, su estabilidad en soluciones y, también, su metabolismo. La inestabilidad de los péptidos y de las proteínas en el tracto gastrointestinal y su reducida permeabilidad a través del intestino delgado ha llamado la atención de los galenistas sobre las vías de administración no comunes. Así, por ejemplo, fue seleccionada la nariz y los primeros resultados obtenidos con la rata usando varias sustancias de polaridad diferente, han permitido indicar el papel del peso molecular sobre la permeabilidad de la mucosa nasal. Se puede ver una relación directa entre la absorción y el tamaño de las moléculas: así, si la molécula es más grande, el porcentaje absorbido disminuye.

Cuando las moléculas son mal absorbidas, se puede utilizar una sustancia que aumenta la permeación de las membranas. Así pues, sustancias de este tipo han sido empleadas para incrementar la absorción por vía nasal de la insulina y calcitonina. Estos trabajos se inspiran en estudios ya realizados sobre la mucosa rectal. En efecto, dicha mucosa rectal está utilizándose desde hace ya mucho tiempo para administrar sustancias que tienen dificultades para atravesar las membranas. El empleo de sustancias que aumentan la permeación ha permitido resolver varios problemas como por ejemplo el de la cefoxitina. El estudio de otras sustancias capaces de mejorar la absorción representa un tema de investigación de gran porvenir tanto para la vía nasal como para la rectal o, aun, la vía perlingual. Sin embargo, no hay que olvidar que estas sustancias producen a veces irritaciones o son tóxicas, y ni hablar de recetar al público formas farmacéuticas en las cuales dichos puntos no hubieran sido aclarados.

Es también necesario estudiar el destino de estas sustancias en el organismo del hombre porque, a veces, son capaces no sólo de alterar la permeabilidad de la membrana, sino también de atravesarla encontrándose en la circulación sanguínea y en la actualidad no sabemos nada sobre el metabolismo de estas sustancias.

Antes de concluir esta presentación desearía hacer referencia a los sistemas transdérmicos que representan desde hace algunos años una gran esperanza en la terapéutica, pero poco numerosas son las sustancias capaces de atravesar la piel en cantidad suficiente para que sean eficaces. Por lo que hay que proseguir los trabajos con la iontoforesis.

#### IV. CONCLUSIÓN

Para terminar, me gustaría subrayar de nuevo el problema planteado por la formulación de dichas formas farmacéuticas. En efecto, para obtener el mejor tratamiento terapéutico posible no se puede pensar en desarrollar

nuevos sistemas sin tener cuidado con el principio activo, en su forma molecular y su destino en el organismo.

De seguro, la ausencia de coordinación entre estos cuatro puntos no podrá sino conducir al fracaso de todas las nuevas formas terapéuticas que se desarrollan. La formulación de una forma terapéutica no debe ser sólo el asunto del galenista sino también el de un equipo biofarmacéutico completo, en el que deben participar no sólo especialistas de la formulación sino también los de biología celular, patología, anatomía, etc.

Así, en el futuro, podrá desarrollarse el vehículo de la forma farmacéutica del año 2000.

### Bibliografía

1. W. H. AELLIG and J. ROSENTHALER. *Venoconstrictor Effects of Dihydroergotamine After Intranasal and Intramuscular Administration*, Eur. J. Clin. Pharmacol., 30: 581-584. (1986).
2. U. V. BANAKAR. *Innovations in Controlled Release*, American Pharmacy, vol. NS27, N° 2: 139-148. (1987).
3. J. P. BENOIT, P. COUVREUR, J. P. DEVISSAGUET, H. FESSI, F. PUISIEUX et L. ROBLO-TREUFEL. *Les formes "vectorisées" ou à "distribution modulée", nouveaux systèmes d'administration des médicaments*, J. Pharm. Belg., vol. 41, N° 5: 319-329. (1986)
4. S. S. DAVIS. *Biopharmaceutical Aspects of Drug Formulation*, Acta Pharm. Suec., 23: 305-314. (1986).
5. J. G. HARDY, D. F. EVANS, I. ZAKI, A. G. CLARK, H. H. TONNESEN and O. NIC GAMST. *Evaluation of an enteric coated naproxen tablet using gamma scintigraphy and pH monitoring*. Int. J. Pharm., 37: 245-250. (1987).
6. L. ILLUM. *Drug delivery systems for nasal application*. S.T.P. Pharma, vol. 3, N° 7: 594-598. (1987).
7. C. G. PITT. *Self-regulated and triggered drug delivery systems*, Pharmacy International, 88-91. April 1986.
8. A. ROLLAND, D. BOUREL, B. GENETET and R. LE VERGE. *Monoclonal antibodies covalently coupled to polymethacrylic nanoparticles: in vitro specific targeting to human T lymphocytes*. International Journal of Pharmaceutics, 39: 173-180. (1987).
9. O. SIDDIQUI, Y. SUN, J. C. LIU, Y. W. CHIEN. *Facilitated Transdermal Transport of Insulin*. J. Pharm. Sci., vol. 76, N° 4: 341-345. (1987).
10. A. VÉRAIN. *Les "retards" après 2000*. Industrie Santé, N° 100; 73-75. (1985).

IV  
BIODISPONIBILIDAD, EFICACIA CLÍNICA  
Y PRÁCTICA PROFESIONAL

## BIODISPONIBILIDAD Y SU RELACIÓN CON EL EFECTO FARMACOLÓGICO

*Patrick du Souich\*, Gilles Caillé\* y Sylvie Perreault\**

El objetivo de la terapéutica es aliviar o curar una enfermedad. A este fin, utilizamos los medicamentos, seleccionando las dosis capaces de producir un efecto óptimo. Cuando un medicamento es administrado por vía endovenosa, la concentración plasmática alcanzada depende de la distribución y de la eliminación del medicamento. Suponiendo que exista una relación directa entre el efecto farmacológico y la concentración plasmática de un medicamento, para obtener un efecto óptimo la dosis del medicamento administrado por vía endovenosa se ajustará teniendo en cuenta estos dos procesos. Por otro lado, si el medicamento es administrado por vía oral, la dosis deberá ajustarse teniendo en cuenta su distribución, su eliminación y además, su absorción. Es decir, que por comparación a la vía endovenosa, la administración de un medicamento por vía oral va a añadir dos variantes: la cantidad de medicamento que alcanza la circulación general y la velocidad con que esto sucede. Estas dos características de la absorción de un producto es lo que se ha denominado biodisponibilidad. Si al comparar formulaciones distintas de un mismo producto se estima que tienen una biodisponibilidad idéntica, se dice entonces que las formulaciones son bioequivalentes. Cuando dos productos son bioequivalentes se considera que van a producir una misma respuesta farmacológica.

Suponiendo que en un mismo individuo la vía de administración de un medicamento no influye ni su distribución ni su eliminación, las diferencias en la respuesta farmacológica vendrán determinadas por la biodisponibilidad. Es decir, el efecto farmacológico cambiará en la medida que la absorción modifique la evolución de las concentraciones plasmáticas.

Para poder manejar adecuadamente diferentes formulaciones de un mismo medicamento será necesario conocer las características de la biodisponibilidad de cada formulación y ajustar la dosis en función de ésta, a fin de obtener una respuesta farmacológica equivalente. De ahí el interés y la necesidad de conocer la biodisponibilidad de los medicamentos bajo las diversas condiciones que reflejen la situación real donde el medicamento será utilizado.

Existen dos tipos de estudios de biodisponibilidad: los llamados de biodisponibilidad absoluta, donde el área bajo la curva de las concentraciones

\* Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Montréal, Montréal, Québec, Canadá

nes plasmáticas función del tiempo (ABC) del fármaco administrado por vía oral es comparada al ABC del mismo producto administrado por vía endovenosa, y biodisponibilidad relativa donde se utiliza como referencia la presentación ya conocida del mismo medicamento. Los estudios destinados a determinar la biodisponibilidad permitirán caracterizar la absorción de un producto y además, determinar si un producto es bioequivalente a otro. Teóricamente, esta información debería ser extremadamente útil para el manejo adecuado del medicamento. Ahora bien, teniendo presente que el objetivo de la terapéutica es obtener una respuesta farmacológica, en la práctica la información obtenida a partir de los estudios de biodisponibilidad es de una utilidad restringida, permitiendo sólo extrapolaciones limitadas ya que no se obtiene ninguna información referente a la relación existente entre las características de la absorción y el efecto farmacológico. De hecho, estos estudios son esencialmente utilizados para controlar las características de absorción de una determinada formulación, y ello con el fin de satisfacer las exigencias de las agencias estatales reguladoras del consumo de medicamentos.

Varios factores contribuyen a limitar la utilidad clínica de la información obtenida de los estudios de biodisponibilidad:

#### 1) EL TIPO DE PARÁMETROS EVALUADOS

En la mayoría de los países la biodisponibilidad de un medicamento se define teniendo en cuenta los parámetros siguientes: la concentración máxima observada ( $C_{max}$ ), el tiempo requerido para alcanzar la  $C_{max}$  ( $t_{max}$ ), la constante de velocidad de absorción ( $k_a$ ), el ABC y la constante de velocidad de eliminación ( $k_{el}$  o  $\beta$ ). De la manera como se determinan, el valor de la  $C_{max}$  y del  $t_{max}$  son muy imprecisos y además, el valor de la constante de velocidad de absorción casi siempre presenta una gran variabilidad inter e intraindividual. Consecuentemente, se hace difícil predecir exactamente cuando la  $C_{max}$  y el efecto máximo van a ser observados.

Se considera que un producto es bioequivalente a otro, tomado como control, cuando su biodisponibilidad no difiere en más del  $\pm 20\%$ . Sin embargo, para la mayoría de medicamentos no se dispone de ninguna información sobre la repercusión que un cambio de hasta el 20% en la velocidad de absorción o en la cantidad absorbida puede acarrear sobre la respuesta farmacológica. Es decir, que se puede considerar un producto como bioequivalente o no a otro, considerado como referencia, desconociendo si son terapéuticamente equivalentes.

La absorción muy lenta de un medicamento, por ejemplo, por ser una formulación de liberación prolongada, puede dificultar el cálculo de los parámetros antes mencionados y conducir a conclusiones erróneas. Así, un estudio realizado con una presentación de ketoprofen con un revestimiento

entérico (1) demostró que un desayuno estándar disminuía la  $C_{max}$  en un 35%, aumentaba el  $t_{max}$  un 250% y disminuía el ABC en un 43% (figura 1), comparado con los valores observados en ayunas. Se habría llegado a la conclusión de que la comida no sólo enlentece la absorción sino que también disminuye la cantidad absorbida de este preparado de ketoprofen, si no se hubiera medido la cantidad de ketoprofen recuperada en la orina. Efectivamente, en la orina se recuperaron  $33.9 \pm 1.7$  y  $54.2 \pm 5.4$  mg de ketoprofen en ayunas tras administración única o múltiple, respectivamente, y  $36.8 \pm 3.0$  y  $60.0 \pm 4.9$  mg después de la ingesta de comida. Estos resultados sugieren que en determinadas ocasiones la cantidad absorbida de un medicamento es mejor determinada si se utilizan los valores de excreción urinaria. Por otro lado, dada su facilidad, la recolección de orina debería realizarse sistemáticamente en todos los estudios de biodisponibilidad.

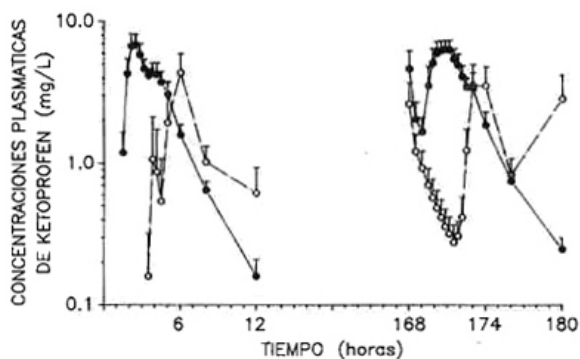


Figura 1. Efecto de alimentos sobre la absorción de ketoprofen en un revestimiento entérico tras administración única o múltiple.  $\circ-\circ$  y  $\bullet-\bullet$  representan las concentraciones plasmáticas de ketoprofen después de la comida o en ayunas, respectivamente. Las barras verticales representan el error estándar.

## 2) EL DISEÑO EXPERIMENTAL DEL PROTOCOLO DE ESTUDIO

La extrapolación a la práctica clínica de los conocimientos adquiridos en un estudio de biodisponibilidad se hace difícil porque el diseño experimental utilizado frecuentemente presenta lagunas importantes y ello debido:

### 2.a) Al tipo de medicamentos estudiados

El primer problema que se plantea es la selección del producto referencia, ya sea porque en el mercado existen varios preparados con una



formulación semejante o porque los preparados existentes presentan una formulación diferente.

Tras su administración oral, para un elevado número de medicamentos la cantidad que alcanza la circulación sistémica depende de la cantidad absorbida; en cambio, para otro grupo de medicamentos, cuya absorción es en general completa, la cantidad de fármaco que alcanza la circulación sistémica vendrá determinada por la importancia del metabolismo presistémico o primer paso.

La presencia de un primer paso puede ser causa de gran variabilidad inter e intraindividual en la biodisponibilidad y por ende en la respuesta farmacológica. Esencialmente, dos razones explican esta variabilidad: a) la biodisponibilidad de los fármacos sometidos al primer paso depende del aclaramiento intrínseco, es decir, de la actividad del citocromo P-450 intestinal, hepático y probablemente pulmonar, y esta actividad se modifica por múltiples motivos, tales como ingesta de alcohol, tipo de alimentación, consumo de tabaco, exposición a insecticidas, a herbicidas, a disolventes orgánicos, a otros medicamentos, la presencia de enfermedad, la práctica de ejercicio, etc., y b) el metabolismo presistémico con frecuencia genera metabolitos activos. De no tenerse en cuenta estas dos eventualidades, dos productos podrían considerarse como no bioequivalentes porque existen diferencias de orden cinético, causadas por un protocolo experimental inadecuado, o bien, porque existen diferencias de orden cinético a pesar de que potencialmente puedan desencadenar la misma respuesta farmacológica. Evidentemente, estos errores pueden evitarse si el protocolo experimental tiene en cuenta estas eventualidades. Será necesario incluir en el protocolo experimental estudios de tipo dinámico si se desea evaluar adecuadamente las repercusiones de esta variabilidad y la presencia de metabolitos activos sobre el efecto farmacológico.

### *2.b) Al tipo de formulación utilizada*

Actualmente asistimos a la multiplicación rápida del número de productos de liberación prolongada y una de las características de estos productos es la de disminuir la  $C_{max}$  y la de aumentar la concentración mínima ( $C_{mín}$ ), es decir, de reducir el cociente  $C_{max}/C_{mín}$ . Cabe preguntarse si los mismos valores de  $C_{max}$  tienen que exigirse para considerar un producto a liberación prolongada bioequivalente al mismo producto, pero en una formulación convencional. Para muchos de estos medicamentos, desde hace tiempo se conocen los valores de las concentraciones mínima eficaz (CME) y máxima tóxica (CMT) deseados. Sin embargo, sin estudios dinámicos no es evidente que los umbrales, CME y CMT, determinados utilizando una formulación convencional sean los adecuados al utilizar un medicamento en una formulación de liberación prolongada.

Se ha demostrado que los alimentos aumentan la biodisponibilidad de determinados fármacos sometidos al primer paso (propranolol, metoprolol,

espirolactona, hidralacina, etc.) (2). Sin embargo, cuando el propranolol es administrado en forma de liberación prolongada, la comida no afecta su biodisponibilidad (3). La importancia clínica de estas interacciones no se ha determinado, y sólo estudios dinámicos podrán responder a esta pregunta. Por otro lado, esta particularidad de al parecer unos pocos medicamentos, exige que se estudie la biodisponibilidad de todos ellos tras la ingesta de alimentos.

### *2.c) A la cinética del medicamento o de la respuesta farmacológica*

A pesar de que la mayoría de los medicamentos deben administrarse crónicamente, en general, los estudios de biodisponibilidad se realizan administrando el medicamento sólo una vez. En muchas ocasiones, los resultados obtenidos podrán ser extrapolados a situaciones donde el medicamento es administrado crónicamente (1). Sin embargo, en algunas situaciones ya se ha demostrado que esta extrapolación no puede hacerse. Por ejemplo, se ha demostrado que la biodisponibilidad del propranolol (4) y la del diltiazem (5) aumenta cuando estos medicamentos son administrados crónicamente. Probablemente no se trata de un cambio en la absorción, ya que el mismo fenómeno se observa tras una infusión prolongada de lidocaína (6). Es decir, que la administración crónica de determinados medicamentos es causa de una cinética no-lineal. A pesar de que se desconocen las repercusiones exactas de esta saturación sobre el efecto farmacológico, estas observaciones parecen indicar que hay que incluir en el diseño experimental de los estudios de biodisponibilidad la administración crónica del medicamento.

Tanto la cinética del medicamento como la respuesta farmacológica pueden presentar un ritmo circadiano; sin embargo, este fenómeno no se tiene en cuenta en el momento de realizar estudios de biodisponibilidad. Por ejemplo, el beneficio obtenido con la teofilina a liberación prolongada aumenta gradualmente cuando ésta se administra a las 10 de la noche, ya que de esta manera se controlan mejor las frecuentes crisis asmáticas matutinas (7).

Teóricamente, la absorción de los medicamentos será más lenta por la noche, lo que debería acarrear una disminución de la  $C_{max}$ . No sólo no se conoce la repercusión de estos cambios sobre las concentraciones plasmáticas, sino que no se prevé en los estudios de biodisponibilidad documentar la importancia de estos cambios en la velocidad de absorción, y ello, a pesar de saberse que el medicamento se administrará a lo largo de todo el día.

Desde hace cierto tiempo se conoce que la administración de captopril con alimentos reduce considerablemente la cantidad de medicamento que alcanza la circulación sistémica (8). Basándose en estos datos debería recomendarse no administrar captopril tras la ingesta de comida. Sin embargo, posteriormente se ha demostrado que el efecto hipotensor del captopril, a corto o a largo plazo, no era modificado por los alimentos (9, 10).

Este ejemplo ilustra perfectamente que estudios de biodisponibilidad no siempre reflejarán una equivalencia terapéutica, y que es necesario incluir en el protocolo de estudio medidas de la respuesta farmacológica con el objeto de confirmar la bioequivalencia.

#### *2.d) A la muestra de sujetos utilizada para realizar los estudios*

Frecuentemente, los estudios de biodisponibilidad incluyen menos de 20 sujetos, lo que dificulta la interpretación estadística, dada la variabilidad que se suele observar.

La utilización de voluntarios sanos, en general jóvenes, con la exclusión sistemática de mujeres, para realizar los estudios de biodisponibilidad puede generar datos no extrapolables al paciente que va a tomar un medicamento durante largos períodos de tiempo, que presenta una patología, que toma otros medicamentos, que puede presentar efectos secundarios, que está sometido a una determinada dieta y modo de vida, factores todos ellos que pueden influenciar la cinética y la dinámica del medicamento. La experiencia con la teofilina ilustra este problema; así, tras estudios en voluntarios sanos y pacientes con asma no complicado, se recomendó una pauta terapéutica (11) que pronto demostró no ser aplicable a pacientes con un broncoespasmo complicando una insuficiencia cardíaca, un cor pulmonale o una insuficiencia hepática, donde la mitad de la dosis de teofilina era suficiente para tratar al paciente (12). Es más, actualmente se sabe que una dosis de teofilina que genere niveles sanguíneos de 5 mg/L vaya a desarrollar 50% del efecto máximo deseado, es decir, el obtenido con niveles de 20 mg/L, que niveles de 10 mg/L van a generar 75% del efecto máximo y que niveles de 15 mg/L 85% (13); por otro lado, los efectos indeseables empiezan a detectarse a partir de concentraciones de 10 mg/L (14). Estas observaciones permiten predecir que las actualmente recomendadas CME y CMT de teofilina de 10 y 20 mg/L, respectivamente, deberían ser disminuidas a valores situados entre 5 y 15 mg/L. Con protocolos de estudio mejor estandarizados no harían falta 15 años para llegar a establecer un régimen terapéutico óptimo.

De todo lo dicho, descuellan que si bien los estudios de biodisponibilidad son necesarios para caracterizar la absorción de los medicamentos y poder comparar entre sí las características de la absorción de varios medicamentos, los conocimientos obtenidos sólo son aplicables a situaciones particulares y limitadas. Además, con frecuencia, los datos obtenidos con los estudios de biodisponibilidad son difícilmente extrapolables al enfermo y, finalmente, estos estudios no proporcionan ninguna información sobre la importancia que una determinada velocidad de absorción o cantidad absorbida tienen sobre la respuesta farmacológica. Estas limitaciones podrían en parte ser remediadas si el protocolo experimental fuera individualizado en función del medicamento y de la patología a tratar, si conjuntamente a los estudios cinéticos se realizaran estudios dinámicos y si estos estudios fueran llevados a cabo en pacientes.

Como conclusión cabe hacer resaltar varios puntos:

1. en los estudios de biodisponibilidad, la desviación aceptable que un medicamento problema puede presentar con respecto a un medicamento modelo debería determinarse en base a la repercusión que esta desviación tiene sobre la respuesta farmacológica,

2. para la correcta evaluación de la biodisponibilidad de un medicamento, los parámetros a medir dependerán del medicamento, de la formulación utilizada y teniendo en cuenta la enfermedad que el paciente presenta; por su sencillez, debería estudiarse sistemáticamente la excreción urinaria del medicamento,

3. la importancia de la repercusión de los cambios en la biodisponibilidad de un medicamento sujeto a un metabolismo presistémico, generando metabolitos activos, sólo podrá conocerse midiendo los cambios en la respuesta farmacológica,

4. la importancia de los cambios introducidos en la biodisponibilidad de un medicamento por administrarse en forma de liberación prolongada debería determinarse midiendo el efecto farmacológico,

5. para estudiar adecuadamente la biodisponibilidad de un medicamento habría que diseñar un protocolo experimental específico a cada clase de medicamentos y además, en función de la situación patológica a tratar, y

6. cuando los resultados de un estudio de biodisponibilidad puedan ser afectados por factores patológicos o genéticos, la importancia y repercusiones que ello acarrea deberán ser determinadas mediante estudios dinámicos.

### Bibliografía

1. DU SOUICH, P., CAILLÉ, G. *Are steady-state (SS) studies required to assess the effect of food and antacids on drug absorption?* Clin. Invest. Med. 11: C14. (1988).
2. MELANDER, A., McLEAN, A.J. *Influence of food intake on presystemic clearance of drugs.* Clin. Pharmacokin. 8: 286-296. (1983).
3. BYRNE, A.J., McNEIL, J.J., HARRISON, P.M., LOUI, W., TONKIN, A.M., McLEAN, A.J. *Stable oral availability of sustained release propranolol when co-administered with hydralazine or food: evidence implicating substrate delivery rate as a determinant of presystemic drug interactions.* Br J. Clin Pharmacol 17: 45S-50S. (1984).
4. EVANS, G.H., SHAND, D.G. *Disposition of propranolol. Drug accumulation and steady-state concentrations during chronic oral administration in man.* Clin. Pharmacol. Ther. 14: 487-493. (1973).
5. SMITH, M.S., VERGHESE, C.P., SHAND, D.G., PRITCHETT, E.L.C. *Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of diltiazem.* Am. J. Cardiol. 51: 1369-1374. (1983).
6. PRESCOTT, L.F., NIMMO, J. *Plasma lidocaine during and after prolonged infusion in patients with myocardial infarction.* In *Lidocaine in the treatment of ventricular arrhythmias*, D.B. Scott and D.G. Julian eds., Livingstone, Edinburgh, pp. 168-177. (1971).
7. RIVINGTON, R.N., CALCUTT, L., CHILD, S., MAC LEOD, J.P., HODDER, R.V., STEWART, J.H. *Comparison of morning versus evening dosing with a new once-daily oral theophylline formulation.* Am. J. Med. 79 (suppl 6A): 67-76. (1985).

8. SINGHVI, S.M., MCKINSTRY, D.N., SHAW, J.M., WILLARD, D.A., MIDALOF, B.H. *Effect of food on the bioavailability of captopril in healthy subjects.* J. Clin. Pharmacol. 22: 135-140. (1982).
9. ÖHMAN, K.P., KAGEDAL, B., LARSSON, R., KALBERG, B.E. *Pharmacokinetics of captopril and its effects on blood pressure during acute and chronic administration and in relation to food intake.* J. Cardiovasc. Pharmacol. 7: S20-S24. (1985).
10. SALVETTI, A., PEDRINELLI, R., ABDEL-HAQ, B., GRAZIADEI, L., TADDEI, S., STORNELLO, M. *Influence of food on acute and chronic effects of captopril in essential hypertensive patients.* J. Cardiovasc. Pharmacol. 7: S25-S29. (1985).
11. MITENKÓ, P.A., OGILVIE, R.I. *Rational intravenous doses of theophylline.* N. Engl. J. Med. 289: 600-603 (1973).
12. HENDELES, L., MASSANARI, M., WEINBERGER, M. *Theophylline* In *Applied pharmacokinetics. Principles of therapy drug monitoring.* W.E. Evans, J.J. Schentag and W.J. Jusko eds. Applied Therapeutics Inc. Spokane, WA. pp. 1105-1188. (1986).
13. HOLFORD, N.H.G., SHEINER, L.B. *Understanding the dose-effect relationship: clinical application of pharmacokinetic-pharmacodynamic models.* Clin. Pharmacokin. 6: 429-453. (1981).
14. FAIRSHTER, R.D., BUSSE, W.W. *Theophylline. How much is enough?* J. Allergy. Clin. Immunol. 77: 646-648. (1986).

# LA BIODISPONIBILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS A NIVEL DE LA FARMACIA HOSPITALARIA

*Cosme de los Santos-Carvallido\**

## INTRODUCCIÓN

El estudio y profundización de la biodisponibilidad y bioequivalencia de los medicamentos a nivel de la farmacia hospitalaria, tiene gran actualidad y valor: asistencial, científico, ético y económico. Desde el punto de vista asistencial, por la correlación que puede establecerse entre biodisponibilidad, calidad y efectividad terapéutica; valor científico y tecnológico, por ser un campo de permanente investigación y desarrollo; ético por la responsabilidad que significa dispensar el medicamento con un perfil biofarmacéutico del orden del genérico plus (1); y finalmente, valor económico-financiero, porque a igualdad de equivalencia terapéutica, el elegir el de menor precio significa un gran ahorro presupuestal.

Los criterios clásicos de biodisponibilidad miden la cantidad y velocidad con que un principio activo se absorbe a partir de un medicamento administrado a sujetos jóvenes, sanos, en condiciones bien estandarizadas y controladas (2). A nivel hospitalario, deben considerarse las modificaciones que se pueden producir por la patología del paciente y por otros tratamientos que pueda estar recibiendo (3).

Consideraremos tres importantes campos de aplicación en los que podemos transmitir experiencia. El primero se refiere al conocimiento de la biodisponibilidad de un medicamento en particular, y de las diferencias que se pueden presentar entre las varias marcas de fábrica y genéricos entre los que se puede seleccionar. El segundo se refiere al criterio a seguir frente a posibles equivalencias o inequivalencias biológicas y terapéuticas entre medicamentos clásicos o los modernos sistemas terapéuticos, especialmente cuando hay importantes diferencias de precios o dificultades de suministro. Finalmente, la posibilidad de poder contribuir a interpretar las variaciones en la respuesta terapéutica como consecuencia de posibles alteraciones en la biodisponibilidad, generadas por la patología del paciente o por interacciones medicamentosas.

\* Asociación de Química y Farmacia del Uruguay.

## DESARROLLO

Poco después de aparecer la interesante revisión que sobre el tema publicase la Asociación Farmacéutica Americana en 1973 (4), fue cuando tuve real conciencia del alcance clínico de la problemática. En forma muy cortés, un profesor de clínica médica me invitó a su escritorio, donde me planteó que en su servicio tenía varias necrosis hepáticas en fase evolutiva, y que no estaban respondiendo bien a las altas dosis de prednisona que se estaban administrando, por lo que la clínica tenía la sospecha de que se trataba del medicamento. En un principio me sorprendí, porque se trataba de una buena marca de fábrica, aunque por error administrativo, había permanecido un excesivo tiempo en almacenes, sin haber sido usada. Pensé que se trataba de una insuficiencia del hepatocito en reducir la prednisona a prednisolona, y por lo tanto ejercer su acción antiinflamatoria y antiproliferativa. El clínico no lo entendió así, por considerar que el hígado tiene mucha reserva metabólica. Los estudios que pudimos practicar en ese momento no nos permitieron demostrar inequívocamente que se trataba de un problema biofarmacéutico con posible significación clínica.

A partir de este problema, comprendí la necesidad de tener que contar con equipos adecuados para medir la velocidad de disolución de los principios activos contenidos en los medicamentos, mediante técnicas "in vitro", y de un cuerpo técnico bien entrenado. De esa manera podríamos estar seguros de la calidad de medicamentos que dispensábamos, de las posibles variaciones que pudiesen surgir por almacenamientos prolongados, a la vez que podríamos hacer significativas economías, al poder elegir lo mejor al menor precio, especialmente a nivel asistencial terciario, el de mayor complejidad.

El segundo enfoque está orientado a evaluar equivalencias o inequivalencias entre medicamentos o dispositivos terapéuticos, tanto desde un punto de vista terapéutico, como por el riesgo de uso. Las heparinas constituyen un buen ejemplo. La primera en usarse fue la heparina sódica conteniendo 5.000 unidades internacionales o de la farmacopea U.S.P. por mililitro, en las trombosis agudas a nivel de los grandes troncos venosos y en las arterias pulmonares. Desde que Kakaar (5), demostró la importancia de la heparinización subcutánea en la prevención de los accidentes tromboembólicos postquirúrgicos, se estableció la lucha por la supremacía entre la heparina cálcica subcutánea conteniendo 25.000 U.I./mL, y la sódica subcutánea conteniendo 20.000 U. USP./mL. Haciendo consultas con el Servicio de Hematología, el Centro de Tratamiento Intensivo, Servicios Quirúrgicos, Clínicos y de Enfermería, comparando los tiempos de coagulación de Howell, las hemorragias que se podían producir en el lugar de inyección subcutáneo, la bibliografía (6), se llegó a la conclusión de que desde un punto de vista terapéutico ambos preparados eran equivalentes, a pesar de que la Farmacopea U.S.P. todavía no había aceptado la heparina

cálcica, lo que recién hizo en la U.S.P. XXI N.F. XVI, en 1985. Optamos por la heparina cálcica subcutánea, por ser más conveniente desde un punto de vista económico, y porque la presentación de la sódica podía conducir a equivocaciones con la que se usaba intravenosamente, con una potencia cuatro veces menor. Como vemos en este ejemplo, el concepto de equivalencia es más amplio que el de bioequivalencia y de equivalencia terapéutica, cuando se utiliza a nivel hospitalario.

El tercer enfoque está orientado a las posibles variaciones que en la respuesta terapéutica se pueden presentar como consecuencia de alteraciones de la biodisponibilidad de los medicamentos por la patología del paciente. Como ejemplificación, consideraremos tres casos en los que hemos participado: pacientes con insuficiencia respiratoria en tratamiento con xantinas; pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn en tratamiento con sulfasalazina; y pacientes con psoriasis en tratamiento tópico con adrenocorticoides y antralina (ditanol).

En el primer caso, estudiamos en forma simultánea dos pacientes internados en la misma sala, y como se indica en el Cuadro I, ambos del sexo femenino, adultos jóvenes, de peso corporal ideal similar, en tratamiento con aminofilina vía oral y otras medicaciones. Frente a la falta de adecuada respuesta terapéutica, los estudiamos biofarmacéuticamente, midiendo la teofilinemia por HPLC (7). El paciente N° 1 presentaba neumonía crónica, con fibrosis pulmonar importante, desarrollada a partir de un asma de larga data. La dosis diaria de aminofilina que se administraba, expresada en teofilina anhidra, era de 15,3 mg/Kg de peso corporal ideal (P.C.I.), la que producía niveles plasmáticos de 21,6 mcg/mL, ligeramente más alto al límite superior del rango terapéutico (10-20 mcg/mL). El paciente N° 2 presentaba una importante insuficiencia respiratoria, también de larga data, agravada por cor pulmonale crónico, amiloidosis hepática, insuficiencia renal con un clearance de 34 mL/min, sin albuminuria, con una infección respiratoria resistente a la ampicilina y a la cefradina, y al que le habían retirado el salbutamol por presentar una taquicardia de 140 pulsaciones por minuto. La dosis diaria de aminofilina que se administraba, expresada en teofilina anhidra, era de 22,4 mg/Kg P.C.I. un 40% superior a la dosis usual, la que producía niveles plasmáticos de 15,6 mcg/mL, o sea, que se estaba en la mitad del rango terapéutico. Cambiada la aminofilina a teofilina anhidra de acción sostenida, a la dosis diaria de 13,3 mg/Kg P.C.I., o sea, un 60% de la dosis que venía recibiendo previamente, los niveles plasmáticos alcanzan a 19,7 mcg/mL, es decir, sobre el límite superior del rango terapéutico. De este estudio podemos concluir, que con el paciente N° 1 no se presentaron problemas de biodisponibilidad con la aminofilina, mientras que con el paciente N° 2 sí hubo, pero no frente a la teofilina anhidra de acción sostenida, ya que con dosis diarias inferiores del último fármaco, la teofilinemia fue significativamente más alta.

El segundo caso corresponde al estudio de cinco pacientes internados



con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y su variedad rectocolitis hemorrágica, en tratamiento todos con 6 g diarios se sulfasalazina (salicilazosulfapiridina). El fármaco se hidroliza en el colon en ácido 5-aminosalicílico y sulfapiridina, la que por acetilación se metaboliza en acetilsulfapiridina. Mediante técnicas de HPLC (8, 9, 10), es posible determinar los niveles plasmáticos de sulfapiridina y acetilsulfapiridina. Como se puede apreciar en la Fig. 1, los niveles plasmáticos de los cuatro primeros pacientes caen dentro del rango terapéutico, mientras que los del quinto son muy altos, tóxicos.

CUADRO 1

**Datos experimentales obtenidos en 2 pacientes con insuficiencia respiratoria importante, en tratamiento con aminofilina y teofilina anhidra de acción sostenida**

Pacientes	Sexo	Edad	P. C. I.	Terapia					
				Aminofilina			Teofilina Acción Sostenida		
				Dosis Diaria		N. P. mcg/mL	Dosis Diaria		N. P. mcg/mL
				Total	Equival. Teof. anh. mg/Kg PCI		Total	Equival. Teof. anh. mg/Kg PCI	
Nº 1	♀	Adulto joven	45 Kg	200 x 4 = 800 mg = 690 mg Teof. anh.	15,3	21,6			
Nº 2	♀	Adulto joven	45 Kg	300 x 4 = 1200 mg = 1020 mg Teof. anh.	22,7	15,6	200 x 3 = 600 mg Teof. anh.	13,3	19,7

(P. C. I. - peso corporal ideal; Equival. Teof. anh. mg/Kg PCI - equivalente de teofilina anhidra expresada en mg/Kg de peso corporal ideal; N. P. - niveles plasmáticos; Teof. anh. - teofilina anhidra; Teof. anh. mg/Kg PCI - teofilina anhidra en mg/Kg de peso corporal ideal).

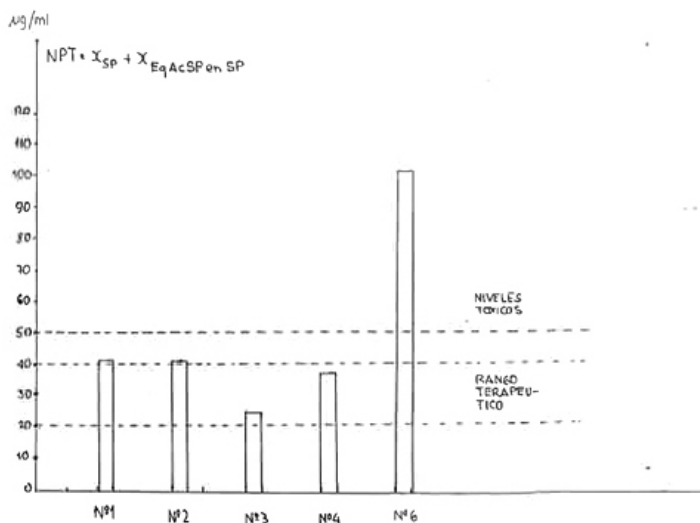


Figura 1.

Lo que llama poderosamente la atención, es que casualmente el paciente Nº 5, el que presenta el cuadro clínico menos severo, es el que evolucionó más rápidamente frente a la medicación, por lo que deja planteada la interrogante de hasta qué punto la biodisponibilidad de la sulfasalazina y la congestión inflamatoria de la mucosa del intestino grueso puedan ser inversamente proporcionales.

El tercer caso corresponde a cómo la biodisponibilidad de los medicamentos de uso dermatológico puede variar significativamente con la patología cutánea. Los estudios de absorción percutánea a través de la piel humana obtenida de autopsias, han demostrado que es la capa córnea la verdaderamente limitante de la velocidad con que el fármaco atraviesa la piel. La microscopía electrónica ha demostrado que la capa córnea es una estructura multilaminar, donde alternan capas lipídicas hidrofóbicas, con capas acuosas hidrofílicas. Un fármaco al atravesar la piel, debe atravesarlas a ambas, por eso es válido suponer que la capa córnea presenta por lo menos dos rutas para la penetración de los principios activos, una lipídica y otra acuosa, en la que se acepta que la ruta polar es una avenida mucho más restrictiva que la lipoidal, con coeficientes de difusión 1000 veces menores. Los modelos experimentales "in vitro" se han acercado notablemente al modelo "in vivo". Si se compara en el caso del ácido salicílico y de la hidrocortisona, el flujo de soluto y el coeficiente de permeabilidad a través de la piel humana cadavérica, membranas hidrofílicas de acetato de celulosa, y lipofílicas como las de Silastic (dimetilpolisiloxano), en forma aislada o

combinadas entre sí, se llega a la conclusión de que la correspondencia más estrecha con la piel humana se logra con el sistema combinado de membranas sintéticas lipofílicas o hidrofílicas, lo que está de acuerdo con el modelo bicompartimentado que se le asigna a la piel (11, 12, 13).

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria-proliferativa dermoepidérmica, que produce una importante desorganización del estrato córneo, y con ello cambios significativos en la biodisponibilidad de los medicamentos tópicos.

La antralina (U.S.P.) o ditramol (B.P.), es un citostático tópico usado para controlar la mitosis en la psoriasis crónica. Es un fármaco difícil de manejar, ya que al segundo o tercer día de tratamiento pueden aparecer importantes eritemas de tipo retardado, que incluso pueden llegar a producir un fenómeno de Koebner, capaz de invalidar totalmente la terapia.

Es a través del trabajo en equipos multidisciplinarios (14, 15), que nos permitió aclarar múltiples aspectos terapéuticos. La antralina penetra más por la lesión psoriática que por la piel normal. El mecanismo de formación de radicales libres por pérdida de un protón en el grupo metilénico  $C_{10}$  dentro de la piel, es el mismo por el que se inhibe la incrementada mitosis característica de la enfermedad, como el indeseado eritema retardado. El uso previo prolongado de potentes corticoides halogenados aumenta peligrosamente la biodisponibilidad de la antralina, por lo que se debe reducir la concentración de uso. El uso de preparados con diferente concentración (0,1 - 3,0%), diferentes biodisponibilidades (ungüentos, pastas, cremas), durante tiempos diferentes de aplicación (minutos a toda la noche), nos ha permitido concluir que los mejores resultados se logran usando los preparados con mayor biodisponibilidad, o sea los ungüentos, los de concentración alta, con tiempo reducido de aplicación.

#### CONCLUSIONES

Es a través de la ponderación de la biodisponibilidad y bioequivalencia de los medicamentos a nivel de la farmacia hospitalaria, que podemos contribuir significativamente a elevar el nivel asistencial, y a utilizar mejor los recursos económicos-financieros disponibles.

Se recomienda que la farmacia hospitalaria esté bien equipada y con material humano de adecuado nivel técnico-científico, para estudiar "in vitro" la velocidad de disolución de los medicamentos, y de esta manera poder elegir con fundamento dentro de los que alcanzan la calidad del genérico plus, el más conveniente.

Es importante que se participe activamente evaluando la equivalencia o inequivalencia que los medicamentos puedan presentar, tanto desde un punto de vista terapéutico, como por los efectos secundarios indeseables.

Finalmente se demuestra cómo es que a través de la participación en los

modernos equipos multidisciplinarios de salud, es posible contribuir con un enfoque biofarmacéutico, en este caso a través de las modificaciones que sufre la biodisponibilidad por la enfermedad, a optimizar la respuesta terapéutica, y a minimizar los riesgos iatrogénicos.

### Bibliografía

1. AJACHE, J.-M. *Les Formes Pharmaceutiques de Reference dans les études de biodisponibilité - les médicaments generiques, une probleme mondial*. III Reunión Latinoamericana de Ciencias Farmacéuticas. Montevideo. Uruguay. 1986.
2. ARANCIBIA, A. *Aspectos actuales sobre Biodisponibilidad de Medicamentos*. III Reunión Latinoamericana de Ciencias Farmacéuticas. Montevideo. Uruguay. 1986.
3. PAREJA, B. *Farmacia Asistencial. Farmacia Clínica*. III Reunión Latinoamericana de Ciencias Farmacéuticas. Montevideo. Uruguay. 1986.
4. DITTER, L.W. y DiSANTO, A.R. *The Bioavailability of Drugs Products*. J.A.Ph.A. 13: 421-433, 1973.
5. KAKAAR, V.V., CORRIGAN, T.P., y FOSSARD, D.P. *Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin*. An International Multicentre Trial. Lancet 2: 45, 1975.
6. BENDER, F., ARONSON, L., HOUGIE, C., y MOSER, K. *Bioequivalence of subcutaneous calcium and sodium heparine*. Clin. Pharmacol. Ther. 27 (2): 224-229, 1980.
7. AJACHE, J.-M. *Determinación de Teofilinemia por HPLC. Técnica cedida personalmente por el autor*. Laboratorio de Biofarmacia. Clermont-Ferrand. Francia.
8. DE LOS SANTOS-CARVALLIDO, C., MACCIÓ, T., y PEREIRA, A. *Evaluación Biofarmacéutica de Pacientes en Tratamiento con Sulfasalazina (Salicilazosulfapiridina) afectados de Enfermedad de Crohn o Colitis Ulcerosa. I. Metodología Analítica Extractiva del Plasma Humano y Cromatografía Líquida de Alta Presión (HPLC)*. II Reunión Latinoamericana de Ciencias Farmacéuticas. Santiago, Chile. 1983.
9. DE LOS SANTOS-CARVALLIDO, C., MACCIÓ, T., y PEREIRA, A. *Evaluación Biofarmacéutica de Pacientes en Tratamiento con Sulfasalazina (Salicilazosulfapiridina) afectados de Enfermedad de Crohn o Colitis Ulcerosa. II. Estudio Farmacéutico Clínico de Siete Pacientes*. II Reunión Latinoamericana de Ciencias Farmacéuticas. Santiago. Chile. 1983.
10. DE LOS SANTOS-CARVALLIDO, C., MACCIÓ, T., y PEREIRA, A. *Estudio de 10 Pacientes en Tratamiento Oral con Sulfasalazina en Patologías Inflammatorias del Intestino (Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa)*. II Congreso Europeo de Biofarmacia y Farmacocinética. Salamanca, España. 1984.
11. NACHT, S. y YOUNG, D. *Artificial Membranes and Skin Permeability*. En: Percutaneous Absorption. Ed. Bronaugh R.L, Maibach H.I. Marcel Dekker, Inc. New York. 373-386. 1985.
12. ELIAS, P.M. *Epidermal lipids, membranes and keratinization*. Int. J. Dermatol. 20 (1): 1-17, 1981.
13. FLYNN, G.L. *Mechanism of Percutaneous Absorption from Physicochemical Evidence*. En: Percutaneous Absorption. Ed. Bronaugh R.L. y Maibach H.I. Marcel Dekker Inc. New York, 35-38, 1985.
14. VIGNALE, R.A. y DE LOS SANTOS-CARVALLIDO, C. *Psoriasis. I. Farmacia Clínica de la Psoriasis*. Act. Terap. Dermatol. Tomo VI (1): 19-35, 1983.
15. VIGNALE, R.A. y DE LOS SANTOS-CARVALLIDO, C. *Psoriasis. II. Tratamiento local de la Psoriasis Vulgaris*. Act. Terap. Dermatol. Tomo VI (2): 67-76, 1983.

*Agradecimientos:* a los Profesores Directores del Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela", Facultad de Medicina, Universidad Mayor de la R. O. del Uruguay, donde se llevaron a cabo los trabajos biofarmacéuticos: Prof. Dr. Carlos Oehninger, Clínica Médica B; Prof. Dr. Raúl A. Vignale, Clínica Dermatológica; Prof. Dr. Moisés Warsenstein, Clínica de Nutrición y Digestivo. A los Docentes Químicos-Farmacéuticos de la Facultad de Química, Universidad Mayor de la R. O. del Uruguay: Q.F. Pietro Faggiolino, Q.F. Alvaro Pereira y Q.F. Francisco Sobral, y del Departamento de Farmacia del Hospital de Clínicas, "Dr. Manuel Quintela", Dra. Q.F., Teresa Macció.

## REALIDAD Y PROYECCIÓN DE LA FARMACIA CLÍNICA EN CHILE EN RELACIÓN A LA BIODISPONIBILIDAD

*G. González-Martín\**, y *M. C. Melendo P.\*\**

La Farmacia Clínica surgió en Chile como una necesidad de integrar más al Químico-Farmacéutico al equipo de salud y al paciente. Lo que primariamente se visualizó como un programa docente, hoy en día se pueden apreciar sus frutos a través de acciones concretas, especialmente en el campo de la Farmacia Asistencial. El Químico-Farmacéutico, ayer dedicado más a la parte administrativa relacionada con los medicamentos, hoy día cambia su actuación y se orienta a la clínica, donde realmente presta un servicio a la comunidad médica, al país y al paciente.

Las nuevas generaciones de Químicos Farmacéuticos que se han incorporado a las Farmacias Asistenciales, han tenido una formación diferente, con una orientación más clínica que los capacita más efectivamente para integrarse y comprometerse con el médico, la enfermera y con el paciente mismo, entregando sus conocimientos en la persecución de un fin común, racionalizar al máximo el uso de los medicamentos, de manera de obtener los mejores resultados terapéuticos, al menor riesgo y costo posible.

Hasta hace poco el problema de la biodisponibilidad en Chile y principalmente en el área hospitalaria estatal, no era una preocupación fundamental, ya que los diferentes grupos que manejaban medicamentos (médico que prescribe, farmacéutico que dispensa) no tenían alternativas en cuanto a elección de fármacos. Los escasos recursos que contaban los hospitales para el ítem medicamentos, no permitían acceder a otros fármacos que no fueran los que ofrecía la Central de Abastecimientos. La compra del listado de medicamentos que operaba en cada hospital se efectuaba fundamentalmente a través de una Central de Compras, dependiente del Ministerio de Salud. En ese entonces, el criterio fundamental para la adquisición de un determinado medicamento se efectuaba de acuerdo al precio que el Laboratorio Farmacéutico ofrecía a esa Central de Compras.

Hoy día, las nuevas disposiciones por las que se rige el abastecimiento de los medicamentos en los Centros Asistenciales de nuestro país, han variado fundamentalmente, siendo el Comité de Farmacia y Terapéutica el que decide qué medicamentos incorporar al listado que se utilizará en ese hospital.

\* Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. U. de Chile, Santiago, Chile.

\*\* Servicio de Farmacia. Hospital Dr. Sótero del Río, Santiago, Chile.

La biodisponibilidad de los medicamentos es un tema que preocupa a todos los profesionales de la salud y ha trascendido también a la opinión pública. La prensa escrita y la televisión tocan a menudo el tema de la calidad de los medicamentos y personas calificadas o no, opinan sobre ella. Muchas de estas opiniones sólo sirven para desorientar al paciente y al médico que prescribe los medicamentos.

A pesar de no contar con datos fidedignos del grado de conocimiento que tiene el médico chileno sobre el problema de la biodisponibilidad, pensamos que éste tiene una preocupación en cuanto a la eficacia clínica de los medicamentos que prescribe, especialmente en la consulta privada.

Por lo anteriormente expuesto, la labor del farmacéutico clínico como guardián de la calidad de los medicamentos y como informador, es de una importancia fundamental. Analizaremos aquí, cuál es a nuestro juicio, el rol que deben desempeñar los farmacéuticos clínicos en lo que respecta al problema de la biodisponibilidad.

La Farmacia Clínica se sustenta en tres pilares fundamentales que son:

1. Los Comités de Farmacia y Terapéutica.
2. Los Sistemas de Distribución de Medicamentos por Dosis Unitarias.
3. Los Centros de Información de Medicamentos.
4. Otras acciones (Seguimiento del paciente, Educación al paciente).

En los Centros Asistenciales de nuestro país existe una gran preocupación por los costos, cada día más altos, que se gastan en la prevención y recuperación de la salud. Un porcentaje bastante alto del ítem general del hospital es adjudicado al Servicio de Farmacia para el gasto en medicamentos, el que supera muchas veces el 50% del ítem general. Por lo tanto, el Farmacéutico encargado del abastecimiento de medicamentos tiene una gran responsabilidad en manejar este presupuesto en la forma más racional posible, de modo de obtener medicamentos con el más alto valor terapéutico pero al menor costo posible.

Por este motivo, el funcionamiento de los Comités de Farmacia y Terapéutica en cada Hospital constituye el primer paso para la racionalización en el uso de los medicamentos.

La inclusión de un nuevo medicamento al listado del Hospital se hace principalmente a través de estos comités en los que participan el Director del Hospital, los Jefes de Servicio y el Farmacéutico Clínico. La elección de un nuevo medicamento para ser incluido en el arsenal farmacológico del hospital se hace más bien en función de ventajas terapéuticas que de costo.

En esta etapa de selección de medicamentos, el farmacéutico clínico es el profesional idóneo para evaluar la calidad de la forma farmacéutica. Quizás podría establecerse como norma que el hospital solicite al Laboratorio productor los estudios de biodisponibilidad, o en su defecto, la determinación de la velocidad de disolución del comprimido o la forma farmacéutica que se pretende adquirir. Con esta medida nos estamos asegurando de que

la calidad del producto que el hospital está adquiriendo, esté de acuerdo con las normas internacionales de buena manufactura.

En otros países algunos Servicios de Farmacia exigen al Laboratorio que ofrece un medicamento innovador los fondos necesarios para efectuar ensayos clínicos, que permitan comprobar las ventajas de ese medicamento sobre el que ya utiliza el hospital. Si este estudio es positivo, el nuevo medicamento se incorpora al arsenal farmacológico. Por supuesto que esta medida es la ideal, ya que nos garantiza que el medicamento que se está adquiriendo tiene eficacia terapéutica y ofrece ventajas sobre otro que ya se está utilizando. Pensamos que esta metodología es difícil de llevar a cabo en nuestro país, ya que se necesita de profesionales con conocimientos en diseño experimental.

Sin embargo, si la Farmacia Clínica sigue desarrollándose en nuestros hospitales al ritmo que lo está haciendo y si el Farmacéutico asume un rol más clínico, pensamos que es perfectamente posible que el Servicio de Farmacia realice, en conjunto con los Servicios Clínicos, este tipo de ensayos clínicos, que asegurarán que los nuevos medicamentos que se incorporan al listado sean terapéuticamente útiles y de calidad comprobada.

Sin embargo, sabemos que una multiplicidad de factores pueden hacer variar la biodisponibilidad del medicamento en un paciente determinado; por lo tanto, una velocidad de disolución o un estudio de biodisponibilidad no nos asegura que el medicamento alcanzará el efecto farmacológico deseado. Es necesario entonces, evaluar este efecto mediante un seguimiento farmacológico del paciente.

El Farmacéutico Clínico nuevamente se visualiza como el profesional idóneo en esta materia.

Los sistemas de distribución de medicamentos por dosis unitarias que se han implementado en algunos de nuestros hospitales, permiten este seguimiento a través del perfil farmacológico que de cada paciente tiene el Servicio de Farmacia.

Este registro de medicamentos que el Farmacéutico lleva de cada paciente, permite identificar aquellos factores que eventualmente podrían afectar la biodisponibilidad de algunos medicamentos: Por ejemplo:

a) *Interacciones con otros medicamentos o sustancias en el tracto gastrointestinal*

Muchos medicamentos se absorben mejor con el estómago vacío, por lo tanto la ingesta con alimentos u otros medicamentos que alteren las condiciones fisiológicas del tracto gastrointestinal o bien, modifiquen las características físico-químicas del fármaco, podrían disminuir su biodisponibilidad.

La labor del Farmacéutico Clínico en este sentido es educar a la enfermera y al paciente en el correcto uso del medicamento, indicándoles las posibles interferencias con los alimentos y otros fármacos que potencial-



mente podrían alterar la biodisponibilidad del fármaco. Esta labor debería efectuarse habitualmente, especialmente para aquellos medicamentos que por su estrecho margen terapéutico, un cambio en la biodisponibilidad, podría traducirse en una reacción adversa o en un fracaso de la terapia (ejemplo; digoxina).

En este sentido, una labor concreta del Servicio de Farmacia sería la inclusión en la dosis unitaria de una etiqueta que destacara que el medicamento debe administrarse con el estómago vacío o con alimentos, según corresponda.

*b) Biotransformación en la mucosa del intestino o efecto de primer paso por el hígado*

Estudios recientes han demostrado que la biodisponibilidad de algunos medicamentos es baja debido a que el medicamento después de la absorción, puede ser ávidamente extraído o biotransformado por el hígado. Ejemplos de algunos de estos medicamentos son: hidralazina, propranolol, nitratos orgánicos, nortriptilina, etc. Debido a que la biotransformación hepática depende de las enzimas microsomales hepáticas y éstas a su vez de las características genéticas de cada individuo, es muy difícil predecir las concentraciones plasmáticas que estos medicamentos alcanzarán en un sujeto determinado. La opinión del farmacéutico clínico ante el médico que prescribe estos medicamentos, es importante. Éste debe enfatizar la necesidad de "titular" al paciente, es decir, el médico debe comenzar con las dosis más bajas que posean actividad terapéutica y aumentarlas gradualmente hasta alcanzar el efecto óptimo. Muchos fracasos en el tratamiento antihipertensivo con bloqueadores beta se deben a dosificaciones demasiado altas, con que algunos médicos inician los tratamientos. El paciente abandona la terapia generalmente por las reacciones adversas que estas dosis "habituales" le producen.

#### SERVICIOS DE FARMACOCINÉTICA CLÍNICA

Otra labor importante del Farmacéutico Clínico, con respecto a corregir los factores que alteran la biodisponibilidad de medicamentos, especialmente de aquellos de estrecho margen terapéutico, es a través de los servicios de Farmacocinética Clínica.

En la práctica clínica de algunos de nuestros hospitales, se hace cada vez más frecuente la utilización de la medición de las concentraciones plasmáticas para individualizar la dosis en pacientes cuya patología y condiciones fisiológicas no se comportan como el promedio de la población. En estos pacientes, las dosis "habituales" resultan en un fracaso en la terapia o en reacciones adversas. Por tal motivo, la participación del farmacéutico clínico es de vital importancia en lo referente a la interpretación de los resultados

entregados por el laboratorio, así como la hora y el día correctos después de iniciado el tratamiento en que deben obtenerse las muestras sanguíneas, de manera que éstas tengan un valor clínico.

#### EL FÁRMACÉUTICO CLÍNICO Y LA DISEMINACIÓN DE LA INFORMACIÓN

Existe en nuestro país una gran inquietud por conocer el efecto de los medicamentos, su biodisponibilidad, sus reacciones adversas e interacciones, no sólo por parte de los médicos, sino también por el paciente que debe utilizarlos. Por mucho tiempo la Industria Farmacéutica fue la gran diseminadora de la información biomédica. Sin embargo, estos últimos años el farmacéutico clínico, con su preparación y conocimientos clínicos, pudo hablar un lenguaje común con el médico convirtiéndose en el principal informador sobre medicamentos. Hoy en día nadie discute los beneficios de contar con un Centro de Información de Medicamentos con un Farmacéutico Clínico especialista. A estos Centros concurren especialmente los médicos en demanda de información especializada. Pensamos que a través de una buena comunicación con el equipo de salud el farmacéutico puede ser un informador objetivo en los problemas de la calidad y biodisponibilidad de los medicamentos.

La educación al paciente en el correcto uso de los medicamentos prescritos por el médico, es otro rol importante del farmacéutico clínico. El enfermo que recibe uno o varios medicamentos siempre tiene interrogantes que quiere que le sean contestadas por algún profesional. Generalmente el médico no se toma el tiempo para explicarle el uso correcto de ellos. El Farmacéutico Clínico tiene el deber ineludible de informar al paciente y contestarle sus dudas sobre su tratamiento medicamentoso.

El paciente generalmente no sabe que sus medicamentos pueden ejercer efectos distintos si se ingieren con alimentos, con otros medicamentos, o bien con el estómago vacío. La información escrita y oral al paciente es fundamental para asegurar el éxito de la terapia.

Por último, es importante recomendar que es necesario estrechar vínculos cooperativos entre el Servicio de Farmacia Clínica de los Centros Universitarios y la Industria Farmacéutica, los primeros aportando su experiencia en investigación y los segundos aportando recursos, para asegurar una calidad óptima de los productos farmacéuticos que a futuro salgan al mercado nacional.

## ROL DEL QUÍMICO-FARMACÉUTICO A NIVEL DE OFICINA DE FARMACIA PRIVADA EN RELACIÓN A LA BIODISPONIBILIDAD DE MEDICAMENTOS

*D. Méndez\*, M. Santibáñez\*\*, I. Ruiz\*\*\*.*

En este trabajo se tratará de mostrar la relación entre la realidad del servicio profesional químico-farmacéutico en farmacias privadas y los fundamentos en que se basa la información relacionada con la selección y el uso correcto de los medicamentos.

Siempre la farmacia ha sido un centro que entrega información respecto de los medicamentos y muy particularmente, hoy en día, sobre la calidad y eficacia de ellos. Esto se debe, en parte, a la gran cantidad de diferentes presentaciones de un mismo principio activo elaborado por distintos laboratorios farmacéuticos en competencia por estar presentes en el mercado de fármacos. No menos frecuente, pero sí menos conflictivo para el profesional, son las consultas sobre el cambio de un mismo medicamento de un bien determinado laboratorio, por otro del mismo principio activo, cuya forma farmacéutica es más apropiada para la administración debido a intolerancias o efectos secundarios del mismo.

Ahora bien, ante un posible cambio consultado, el profesional químico-farmacéutico debe tener en cuenta todas las variables del caso particular y que están contenidas en las siguientes interrogantes:

a) ¿Qué medicamento va a cambiar y por cuál? Naturaleza del principio activo.

b) ¿Cuál es la forma farmacéutica del medicamento en consulta? ¿La relación con las exigencias de preparación? Estabilidad, conservación, tipo de formulación.

c) ¿Cuál es la razón del cambio solicitado? ¿Económica, costumbre, rechazo al preparado, reacciones adversas, acción insuficiente, vía de administración no adecuada (forma farmacéutica)?

Es sabido que, en Chile, en los últimos tiempos han aumentado enormemente las consultas sobre cambio de medicamentos, influenciadas tanto por razones socioeconómicas, como por la alta competitividad del mercado. La respuesta del químico-farmacéutico tiende a dar una gran confiabilidad en el producto, de allí la importancia de una respuesta informada, veraz y racional.

\* Farmacia Los Olivos, San Bernardo, Santiago.

\*\* Farmacia Cisterna, La Cisterna, Santiago.

\*\*\* Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile.

Por razones de costumbre se suponen muchas alternativas, pues el médico cambia una presentación por otra a la espera de mejores resultados y el paciente espera del químico-farmacéutico una explicación de dicho cambio que, a veces es, por el mismo principio activo de otro laboratorio y otras, por un principio activo diferente. El apoyo al cambio ya reseñado, debido a falta de parámetros concretos de comparación, debe en la mayoría de los casos confirmarse. El rechazo al preparado principalmente se debe a características organolépticas o de sabor, y a veces junto a esta razón están los cambios de forma farmacéutica de jarabes a cápsulas o comprimidos, o viceversa, que son más económicos. Hay que tener presente que la preferencia por una determinada forma farmacéutica, por razones económicas, no sólo está presente entre los pacientes sino también entre los médicos, lo cual no toma en cuenta si la nueva presentación asegura una adecuada administración y dosificación. Por ejemplo, los servicios de salud dispensan comprimidos para administrar a niños, con los problemas normales que esto significa, dificultad en la administración por tamaño, sabor, dosificación inexacta, imposibilidad de subdividir las grageas o cápsulas, etc.

En caso de reacciones adversas forzosamente hay que optar por recomendar un cambio de principio activo, por lo que deben remitirse al profesional tratante con las explicaciones del caso.

La razón "acción insuficiente" viene a menudo consultada por conceptos errados sobre la acción del medicamento, pues se supone una acción no real del principio activo. En segundo lugar, pueden encontrarse dosis insuficientes por mala dosificación del profesional tratante y, en tercer lugar, el medicamento no es apropiado para ese paciente por lo que debe remitirse al profesional tratante, si lo hubiera.

La vía de administración no adecuada por la forma farmacéutica presenta alternativas fáciles de obviar usando por otras vías el mismo principio activo en diferentes formas farmacéuticas.

d) ¿Las condiciones fisiopatológicas del paciente permiten el cambio solicitado?

e) ¿Cuándo aconsejar al paciente que vuelva al médico o indicar que acuda a uno?

Si bien es cierto que los químico-farmacéuticos de oficina de farmacia están conscientes que, a menudo, se les solicita cambios de productos, en el país no se han realizado estudios que hayan precisado cuál es el nivel de solicitudes y cuáles son los productos implicados. Por esta razón, se diseñó una encuesta que se distribuyó a químico-farmacéuticos de Concepción, San Bernardo, Santiago y Valparaíso, en las cuales, cada vez que se les pedía cambio de producto, debían registrar la razón de la solicitud y los medicamentos implicados. Además, a estos químico-farmacéuticos se les pidió llenar estas encuestas durante una semana.

En el presente texto se presentan los resultados obtenidos a partir de las

encuestas realizadas en cuatro farmacias de la ciudad de Concepción (San Pedro 3, San Pedro 4, Marsano 1, Santos).

En la Tabla I se observa que de las 69 solicitudes de cambio, la principal razón (73,9%) fue el precio del preparado inicialmente indicado y que las otras razones sólo se encontraron infrecuentemente.

TABLA I

## Razones de las solicitudes de cambio de productos

Razones	Solicitudes	
	N°	%
Precio	51	73,9
Costumbre	4	5,9
Aceptabilidad	3	4,4
Forma farmacéutica	1	1,4
Reacciones adversas	1	1,4
Otras	8	11,6
No consignada	1	1,4
Total	69	100,0

Tal como puede observarse en la Tabla II, los medicamentos más comúnmente implicados en las solicitudes de cambio fueron los antimicrobianos (20,3%), seguidos de los tranquilizantes (18,8%).

TABLA II

## Medicamentos implicados en las solicitudes de cambio

Medicamentos	Solicitudes	
	N°	%
Antimicrobiano	14	20,3
Tranquilizantes	13	18,8
Mucolíticos y broncodilatadores	7	10,1
Analgésicos y antiinflamatorios	5	7,2
Otros	30	43,5
Total	69	100,0

Cabe la pena destacar que de las 69 solicitudes de cambio, sólo una implicó a un anticonvulsivante, la carbamazepina, representando tal vez, la

única solicitud en la cual los aspectos relacionados con la biodisponibilidad son particularmente importantes.

Como en Chile existen más de 1300 farmacias, es imposible proyectar los resultados obtenidos a partir de encuestas realizadas sólo en cuatro farmacias. Pero indudablemente, estos resultados muestran que el químico-farmacéutico de oficina de farmacia se ve frecuentemente enfrentado, por razones económicas del público, a solicitudes de cambio de productos farmacéuticos y que sería recomendable hacer estudios científicos para evaluar cuán importante sería educar al farmacéutico en cuanto a biodisponibilidad de los productos que dispensa y educar al público sobre este aspecto.

Entonces, considerando la herramienta eficaz que significa el dato sobre la biodisponibilidad del preparado en consulta, es posible hacer una selección muy acertada en el caso requerido. Sin embargo, debemos tener presente el hecho que sólo a muy pocos preparados o formas farmacéuticas se les exigen por norma, aun en Estados Unidos, los estudios de biodisponibilidad, excepto a los productos innovadores.

Hablamos aquí principalmente de la biodisponibilidad de las formas farmacéuticas por un lado, como de la exigencia de "estudios clínicos" de los diferentes productos farmacéuticos "similares al innovador". Estos dos datos o uno al menos, nos permitirían usarlos como herramienta de decisión frente a las consultas de cambio solicitadas actualmente en farmacia con mucha frecuencia, problema particularmente crítico hoy en Chile.

V  
ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD  
Y BIOEQUIVALENCIA

## DISEÑO EXPERIMENTAL Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

*María Nella Gai\**

Los estudios de biodisponibilidad se pueden realizar para responder a diferentes objetivos:

1. Durante el desarrollo de un fármaco nuevo, con el fin de elegir la mejor vía de administración y la forma farmacéutica más apropiada.

2. Después del desarrollo del medicamento para el control continuo de su calidad o para la modulación de sus condiciones de empleo en función de cada caso en particular (por ej. un nuevo régimen de dosificación para una población especial, ej. niños).

3. Con fines comparativos en donde se evalúa si los medicamentos que proceden de diferentes fabricantes presentan características de equivalencia que posibiliten su intercambio en las prescripciones (1).

Actualmente la mayor parte de los estudios de biodisponibilidad se realizan con fines comparativos. Sin embargo, la conciencia de la necesidad de llevarlos a cabo durante la etapa de desarrollo de un medicamento y su posterior control de calidad, ha ido creciendo en importancia en los últimos años.

Cualquiera sea el objetivo para el cual se decida hacer un estudio de biodisponibilidad, se debe responder a las dos preguntas fundamentales: ¿qué cantidad de la dosis llegó efectivamente a la circulación?, y, ¿a qué velocidad lo hizo? Para poder responder a estas dos preguntas, el equipo profesional encargado de la planificación del estudio debe responder previamente a una serie de interrogantes que incidirán en un diseño experimental correcto, lo que llevará a obtener conclusiones válidas. Algunas de estas preguntas son: ¿deberán participar voluntarios sanos, o bien, sujetos que sufran la enfermedad para la cual el fármaco está indicado?, ¿qué efecto podría tener la edad, dieta, condiciones ambientales, sobre la biodisponibilidad del producto?, ¿se va a determinar concentración plasmática, excreción urinaria o efecto clínico del medicamento? Y así, numerosas otras preguntas.

Como resultado de todas estas interrogantes, se puede concluir que deben existir algunos requisitos generales básicos que permitirán obtener resultados confiables y así asegurar el rigor de la interpretación que se haga de ellos; estos requisitos son:

\*Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéuticas. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Universidad de Chile.



a) Tener un conocimiento lo más completo posible de la farmacocinética del medicamento.

b) Disponer de un método analítico sensible y específico para seguir el curso en el tiempo del medicamento tanto como sea posible y diferenciarlo de sus metabolitos químicamente muy próximos.

c) Aplicar un protocolo experimental estrictamente definido que permita describir el fenómeno en forma precisa y completa (1).

Como para efectuar un estudio de biodisponibilidad es necesario administrar el medicamento a organismos vivos, el FDA establece algunos principios a seguir, como por ejemplo que no deben hacerse estudios innecesarios en humanos; que si existe un modelo animal apropiado cuyos resultados han logrado ser correlacionados con los obtenidos en humanos, el estudio de biodisponibilidad debe hacerse en dichos animales. Sin embargo, si no existe un modelo animal apropiado, el estudio debe hacerse en adultos normales bajo condiciones estandarizadas. Si en alguna situación es aconsejable hacer el estudio en pacientes, no deben incluirse pacientes críticamente enfermos, a menos que el médico tratante determine que existe un beneficio potencial para éste. Aunque es lógico suponer que el paciente es el sujeto más adecuado para el estudio porque es el destinatario real del medicamento, existen reparos de tipo ético por la posibilidad de someter a un enfermo a una formulación potencialmente inactiva (2).

Los individuos participantes en un estudio de biodisponibilidad se seleccionan de acuerdo a:

- Características antropométricas: se prefieren individuos homogéneos: misma raza, mismo sexo, edad media, relación normal peso-talla.

- Estado físico.

- Funciones fisiológicas.

- Hábitos de alimentación, alcohol, tabaco.

- Características síquicas: stress, neurosis pueden afectar la biodisponibilidad.

Para evaluar el estado de salud de los voluntarios se les somete a exámenes médicos y pruebas de laboratorio entre las cuales se hacen exámenes de sangre, orina, pruebas hepáticas y algunas especiales de acuerdo al fármaco con que se trabaja.

Como resultado de estos exámenes, se seleccionan los individuos que no corran algún riesgo particular al participar en el estudio y que no presentarán una variabilidad muy grande con respecto a los resultados experimentales. Cada voluntario participante debe ser ampliamente informado acerca del estudio en que va a participar y debe dar su consentimiento por escrito.

También se debe adoptar una decisión con respecto al parámetro que se va a cuantificar: se puede determinar la concentración del fármaco o su(s) metabolito(s) en fluidos biológicos en función del tiempo, la excreción urinaria del fármaco o su(s) metabolito(s) en función del tiempo, o bien, un efecto farmacológico apropiado. La determinación del fármaco en los

fluidos biológicos se hace difícil cuando es metabolizado rápidamente y en este caso se recurre generalmente a la medición del metabolito cuantitativamente más importante.

Otra decisión la constituye el tipo de biodisponibilidad que se va a determinar. Si se compara una formulación con una inyección i.v. del fármaco lo que se determina es biodisponibilidad absoluta; en cambio si se usa como referencia una formulación de administración extravascular, lo que se está determinando es la biodisponibilidad relativa del producto con respecto a la que presenta otro producto que se ha usado como referencia.

En relación a la modalidad de administración, se puede realizar el estudio bajo un régimen de dosis única o de dosis repetida. La elección de una u otra modalidad depende no sólo de la forma de administración habitual del fármaco, sino también de las ventajas e inconvenientes de cada modalidad de administración.

La administración de una dosis única tiene como ventajas que es un procedimiento rápido porque se comienzan a obtener las muestras inmediatamente después de ingerido el producto; es cómodo para el voluntario porque ingiere el medicamento una sola vez y es un procedimiento seguro porque generalmente no se alcanzan concentraciones plasmáticas muy altas. Su desventaja radica en los problemas analíticos ya que se necesitan métodos muy sensibles para detectar concentraciones muy bajas de principio activo, lo que hace que el seguimiento en el tiempo del fármaco a veces es insuficiente para definir bien las curvas de concentración.

En la administración en dosis repetida se debe alcanzar el equilibrio estable, o sea, en el intervalo de dosificación las entradas y salidas de fármaco se igualan. Para alcanzar este equilibrio se debe comenzar una dosificación del medicamento con la suficiente anticipación. En esta modalidad de administración se obtienen concentraciones plasmáticas más altas, lo que hace que la detección analítica sea más sencilla y el tiempo de muestreo se reduce al intervalo entre 2 administraciones, lo cual constituye una ventaja. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas más altas pueden producir problemas y se necesita tiempo para alcanzar el equilibrio estable, por lo que a veces se hace difícil encontrar voluntarios (1).

La dosis de medicamento a administrar debe ser la misma al igual que el horario de administración; el voluntario debe haber hecho un ayuno previo de por lo menos 12 horas para eliminar la influencia del bolo alimenticio; asimismo se debe tener rigurosamente establecido el horario y tipos de comidas que se darán a los voluntarios durante la experiencia, así como el volumen de agua que se administrará con el medicamento. Se debe suspender toda otra medicación, y si ello no es posible, se debe mantener constante durante toda la experiencia.

Entre una administración de medicamento y otra, se debe esperar el tiempo suficiente como para eliminar totalmente la dosis de la experiencia anterior, para lo cual es recomendable dejar transcurrir entre 5 y 7 vidas

medias de eliminación del fármaco. Para comprobar que no existe efecto residual se deben tomar muestras blanco de sangre u orina según corresponda.

Se debe obtener un número suficiente de muestras como para definir la curva de concentración plasmática versus tiempo lo más correctamente posible. Esto significa que las muestras deben obtenerse con más frecuencia durante la fase de absorción cuando el perfil cambia más rápidamente y en las cercanías del máximo de la curva y más distanciadas en la fase de eliminación. Así por ejemplo, si se sabe que un fármaco presenta efectos laterales asociados con su concentración sanguínea máxima, es indudablemente importante aumentar la frecuencia del muestreo en las cercanías del máximo de forma de precisar este máximo. Lo mismo ocurre en el caso de los analgésicos donde es de interés estimar el tiempo al cual se obtiene la concentración máxima y probablemente el máximo efecto analgésico. Los fármacos que experimentan circulación enterohepática y por lo tanto, presentan 2 máximos en la curva como es el caso de la cimetidina, deben ser muestreados cuidadosamente con el fin de precisar ambos máximos.

En general, se estima apropiado obtener un mínimo de muestras cercano a 15:5 en la fase ascendente de la curva de concentración plasmática versus tiempo, 5 alrededor de la concentración máxima y 5 en la fase de eliminación. Asimismo, es recomendable que el último punto del muestreo corresponda a una concentración que sea aproximadamente 1/10 de la máxima (1, 3).

A pesar que el investigador intenta uniformar peso, edad, alimentación y otros factores, el desarrollar las experiencias en humanos conlleva una gran variabilidad biológica entre un sujeto y otro. Este hecho ha determinado que los estudios de biodisponibilidad se realicen mediante un diseño experimental de tipo cruzado. Indudablemente, no se pueden realizar estudios cruzados cuando se quiere comparar biodisponibilidad en situaciones de enfermedad o situaciones fisiológicas especiales; por ejemplo insuficientes renales, ancianos. En estos casos el grupo de individuos adultos, jóvenes, sanos, es el que actúa como grupo de control.

Un diseño cruzado intenta minimizar la existencia de la variabilidad biológica y consiste en administrar a un sujeto una formulación del medicamento en estudio, obteniéndose las muestras adecuadas. Cuando el efecto de la primera administración ha sido eliminado, se le administra al mismo sujeto una formulación diferente del medicamento en estudio. Es posible entonces, comparar el comportamiento de las dos formulaciones en un sujeto dado, eliminando de la comparación la variabilidad entre los sujetos.

En muchos estudios, los sujetos reciben todas las formulaciones en tratamiento constituyendo un diseño cruzado completo; cuando el sujeto recibe a lo menos 2 formulaciones pero no todas las del estudio, se denomina diseño cruzado.

Existen diferentes tipos de diseño cruzado:

## 1. DISEÑOS EN BLOQUES AL AZAR

Cada sujeto recibe todas las formulaciones, pero el orden de administración para cada sujeto se escoge al azar. El propósito de asignar al azar es asegurar que si hubiera un efecto de la "semana" de administración (por ej. si la absorción del fármaco tiende a aumentar de una semana a otra), la comparación de las formulaciones no experimentará un sesgo ya que las formulaciones han sido ordenadas al azar para cada sujeto. Esto se cumple cuando el número de sujetos es grande, situación que no es la habitual en este tipo de estudios, donde el número de voluntarios suele ser *limitado*; en este último caso se pueden producir desbalances en la asignación de formulaciones como la siguiente:

Sujeto 1	Período 1	Período 2	Período 3	Período 4
1	B	C	A	D
2	D	C	A	B
3	B	C	D	A
4	A	C	B	D
5	C	D	A	B
6	D	C	B	A

La formulación C ocurre 5 veces en el período 2 a pesar que las formulaciones fueron asignadas al azar.

Como es muy poco probable eliminar los sesgos cuando se asignan las formulaciones al azar a un número relativamente pequeño de individuos, es mejor planificar el ensayo de tal forma que las formulaciones queden balanceadas en las semanas, lo cual lleva a considerar los diseños en cuadrado latino y los diseños en bloques incompletos. Estos diseños consideran el hecho que el período de administración es un factor en la estructura del experimento más que un factor accesorio cuyo efecto puede ser minimizado por azar (4).

## 2. CUADRADOS LATINOS

Hay un balance exacto de formulaciones en los períodos. No sólo cada sujeto recibe todas las formulaciones sino que cada formulación se administra una sola vez en cada período. Por ej.

Sujeto 1	Período 1	Período 2	Período 3	Período 4
1	A	B	C	D
2	D	C	A	B
3	C	D	B	A
4	B	A	D	C

Como 4 individuos es muy poco, se repite el diseño con otros 4 u 8 sujetos.

Es posible otro mejoramiento en el balance del diseño cuando existe la sospecha de que la formulación administrada la vez anterior podría tener alguna influencia en el comportamiento farmacocinético del individuo en la administración del período siguiente, y consiste en que cada formulación sea seguida por cada una de las otras formulaciones el mismo número de veces.

Sujeto 1	Período 1	Período 2	Período 3	Período 4
1	A	B	C	D
2	B	D	A	C
3	C	A	D	B
4	D	C	B	A

constituyendo un cuadrado latino totalmente equilibrado. La formulación A es seguida por B sólo una vez al igual que B-C; C-D; A-C; C-A; D-B; D-C; B-A; y se administran todas las formulaciones en cada período (4, 5, 6).

### 3. DISEÑOS EN BLOQUES INCOMPLETOS

Cuando el número de formulaciones a estudiar es grande, existen varias razones para que no se puedan realizar los diseños cruzados completos:

a) La necesidad de tener  $(n-1)$  períodos de depuración cuando hay  $n$ -formulaciones, lo cual consume mucho tiempo; b) por razones médicas, puede ser poco recomendable extraer tantas muestras sanguíneas a cada sujeto; c) mientras más veces se necesita que un voluntario vuelva para someterlo a otra prueba, mayor es la posibilidad de abandonar el estudio sin haberlo completado.

En estos casos se recurre al diseño en bloque balanceado incompleto (BIBD). La regla que los rige es que cada sujeto recibe un número igual de formulaciones y que cada par de formulaciones ocurre en un sujeto el mismo número de veces. Estas restricciones aseguran que la diferencia entre los efectos de 2 formulaciones siempre se estima con el mismo grado de precisión.

Por ejemplo, se tienen 4 formulaciones A, B, C, D y cada sujeto recibe 2 formulaciones: existen 6 posibilidades de combinación: A-B; B-C; C-D; D-A; B-D; A-C.

Sujeto	Período 1	Período 2
1	A	B
2	B	C
3	C	D
4	D	A
5	B	D
6	A	C
7	B	A
8	C	B
9	D	C
10	A	D
11	D	B
12	C	A

En la primera mitad, cada par de formulaciones ocurre en cada sujeto una vez. Sin embargo, las formulaciones no están equilibradas en el período, por lo tanto, hay que repetir el diseño en forma inversa en otros 6 individuos. Para construir un BIBD equilibrado con un número par de formulaciones igual a  $2n$ , se necesitan  $2n(2n-1)$  sujetos.

Cuando el número de formulaciones es impar, por ejemplo A, B, C, D y E:

Sujeto	Período 1	Período 2
1	A	B
2	B	C
3	C	D
4	D	E
5	E	A
6	A	C
7	C	E
8	E	B
9	B	D
10	D	A

Existen 10 combinaciones posibles y con 10 sujetos queda equilibrado en los períodos. Por lo tanto, para construir un BIBD con un número impar de formulaciones igual a  $2n+1$  se necesitan  $n(2n+1)$  sujetos.

Como regla general, un BIBD requiere de un mayor número de sujetos y un número mayor de administraciones del fármaco que el cuadrado latino, pero se deben sopesar las ventajas e inconvenientes de ambos diseños y esta decisión final es del investigador (4, 5, 6).

Una vez obtenidas y analizadas las muestras y conociendo o determinando las características farmacocinéticas del medicamento, se obtienen los diferentes parámetros farmacocinéticos que deben ser de 2 tipos: por lo

menos uno que dé cuenta de la cantidad de la absorción y otro que dé cuenta de la velocidad de la absorción. Es así como se obtienen parámetros como ABC de concentración plasmática versus tiempo, concentración máxima, tiempo pico, cantidad acumulativa de fármaco excretado por la orina, dependiendo si se trata de muestras plasmáticas o urinarias (7).

Para el análisis de los resultados obtenidos es necesario utilizar pruebas estadísticas que permitan establecer con un cierto límite de confianza si las diferencias encontradas entre las distintas formulaciones pueden atribuirse a ellas mismas, o bien son producto del azar, o sea, atribuibles a la variabilidad que pueden presentar los sujetos.

Cuando se comparan sólo 2 formulaciones de un medicamento, se puede utilizar como criterio de comparación la prueba de "t" de Student, en la cual se relaciona la diferencia entre los promedios obtenidos para cada formulación del parámetro que se está evaluando (por ejemplo ABC de concentración plasmática versus tiempo) con el error estándar que se calcula como si todas las muestras pertenecieran al mismo universo (8).

$$t = \frac{\text{diferencia entre promedios de las formulaciones}}{\text{Error Estándar}}$$

Mientras mayor es la diferencia entre los promedios y menor es el error estándar, es más probable que la diferencia encontrada sea estadísticamente significativa y atribuible a las formulaciones en estudio. A la inversa, mientras menor es la diferencia entre los promedios y/o mayor es la dispersión de los datos, por lo tanto, mayor es el error estándar, es más probable que las diferencias encontradas sean atribuibles al azar y por consiguiente, las diferencias no sean significativas.

Si lo que se está comparando son más de 2 formulaciones, es necesario ocupar otro método estadístico, de los cuales el más utilizado es el análisis de varianza. En este método se calcula la relación F (de Fisher) (9):

$$F = \frac{\text{Varianza explicada}}{\text{Varianza del error}}$$

El ANOVA involucra una comparación entre la varianza atribuible a las diferencias entre los promedios de los grupos y una varianza atribuible al azar. O sea, hay un componente que es "explicado" y que procede del efecto de las formulaciones, las cuales producen diferencias sistemáticas entre los diferentes grupos y otro componente que se debe al azar y que se considera una variación del "error" o "inexplicada" y que afectaría de la misma forma a todos los grupos. Es lógico tanto de la relación "t" como "F" que se necesita magnificar la varianza explicada y minimizar la varianza del error para obtener diferencias estadísticamente significativas. Mientras mayor sea F, menos probable es que las diferencias se hayan producido por azar.

El ANOVA dice si existen o no diferencias estadísticamente significativas pero no dice entre qué pares de promedio se producen las diferencias. Por ej. si se comparan las ABC de las formulaciones A, B y C y el ANOVA dice que existen diferencias estadísticamente significativas; por ejemplo para una probabilidad de 0.05, podría ser que solamente un par de formulaciones tuviera ABC diferentes y el resto no fueran significativamente diferentes. Por lo tanto, es necesario utilizar adicionalmente otras pruebas estadísticas para hacer las comparaciones entre pares de promedios. Las más utilizadas para estos fines son: la prueba de Dunnett, la de Tuckey-Kramer y la LSD (5, 8, 10).

#### CONCLUSIÓN

Como resultado de todo este tratamiento se debe poder responder a la pregunta fundamental que ha sido el motivo del estudio: ¿son o no bioequivalentes las formulaciones estudiadas?

La biodisponibilidad de un producto se demuestra si la velocidad y cantidad absorbida, determinadas por parámetros adecuados, no indica una diferencia significativa con respecto a la velocidad de absorción y cantidad absorbida del producto utilizado como referencia, en el supuesto que las técnicas estadísticas utilizadas sean lo suficientemente sensibles como para detectar las diferencias que no son atribuibles a la variabilidad de los sujetos.

Una formulación que difiere de su referencia en su velocidad de absorción pero no en la cantidad, puede ser considerada biodisponible si la diferencia en la velocidad de absorción es intencional y está claramente indicada en la etiqueta, y/o la velocidad de absorción no es perjudicial para la seguridad y efectividad del producto.



## Bibliografía

1. J-M. AJACHE, J.PH. DEVISSAGUET, A.M GUYOT-HERMANN. Biofarmacia. *El Manual Moderno*, México, 1982.
2. Code of Federal Regulation, FDA, Washington D.C. Title 21, part 320, 1985.
3. W. WESTLAKE. *Design and statistical evaluation of bioequivalence studies in man*, en *Principles and perspectives in drug bioavailability*. Karger, Basel, 1979.
4. W. WESTLAKE. *The design and analysis of comparative blood level trial*. en *Dosage form design and bioavailability*. J. SWARBRICK, Lea and Febiger, 1973.
5. J. WAGNER. *Fundamentals of clinical pharmacokinetics*. Drug Intelligence Publication. Illinois, 1975.
6. W. WESTLAKE. *Bioavailability and bioequivalence of pharmaceutical formulations*. en *Biopharmaceutical statistics for drug development*. Marcel Dekker, Illinois, 1988.
7. A. ARANGIBIA. *Consideraciones sobre la biodisponibilidad de medicamentos y los métodos para evaluarla*. A.U.F.Y.B.I. Año 4, N° 14, 10-25, 1981.
8. ZAR, J. *Biostatistical analysis*. Prentice-Hall Inc., 1974.
9. KOHOUT, F., NORWOOD, G. *Am. J. Hosp. Pharm.* 38, 96-103, 1981.
10. DUNNET, C.W. *Biometrics*, 482-490, 1984.

# DETERMINACIÓN DE MEDICAMENTOS Y METABOLITOS EN FLUIDOS BIOLÓGICOS

*Sonia Kuhn, Gloria Godoy y Paula Bustos\**

## INTRODUCCIÓN

El análisis de los fármacos y metabolitos en fluidos biológicos constituye uno de los firmes pilares en los cuales se cimenta el gran desarrollo experimentado por las Ciencias Farmacéuticas.

El análisis está presente en cada una de las etapas de la vida de los fármacos, la cual comprende el descubrimiento, la investigación, el desarrollo y uso de ellos.

Según el propósito perseguido en el análisis de fármacos, varían los requerimientos que deben cumplir los métodos a aplicar. Por consiguiente especificidad, sensibilidad, precisión, exactitud y velocidad de análisis no siempre se necesitan en grado superlativo.

## CONSIDERACIONES RELATIVAS A FLUIDOS BIOLÓGICOS

### *a) Fluidos biológicos*

Los tipos de fluidos más comúnmente analizados son sangre, plasma, suero, orina y, últimamente, también saliva. Sangre y derivados presentan una composición relativamente constante de proteínas y sales, pero pueden variar los lípidos por efectos de la dieta. La orina es muy variable en composición, volumen y pH (depende de la dieta).

La mayoría de los métodos analíticos exige una preparación previa de la muestra. La primera etapa es la liberación de la droga desde la proteína. Se logra desnaturalizando la proteína (con precipitantes o enzimas proteolíticas), tamponando convenientemente o realizando una preextracción en columna sólida. La segunda etapa es, normalmente, la extracción con un solvente orgánico.

La complejidad de la preparación de la muestra depende de su naturaleza, de la concentración de la droga y del método a usar.

### *b) Presencia de metabolitos*

En todos los fluidos biológicos existe la posibilidad de tener metabolitos

\* Facultad de Farmacia. Universidad de Concepción.

presentes. Éstos pueden ser equiactivos o menos activos y su vida media diferente a la de la droga.

El analista debe estar en conocimiento del tipo de metabolitos que pueden formarse con una particular droga. Lo ideal es determinar, en un mismo análisis, drogas y metabolitos.

c) *Presencia de otras drogas*

Potenciales interferentes en la determinación de fármacos son otras drogas presentes en la muestra, ya sea por prescripción médica o automedicación.

### METODOLOGÍA ANALÍTICA

El avance tecnológico ha originado un extraordinario desarrollo en la metodología para la determinación de fármacos y metabolitos en fluidos biológicos. Los métodos de mayor aplicación son espectroscopía de absorción y fluorescencia, métodos cromatográficos y ensayos inmunológicos.

A) *Métodos Espectroscópicos y Fluorimétricos*

En la espectrofotometría la muestra es irradiada y se cuantifica en base a la cantidad de luz incidente absorbida. Se distingue absorciometría UV y colorimetría.

El espectro UV-visible se caracteriza por bandas anchas. Compuestos con los mismos grupos funcionales tienen absorción similar, por lo que fármacos y metabolitos con estructura semejante no se diferencian.

Las ventajas de la espectroscopía de absorción son la simplicidad de operación y equipamiento. Las limitaciones se centran en su baja especificidad y sensibilidad.

En fluorimetría se mide la luz emitida por la molécula cuando es excitada con REM de longitud de onda adecuada.

La fluorimetría presenta mucho mayor sensibilidad que la absorción UV-visible y también mayor especificidad. Las limitaciones más importantes se refieren a poca selectividad (metabolitos de estructura semejante interfieren) y el riguroso cuidado que exige el entorno físico y químico del fluorógeno.

B) *Métodos Cromatográficos*

La cromatografía es un proceso separativo basado en la migración diferencial de los componentes de una mezcla, por interacción entre una fase estacionaria (FE) de gran superficie y una fase móvil (FM) que la recorre.

*Cromatografía en Capa Fina (TLC).* La FE es una capa fina de material

adosado a una placa (vidrio, plástico o aluminio) y la FM es un líquido o mezcla de líquido que avanza por capilaridad.

Para drogas se emplea por lo general FN, y también FR. Menos frecuente es el uso de resinas de II como FE.

El desarrollo cromatográfico es versátil: lineal, circular o anticircular.

Para la detección es posible aplicar técnicas químicas, físicas y biológicas. El análisis cuantitativo se realiza por elución total o "in situ", generalmente midiendo luz reflejada por espectrofotometría UV-visible, fluorimetría o midiendo radiactividad.

Fundamentalmente la TLC se ha aplicado al "screening" cualitativo de drogas, estudios de metabolismo y análisis cuantitativo. Para los primeros resulta rápida, económica y, al mantener todo el material de la muestra sobre FE, permite el examen completo. En el análisis cuantitativo el costo se eleva considerablemente, pues se necesitan sembradores apropiados, capa fina de alta eficiencia, cámaras especiales (lineal y U) y buenos densitómetros para la cuantificación final.

El desarrollo de capas más homogéneas y de mucho menor tamaño de partícula originó la HPTLC o nanocromatografía, una técnica más rápida, sensible, reproducible y exacta que la TLC.

La TLC ofrece diversas ventajas: permite analizar simultáneamente muestras (incluyendo metabolitos) y patrones. No se necesita tratamiento exhaustivo de la muestra. Durante la aplicación es posible concentrar la muestra. La detección es una etapa independiente. Entre las limitaciones se señala, como factor negativo, la siembra previa de la muestra. Ello impide el control estricto de humedad de la capa, y la luz y el oxígeno pueden alterar la muestra. Las cámaras abiertas permiten la alteración de la composición de FM.

*Cromatografía Gaseosa (CG).* La separación ocurre en una columna mantenida a una determinada temperatura. Ella contiene la FE a través de la cual se hace pasar un flujo constante de FM gaseosa. Se usan columnas (acero, vidrio, sílice) empacadas o capilares.

Para fármacos tiene mayor aplicación la cromatografía líquido-gas (CGL). Las columnas empacadas son bastante versátiles y permiten el análisis de un amplio número de fármacos en fluidos biológicos. Las capilares otorgan mucho mayor eficiencia, sensibilidad y resolución (hasta 100 m).

Como FM se usa Nitrógeno, Helio o Hidrógeno.

Los detectores usados en CG son versátiles y de alta sensibilidad: detector de ionización de llama (FID), detector de ionización de llama alcalina (AFID), detector de captura electrónica (ECD) y detector de espectrometría de masa (MSD).

La optimización de la separación se realiza variando la naturaleza de FE y la temperatura de trabajo (isotérmica o programada).

Principales ventajas de la CG: Es la técnica de elección para compuestos volátiles; cuenta con un buen detector universal (FID); el potencial de separación es enorme gracias a las columnas capilares; la espectrometría de masa, como detector, le otorga la máxima especificidad y gran sensibilidad, y, finalmente, cuenta con una escala unificada de  $T_R$ .

Las limitaciones se refieren a que no se puede aplicar directamente a compuestos termolábiles ni poco volátiles. En ambos casos se necesita derivatizar los analitos. Además, necesita de pretratamiento antes de aplicar la técnica cromatográfica.

*Cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC).* La separación se realiza en una columna, en la cual se ubica la FE, fluyendo a través de ella una FM líquida a alta presión.

En HPLC se puede, fácilmente, operar en base a los cuatro mecanismos fundamentales que gobiernan la separación cromatográfica. Para el análisis de los fármacos la técnica más empleada es la Fase Reversa, usándose como FE fases unidas a base de sílice y radicales alquílicos (8 y 18 C principalmente).

Los eluyentes más usados, en FR, son mezclas de agua o tampones con metanol, acetonitrilo o tetrahidrofurano.

Los detectores más empleados son el espectrofotométrico UV-visible, fluorimétrico y electroquímico. Ninguno de ellos es de carácter universal. De introducción reciente es el detector con sistema de diodos múltiples. No ha sido resuelta aún la adaptación de la MS a la HPLC. El detector de diodos llegaría a ser el equivalente a CG-MS.

La separación en HPLC se optimiza a través de la FM, variando polaridad, pH, fuerza iónica o agregando reactivos de pares iónicos. Esto último posibilita el empleo de FR para fármacos iónicos o muy polares (se adiciona un ion hidrófilo de carga opuesta, formándose un par iónico neutro, más insoluble y mayor  $T_R$ ).

Es posible trabajar de forma isocrática (una FM) o en gradiente (se varía polaridad, fuerza iónica o pH).

Las principales ventajas que presenta la HPLC se refieren al gran universo de fármacos posible de analizar; la optimización de la retención y resolución se realiza por variación de FM (muy versátil); posibilita el análisis conjunto de fármacos y metabolitos (depende de naturaleza de analitos y detector), presentando muy buena especificidad y sensibilidad.

Entre las limitaciones que se observan en HPLC se puede citar que no dispone de un detector universal, de un sistema general de elución y no cuenta con una escala unificada de  $T_R$ . Además, para aumentar al máximo la vida útil de la columna, se necesita de un pretratamiento exhaustivo.

### C) *Inmunoensayos*

El inmunoensayo se puede definir, de modo general, como la medición

de una sustancia, en base a su reacción con un anticuerpo. Es una reacción de equilibrio en la cual mientras mayor afinidad exista entre ambas sustancias mayor es la cantidad de complejo formado.

Los fármacos son de PM generalmente bajo; es necesario unir la droga a una proteína (seroalbúmina o enzimas) para formar un conjugado con propiedades antigénicas. Este antígeno presenta igual afinidad por el anticuerpo que la droga original.

Marcando convenientemente antígeno o anticuerpo y enfrentándolo al respectivo fármaco a analizar, se produce la reacción de equilibrio, competitiva cuando corresponde, originándose un sensible método de cuantificación. Según el marcador usado se distinguen diferentes inmunoensayos: RIA, EIA, FIA, LIA, etc.

La separación de fracción unida y libre es imprescindible con marcador isotópico y optativo en los métodos ópticos. Se puede realizar con un segundo anticuerpo o empleando el reactivo unido a fases sólidas o a partículas magnéticas.

*Radioinmunoensayos.* El marcador más usado es el  $^{125}\text{I}$ , siendo fácil medir la radiación  $\gamma$  (contadores  $\gamma$ ). También se emplea  $^3\text{H}$ , el cual se incorpora fácilmente a la molécula por marcar y su vida media es más larga. Emite radiación  $\beta$ , la cual exige de un scintilador líquido para su medición.

*Enzimoimmunoensayos.* Una enzima (glucosa 6-fosfatodeshidrogenasa, fosfatasa alcalina, etc.) se une al antígeno o anticuerpo. El EIA más sensible se realiza con anticuerpo inmovilizado en partículas sólidas.

*Inmunoensayos con marcación fluorescente.* El antígeno o el anticuerpo se marcan con un compuesto fluorescente (fluoresceína, rodamina, umbeliferona).

Otra variedad es el FIA con luz polarizada = FPIA. Se excita con luz polarizada y la luz emitida permanece polarizada siempre que la molécula no rote. Esta condición la cumple el antígeno marcado unido al Ac. No se necesita separación de fracciones. El instrumento es caro.

*Inmunoensayos de luminiscencia.* Se marca la droga con una sustancia capaz de emitir luz. Se usa luminol, luciferón. Por acción de peróxidos en el primer caso y enzima (luciferasa), en el segundo, se produce la luminiscencia (fg/mL).

Se producen diferencias apreciables en los distintos inmunoensayos en cuanto a sensibilidad, rango de trabajo, tiempo de análisis, etc.

Las ventajas más significativas serían: reducido volumen de muestra, posibilidad de analizar directamente la muestra, tiempo de análisis relativamente corto y la posibilidad de automatización.

Las limitaciones se podrían resumir: 1) Presentan cierta dosis de

impredecibilidad (los anticuerpos no son exactamente todos iguales, existe la posibilidad de reacciones cruzadas aun entre estructuras totalmente no relacionadas, la forma sigmoidea de la curva de calibración induce a errores en los extremos). 2) Sólo es posible cuantificar un analito por vez. No se puede apreciar la presencia de otros fármacos o metabolitos como en las cromatografías.

## CORRELACIÓN ENTRE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

*Rafael Cadórniga Carro\**

Oser y col. introducen en 1945 el concepto de "Disponibilidad fisiológica" y lo definen como el cociente entre el porcentaje de dosis excretada por orina en un tiempo dado después de administrar una dosis problema y el porcentaje excretado al cabo del mismo tiempo después de administrar la misma dosis en forma de disolución acuosa. Al multiplicar por 100 el cociente, obtienen la Disponibilidad expresada en porcentaje.

El concepto de "Disponibilidad fisiológica" y su forma de expresión, evoluciona a partir de la década de los 60 como consecuencia del continuo avance en el campo de la Biofarmacia y Farmacocinética con otras formas de expresión que permiten introducir matices diferenciadores. Así, en la actualidad se habla más de Biodisponibilidad que de Disponibilidad fisiológica, y se recurre con más frecuencia a la curva de nivel hemático-tiempo que a los datos de excreción urinaria.

Los tres parámetros de referencia para expresar la biodisponibilidad a partir de datos de concentración hemática (Área bajo la curva,  $C_{max}$  y MRT) se complementan mutuamente, ya que definen, con valores que se expresan en distintas dimensiones, tres conceptos bien diferenciados:

1) Biodisponibilidad en magnitud, que se expresa como área bajo la curva nivel hemático tiempo y tiene las dimensiones  $MTL^{-3}$ .

2) Biodisponibilidad en velocidad, con dimensiones  $T^{-1}$  si se expresa por la constante de velocidad de absorción o  $ML^{-3}$  si se hace en función del valor de  $C_{max}$ .

3) Tiempo de permanencia, si se expresa como el momento estadístico MRT con dimensión T.

La única forma de expresión que conjuga las tres dimensiones básicas en farmacocinética (M, L y T) es el área bajo la curva y es por ello una referencia obligada en estudios de biodisponibilidad.

No podemos olvidar que se recurre a un medicamento buscando una respuesta terapéutica y que ésta, aunque con correlaciones todavía muy imprecisas, es función de la concentración que alcanza en biofase el agente terapéutico. No vamos a derivar hacia los modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos que ocupan ya la atención de muchos investigadores, pero tampoco podemos sustraernos a algunas reflexiones sobre las relaciones

\*Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. España.



que puedan existir entre concentración y respuesta, ya que habrá que tomarlas en consideración cuando abordemos el problema de las equivalencias.

Los modelos más simples que relacionan concentración y efecto son, probablemente:

a) *Modelo lineal, representado por la función*

$$E = K \cdot C$$

donde E es el efecto, C la concentración en biofase y K la constante de proporcionalidad.

La recta que satisface la ecuación anterior pasa por el origen de coordenadas, lo que supone que no hay efecto en ausencia de medicamento. Si el efecto medido tiene algún valor en ausencia de fármaco, como puede ser presión arterial, diuresis, etc., la ecuación de la relación lineal se transforma en (fig. 1):

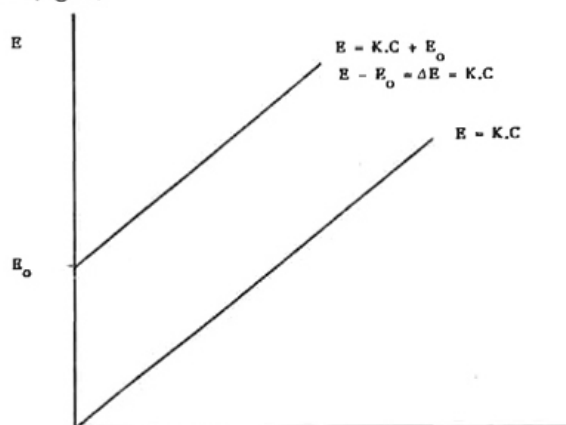


Figura 1.

$$E = K \cdot C + E_0$$

o, lo que es lo mismo,

$$E - E_0 = \Delta E = K \cdot C$$

b) *Modelo logarítmico-lineal representado por la función:*

$$E = K \cdot \log C + a$$

De la propia ecuación se deduce el primer problema que puede

presentar su aplicación: Imposibilidad de predecir el valor de  $E_0$ , es decir, el efecto a concentración  $C = 0$ . Por otra parte, tampoco se puede hacer una estimación del efecto máximo.

c) *Modelo sigmoide, que obedecería a la ecuación:*

$$E = \frac{E_{\max} \cdot C^n}{C_{50}^n + C^n}$$

donde  $C_{50}$  es la concentración en equilibrio dinámico que produce un efecto mitad del efecto máximo, y  $n$  un exponente. Cuando  $n = 1$  la expresión se transforma en la clásica ecuación de Michaelis-Menten. En su representación gráfica (fig. 2) se obtiene el trazado correspondiente a una hipérbola cuando  $n = 1$  u otras curvas de trayectoria distinta cuando  $n \neq 1$ .

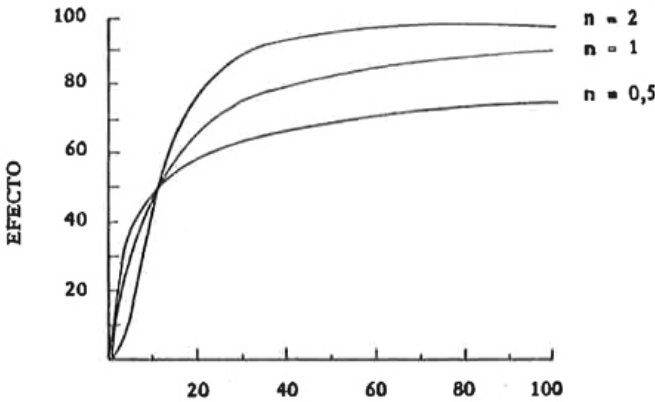


Figura 2.

Si hay un efecto basal ( $E_0$ ) la expresión se modifica:

$$E = E_0 + \frac{E_{\max} \cdot C^n}{C_{50}^n + C^n}$$

$$E - E_0 = \Delta E = \frac{E_{\max} \cdot C^n}{C_{50}^n + C^n}$$

Si a  $E_{\max}$  se le da el valor 100, los valores de  $E$  calculados vienen expresados como porcentaje del valor máximo.

En todos estos ejemplos se considera la existencia de un solo agonista, y, en consecuencia, inactividad de los metabolitos que se puedan originar.

Aun con todas estas salvedades no puede establecerse una correlación entre biodisponibilidad y respuesta farmacológica. Si entre dos formulaciones se cumpliera el principio de superposición siempre habrá las diferencias de respuesta debidas a la variabilidad inherente al reactivo animal. Éstas pueden ser comprensibles y admisibles, pero no siempre se cumple el principio de superposición, lo que origina una dificultad adicional.

Si se trata de una sustancia como la reserpina, cuya respuesta es del tipo llamado "pega y corre", los efectos farmacológicos no guardan relación con los niveles hemáticos. Sin que ello suponga la identificación con ninguna situación real, las curvas de la figura 3 tratan de reflejar distinta cinética farmacodinámica con idéntico comportamiento farmacocinético.

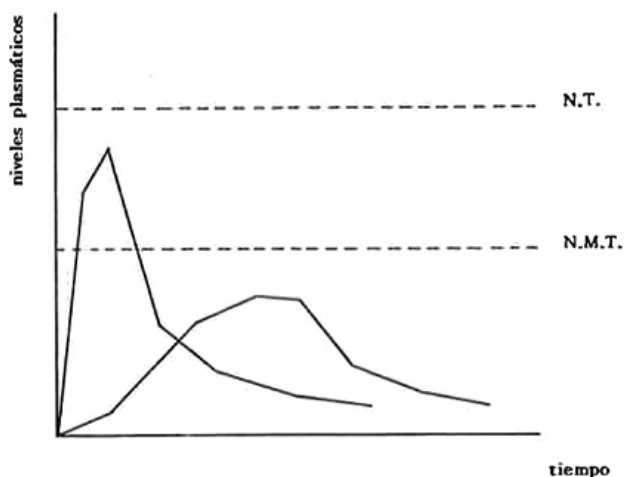


Figura 3

La biodisponibilidad representa la extensión y la velocidad con que pasa a circulación sistémica el agente terapéutico incorporado a una forma farmacéutica. El componente extensión se expresa en función del área bajo la curva nivel hemático tiempo, y el factor velocidad en función de concentración máxima ( $C_{max}$ ) o  $t_{max}$ . Así, las curvas de la figura 4 representarían la misma biodisponibilidad en extensión pero distinta en velocidad. Ambas curvas sólo tienen un punto en común, el de su intersección, lo cual supone que las concentraciones hemáticas, y posiblemente en biofase, sean diferentes durante todo el período de observación.

### Bioequivalencia

¿Son válidos criterios generales para dictaminar situaciones particulares?

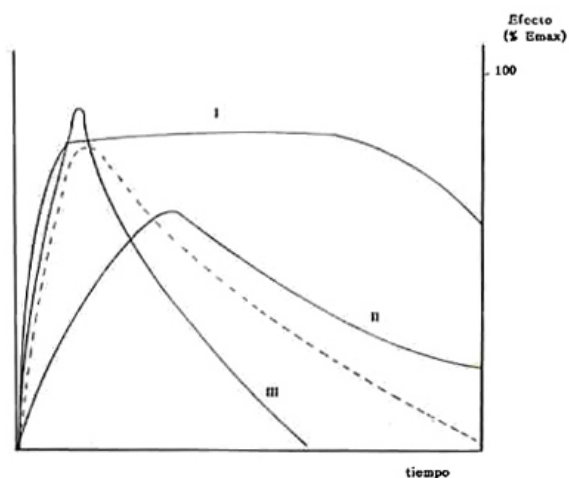


Figura 4

Equivalentes biológicos, o formulaciones bioequivalentes, son formulaciones de equivalentes químicos que al administrarlas al mismo individuo y a la misma dosis, presentan biodisponibilidades comparables; y equivalentes terapéuticos son aquellos equivalentes químicos que administrados al mismo individuo y a la misma dosis tienen esencialmente la misma eficacia y/o toxicidad.

Aun admitiendo la relación unívoca entre el equivalente biológico y el terapéutico, subyace en la primera definición un condicionante ambiguo: el de "Biodisponibilidad comparable". ¿Qué valor de referencia debe tomarse? ¿El componente de velocidad o el de extensión o magnitud? Y... ¿cuál es el límite que nos permite admitir o rechazar la idea de bioequivalencia? En los últimos años se ha trabajado, y se sigue trabajando, en la adopción de criterios que sustenten un dictamen de esta naturaleza. Especialistas en estadística y en investigación y manejo de medicamentos han realizado interesantes aportaciones, pero ha de ser el experto en la investigación de medicamentos, apoyado en criterios estadísticos, quien adopte la decisión final.

En medicamentos con amplio margen terapéutico es difícil detectar diferencias en la eficacia clínica cuando se utilizan dosis distintas con relaciones ponderales de 1,5 o aún superiores. En experimentación biológica, con dosis normalizadas equivalentes, y la misma forma y vía de administración, se obtienen diferencias de niveles hemáticos que pueden oscilar entre el 20 y el 40% como consecuencia de la inevitable variabilidad interindividual. Por ello, los estudios de biodisponibilidad han de realizarse

sobre una población que permita la aplicación de criterios estadísticos a fin de definir medias y medianas y adoptar éstas como valores representativos de la formulación en la población ensayada.

Cuando se generaliza el uso de la formulación de genéricos como alternativa terapéutica del producto innovador, se presenta a las autoridades sanitarias el problema de su autorización o rechazo en función de la eficacia clínica potencial de la formulación problema con respecto a la de referencia. Se propone entonces la llamada regla de decisión 75/75, según la cual "se consideran bioequivalentes dos productos si al menos en el 75% de los individuos la formulación problema presenta una biodisponibilidad relativa superior al 75% de la que presenta la formulación de referencia". La regla de decisión 75/75 no pudo resistir las críticas que se formularon basadas en consideraciones estadísticas, ya que, entre otras razones, no toma en cuenta probabilidades e intervalos de confianza. Por ello se sustituye por la llamada regla de decisión del 20%, que se acepta en principio como punto de partida y base de discusión. Según este criterio, se podrían aceptar como equivalentes formulaciones en las que los valores medios del área bajo la curva o  $C_{max}$  difirieran en menos de un 20%. Es decir, el cociente entre las medias debe estar comprendido entre 0,8 y 1,2. Como requisito adicional, o complementario, deberá cumplirse esta relación con intervalos de confianza del 90% en los valores medios correspondientes. La regla del 20% debe ser modificada en medicamentos que presentan problemas de toxicidad o ventana terapéutica muy estrecha.

La mayor parte de los autores aceptan como valores de referencia al enjuiciar varias formulaciones desde el punto de vista de la equivalencia biológica, el área bajo la curva y el valor de  $C_{max}$ , aunque en la decisión final pesa más el área que la concentración máxima. Con bastante frecuencia se obtienen áreas bajo curva iguales y concentraciones máximas muy dispares. El problema sería mínimo si, aceptando la regla del 20%, obtuviéramos un cociente entre áreas de, por ejemplo, 0,95 y entre concentraciones máximas de 0,85. Pero, ¿qué criterio se podría adoptar si con la misma relación de áreas se obtuviese una relación de concentraciones de 0.6? Evidentemente, ambas formulaciones presentan análoga biodisponibilidad en magnitud, pero no en velocidad.

Es por ello que una comisión de trabajo, reunida bajo los auspicios de la administración en Estados Unidos, recomienda a los organismos federales (1):

- Que amplíe el foro de discusión.
- Que la División de Biométrica emprenda el estudio de diseños alternativos en los protocolos de trabajo destinados a evaluar posibles equivalencias biológicas.
- Que haga públicos los criterios a utilizar en determinaciones de bioequivalencia.
- Que tanto para establecer como para aplicar los criterios que se

acuerden, se integren en los grupos de trabajo expertos en evaluación clínica y en análisis biofarmacéutico.

Aunque se lleguen a aceptar normas generales habrá que considerar cada caso individual en función del tipo de respuesta que se desea obtener. Así, en un hipnótico inductor, o un analgésico no antiinflamatorio, puede ser prioritaria la velocidad de absorción siempre que la cantidad absorbida rebase un mínimo, mientras que con otros agentes el factor velocidad puede relegarse a un plano secundario si la biodisponibilidad en extensión es plenamente satisfactoria. La casuística que se puede aportar es muy variada aunque sólo recurriremos a un número limitado de ejemplos, tomados unos de nuestra experiencia personal y entresacados otros de la literatura, para mostrar las dificultades que encierra y el riesgo que implica la generalización excesiva.

1) En un estudio todavía inédito (2), se determinaron los niveles hemáticos de Etodolac, en administración oral y rectal de la misma dosis, en ensayo cruzado realizado sobre nueve voluntarios sanos. Los valores medios con cada forma de administración se recogen en la Tabla I, y en las figuras 5a y 5b los niveles hemáticos medios en representación lineal y semilogarítmica. La representación semilogarítmica cumple satisfactoriamente el principio de superposición, aunque los parámetros farmacocinéticos obtenidos con las dos formulaciones no son idénticas (Tabla II). En nuestra opinión, sin la menor sombra de duda, ambas formulaciones son equivalentes biológicas, si bien la equivalencia terapéutica debe ser definida por el clínico. Probablemente, éste sea uno de los casos más fáciles que hemos encontrado en cuanto a un dictamen de equivalencia, a pesar de alejarse de la unidad el cociente entre los valores de  $C_{max}$  medios experimentales en ambas formulaciones.

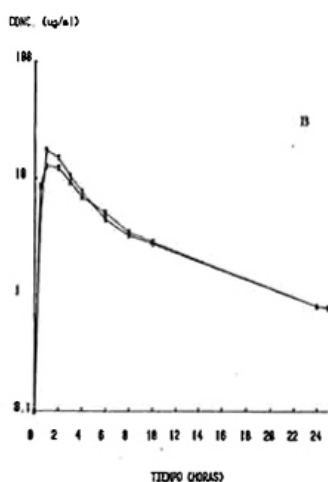


Figura 5a

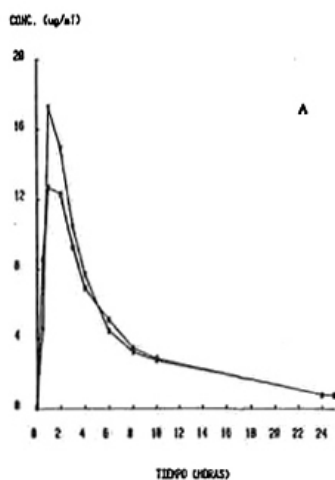


Figura 5b

TABLA I

Tiempo (horas)	Concentración Plasmática (Media $\pm$ S.E.M.)	
	Comprimido	Supositorio
0	N.D.	N.D.
0,5	4,54 $\pm$ 1,03	8,56 $\pm$ 0,64
1	17,27 $\pm$ 1,97	12,69 $\pm$ 0,90
2	14,91 $\pm$ 1,11	12,29 $\pm$ 0,71
3	10,43 $\pm$ 0,69	9,26 $\pm$ 0,92
4	7,72 $\pm$ 0,63	6,93 $\pm$ 0,51
6	4,47 $\pm$ 0,33	5,10 $\pm$ 0,42
8	3,25 $\pm$ 0,30	3,47 $\pm$ 0,31
10	2,77 $\pm$ 0,26	2,89 $\pm$ 0,30
24	0,80 $\pm$ 0,17	0,80 $\pm$ 0,15
25	0,77 $\pm$ 0,19	0,78 $\pm$ 0,16

TABLA II

## Test "t" de Student dependiente

Parámetro	Unidades	Comprimido	Supositorio	Significación Estadística
C <sub>max</sub>	$\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$	19,68 $\pm$ 1,14	13,63 $\pm$ 0,79	p < 0,01
t <sub>max</sub>	h	1,30 $\pm$ 0,15	1,60 $\pm$ 0,22	NS
ke	h <sup>-1</sup>	0,0975 $\pm$ 0,0060	0,1005 $\pm$ 0,0053	NS
t <sub>1/2</sub>	h	7,45 $\pm$ 0,64	7,10 $\pm$ 0,46	NS
ABC <sub>0-25h</sub>	$\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{ml}^{-1}$	96,14 $\pm$ 6,57	92,40 $\pm$ 6,88	NS
ABC <sub>0-∞</sub>	$\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{ml}^{-1}$	105,92 $\pm$ 10,35	101,26 $\pm$ 9,34	NS
F	%		96,3 $\pm$ 4,3	

2) En un ensayo cruzado de dos formulaciones comerciales de Triazolam (3), ambas en comprimidos y con la misma dosificación, se obtuvieron las curvas medias de nivel plasmático que se recogen en la figura 6. Los valores experimentales se ajustan satisfactoriamente a un modelo compartimental abierto, obteniéndose los parámetros que se agrupan en la Tabla III. Ambas formulaciones (A y B) se administraron a la misma hora (8 de la mañana), en ayunas y con una dieta tipo en ensayo cruzado múltiple (cada voluntario se prestó al ensayo cuatro veces, dos con cada formulación y en cada una de ellas en ayunas y con dieta tipo). No se observaron diferencias significativas imputables a administración con y sin alimentos, pero es claro que las dos formulaciones, que satisfacen la condición de

equivalentes químicos y farmacéuticos no son equivalentes biológicos. En la tabla IV se recogen los cocientes entre las medias de los parámetros farmacocinéticos más significativos.

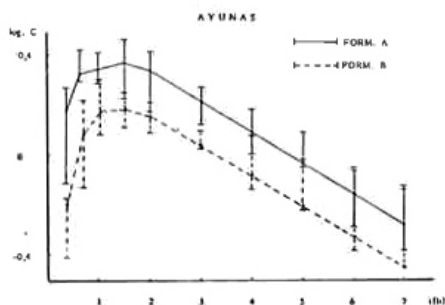


Figura 6

TABLA III

	Formulación A		Formulación B	
	Ayunas	Dieta	Ayunas	Dieta
tl (min)	6,03	3,1	9,12	10,16
A <sub>0</sub> (mcg/ml)	3,6	3,74	2,21	2,23
ABC (mcg · ml <sup>-1</sup> · h)	12,22	14,3	8,63	8,3
C <sub>max</sub> (mcg/ml)	2,43	2,45	1,61	1,42
t <sub>max</sub> (h)	1,15	0,95	1,29	1,74
k <sub>a</sub> (h <sup>-1</sup> )	2,91	1,77	1,98	1,14
K <sub>e</sub> (h <sup>-1</sup> )	0,293	0,295	0,291	0,291
t <sub>1/2</sub> (h)	2,36	2,35	2,38	2,38

TABLA IV

	Ayunas	Dieta
ABC <sub>A</sub> /ABC <sub>B</sub>	1,41	1,72
K <sub>a,A</sub> /K <sub>a,B</sub>	1,47	1,55
C <sub>maxA</sub> /C <sub>maxB</sub>	1,51	1,72



No cabe la menor duda que las formulaciones A y B no son bioequivalentes. La biodisponibilidad, tanto en extensión como en velocidad, es aproximadamente 2/3 en la formulación B que en la A. El estudio "in vitro" de la velocidad de disolución, realizado con anterioridad al ensayo biológico, mostraba tan acusada diferencia de comportamiento que nos indujo a realizar el estudio "in vivo" para consolidar nuestro dictamen (figura 7);

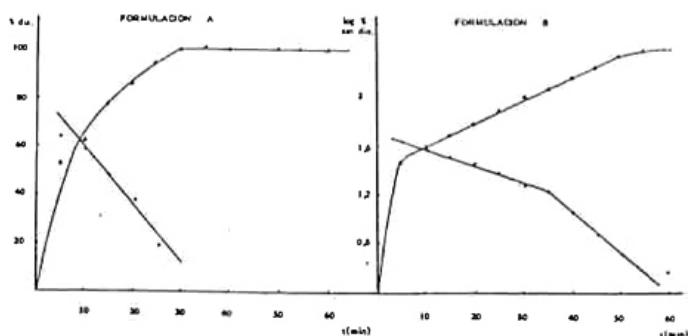


Figura 7

3) En un estudio comparativo de tres formulaciones de Ibuprofen (4) en comprimidos recubiertos, se obtuvieron las curvas de nivel hemático-tiempo que se recogen en la figura 8. La simple observación de las curvas muestra acusadas diferencias en sus trayectorias. El cálculo de parámetros de biodisponibilidad conduce a los valores de la tabla V.

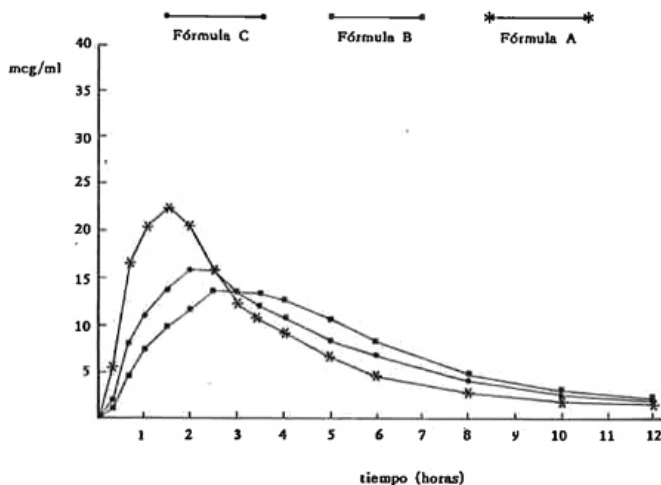


Figura 8. Niveles plasmáticos de IBUPROFEN.

TABLA V

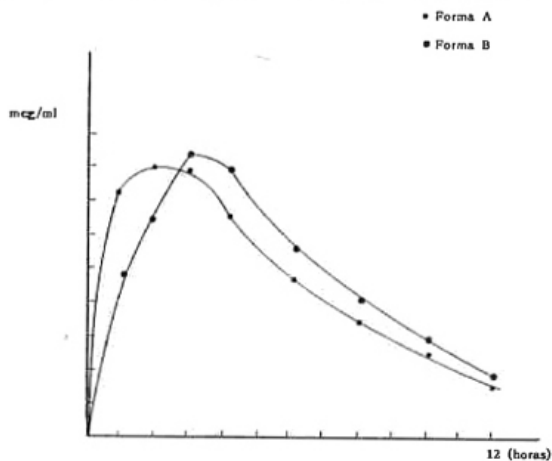
Parámetros	A (referencia)	B	C
ABC (0-12h) (mcg · h/ml)	82,21	78,12	77,41
Relación (%)	100	95,06	93,48*
I.C. 95%	—	(88,97-101,58)	(87,49-99,89)
ABC (0-∞ h) (mcg/ml)	85,05	83,50	81,10
Relación (%)	100	98,18	95,36
I.C. 95%	—	(88,74-108,62)	(89,19-105,51)
C <sub>max</sub> (mcg · h/ml)	25,05	15,76	17,73
Relación (%)	100	62,91*	70,77*+
I.C. 95%	—	(57,45 - 68,99)	(64,63-77,50)
t <sub>max</sub> (h)	1,18	2,89	2,32
Diferencias de tmax(h)	—	1,71*	1,15*
I.C. 95%	—	(1,03 - 2,40)	(0,46 - 1,83)
t <sub>1/2</sub> el (h)	2,17	2,40*	2,26

\* Diferencias significativas respecto al 100% para  $\alpha = 0,05$

+ Diferencias significativas entre B y C para  $\alpha = 0,05$  · Relación C/B = 111%

No obstante las diferencias encontradas en el valor de C<sub>max</sub>, significativas para un intervalo de confianza del 95%, las tres formulaciones se consideraron bioequivalentes, en razón de que las áreas bajo la curva nivel hemático tiempo se encuentran dentro de los límites admitidos con un intervalo de confianza del 95%. La desviación que presenta el área entre 0 y 12 horas para la formulación C, aunque significativa para el intervalo de confianza admitido, es irrelevante.

4) En el estudio realizado por Wolf-Coporda, A. y col. (5) referido a la evaluación de equivalencia de dos formulaciones de Atenolol, ambas con la misma dosis y forma farmacéutica, se obtienen las curvas de niveles hemáticos



medios de la figura 9. La simple apreciación visual de los trazados deja entrever valores muy análogos de  $C_{max}$  y ABC, pero un  $t_{max}$  más tardío en la formulación B que en la A. Estas diferencias y analogías quedan patentes y cuantificadas en la tabla VI, en la que se recogen los valores de los parámetros experimentales y calculados mediante ajuste de datos a modelo. Solamente la constante de velocidad de absorción, expresada como semi-vida de absorción, presenta diferencias notables y significativas. Es de destacar la escasa influencia que ejerce la diferencia de las constantes de absorción en los valores de  $C_{max}$ , ya que lo previsible sería menor valor de concentración máxima a menor valor de constante de velocidad de absorción. No obstante, el análisis de los parámetros de biodisponibilidad apoya un dictamen de bioequivalencia.

TABLA VI

Parámetros farmacocinéticos		Forma A	Forma B	Significación
$C_{max}$ (mcg/ml)	experimentales	0,95 + 0,37	0,91 + 0,32	NS
	calculados	0,99 + 0,38	0,96 + 0,28	NS
$t_{max}$ (h)	experimentales	2,5 + 0,75	3,2 + 0,61	NS
	calculados	1,8 + 0,47	2,7 + 0,47	NS
ABC (0-12 h)	experimentales	5,4 + 1,8	5,9 + 2,0	NS
	calculados	5,8 + 2,2	7,0 + 2,0	NS
$t_{1/2 a}$ (h)		0,80 + 0,24	0,31 + 0,25	S
$t_{1/2 e}$ (h)		3,8 + 0,81	3,80 + 0,60	NS

$C_{max}$  = concentración máxima -  $t_{max}$  = tiempo al que se alcanza la concentración máxima

ABC = área bajo la curva -  $t_{1/2 a}$  = semi-vida de absorción

$t_{1/2 e}$  = semi-vida de eliminación.

5) El último ejemplo que traemos a colación corresponde a un estudio realizado por nuestro grupo (6) en el que se sigue la excreción urinaria de tres formulaciones de ácido pipemídico, las tres en administración oral, con dosis equivalentes a 400 mg de ácido pipemídico anhidro, dos en forma de cápsulas rígidas y una como suspensión acuosa. Los valores más significativos a efectos de biodisponibilidad y bioequivalencia se recogen en la tabla VII.

La aplicación del análisis de varianza, para ensayos cruzados con una sola fuente de variación (formulaciones), a los datos de  $Xu_{12h}$ , nos muestra que

no existen diferencias en la biodisponibilidad de las formulaciones A y C, pero sí en la B. Por el contrario, al aplicar el mismo análisis, considerando dos fuentes de variación (formulaciones e individuos) se obtienen diferencias en la biodisponibilidad para las tres formulaciones.

TABLA VII

Valor de referencia	Formulaciones		
	A	B	C
% de dosis excretada en 12 horas	59,5 + 2,16	72,1 + 4,30	53,16 + 5,12
MRT	4,01 + 0,16	3,73 + 0,06	3,78 + 0,11
Form. A.-	Cápsulas de ácido pipemídico trihidrato		
Form. B.-	Suspensión acuosa de ácido pipemídico trihidrato		
Form. C.-	Cápsulas de ácido pipemídico anhidro		

No obstante, las tres formulaciones se pueden considerar como equivalentes terapéuticos, ya que con las tres se obtienen concentraciones urinarias de ácido pipemídico superiores a las mínimas inhibitorias de los microorganismos habituales en infecciones urinarias. Puesto que la pauta terapéutica es de una dosis cada 12 horas, se obtiene cobertura total durante la duración del tratamiento.

Del conjunto de ejemplos que hemos expuesto puede deducirse que el parámetro más significativo para enjuiciar la posible equivalencia entre dos formulaciones es la biodisponibilidad en extensión, pero que no se pueden dar normas de tipo general porque cada medicamento y cada circunstancia exigen el estudio crítico detallado y pormenorizado de todos los parámetros farmacocinéticos y sus implicaciones en la posible respuesta terapéutica.

## RESUMEN

Se hace una revisión de los criterios propuestos para dictaminar la bioequivalencia o bioinequivalencia biológica de equivalentes químicos y farmacéuticos, discutiendo lo problemático que resulta la aplicación de normas generales para discriminar situaciones específicas. Se aportan algunos ejemplos y se discute su interpretación.

## Bibliografía

1. Report by the bioequivalence task force on recommendations from the bioequivalence hearing conducted by the Food and Drug Administration, January 1988.
2. CADÓRNIGA CARRO, R., MOLINA, I.T. y col. (investigaciones inéditas).
3. GUTIÉRREZ SUELA, F., CADÓRNIGA CARRO, R. *Estudio de bioequivalencia entre dos formulaciones de Triazolam*. Pharmaklinik Vol. 2, N° 2, 81-88, 1988.
4. Circular del Ministerio de Sanidad de Canadá. Abril 1986.
5. WOLF-COPORDA, A., PLAVSIG, F., VRHOVAC, B. *Determination of biological equivalence of two Atenolol preparations*. Int. J. of Clin. Pharmacol. Ther. and Toxicol. Vol. 25, N° 10, 567-571, 1987.
6. CADÓRNIGA CARRO, R., NEGRO, S., MOLINA I.T. *Biodisponibilidad comparada del ácido pipemídico en tres formulaciones orales*. (En prensa).

## CRITERIOS DE VALIDEZ DE LOS ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD

*Regina Pezoa R.\**

La biodisponibilidad (BD) de un preparado farmacéutico es un concepto moderno en ciencias farmacéuticas que para ser estudiado requiere un trabajo de investigación científico riguroso (1).

Esta presentación se ha organizado tratando en primer término, de dar una visión general en relación con los principios básicos que deben considerarse para emprender una investigación en este campo, para enseguida analizar las situaciones en las cuales se recomienda realizar estos estudios y finalmente hacer una breve discusión acerca de los problemas potenciales y errores de mayor ocurrencia en este tipo de trabajos.

La *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos de Norteamérica (FDA) establece como principios básicos para emprender estos estudios (2), los siguientes:

1. No deben realizarse investigaciones que no sean estrictamente necesarias en seres humanos.

2. No deben incluirse enfermos en los estudios de BD, a menos que su médico tratante estime que ello implica un beneficio potencial para el paciente.

3. No deben realizarse estos estudios en seres humanos, si se dispone de modelos animales apropiados en los que se haya establecido una correlación con los resultados obtenidos en el hombre.

Si no existe un modelo animal apropiado, podrá llevarse a cabo un estudio de BD en adultos normales bajo condiciones estandarizadas.

A mi juicio, estos principios básicos sirven para orientar las futuras investigaciones en este campo, las que deberían propender hacia la búsqueda de modelos animales y modelos "in vitro" que, bien correlacionados con los estudios en humanos, permitan obtener conclusiones válidas.

De acuerdo a la FDA, la biodisponibilidad puede determinarse a través de cualquiera de las modalidades que se señalan a continuación, en orden decreciente respecto a su exactitud, sensibilidad y reproducibilidad:

1. Cuantificando el fármaco, su parte activa o sus metabolitos en sangre total, plasma, suero u otro fluido biológico o de excreción del organismo, en función del tiempo.

\* Depto. de Ciencias y Tecnología Farmacéuticas Universidad de Chile.

2. Midiendo el efecto farmacológico agudo, producido por el fármaco o su metabolito, en función del tiempo.

3. Realizando estudios clínicos en humanos, bien controlados, que permitan establecer la seguridad y la eficacia de los medicamentos.

4. Cualquier otra alternativa "in vivo" aprobada por el FDA.

La primera modalidad se puede aplicar a formas farmacéuticas cuyos principios activos deben acceder a la circulación sistémica para ejercer su acción. Se utiliza para preparados inyectables, para la mayoría de los preparados orales, para supositorios, para algunos fármacos administrados por inhalación y para otros administrados al organismo por aplicación local en las membranas mucosas.

La segunda modalidad se emplea cuando no se dispone de métodos apropiados para medir la concentración del principio activo o de sus metabolitos en fluidos biológicos o productos de excreción del organismo, pero sí se dispone de un método apropiado para medir el efecto farmacológico agudo.

La tercera modalidad es la menos exacta, sensible y reproducible para determinar la BD en humanos. Por esta razón la FDA estipula que ésta sólo debe emplearse en aquellos casos en que no se dispone de métodos que permitan utilizar las otras alternativas. Sin embargo, la considera apropiada para determinar la BD de formas farmacéuticas que liberan el principio activo localmente. Por ejemplo: preparados de uso tópico, para la piel, ojos, oídos y membranas mucosas; formas farmacéuticas de uso oral pero no absorbibles, como antiácidos y medios de contraste y también broncodilatadores administrados por inhalación.

Además de las tres modalidades señaladas, la FDA establece una cuarta alternativa que considera el empleo de modelos animales, en lugar del hombre, siempre que exista una clara correlación entre ambos tipos de estudio. Esta modalidad es muy útil cuando es necesario emplear un isótopo marcado del producto.

#### PRINCIPALES SITUACIONES EN LAS QUE LA FDA RECOMIENDA REALIZAR ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD

##### 1. *Productos farmacéuticos que contienen principios nuevos*

En este caso, además de cuantificar la BD de la formulación propuesta para ser comercializada, es necesario realizar el estudio para determinar las características farmacocinéticas del principio activo y para establecer la proporcionalidad de las dosis del principio activo después de la administración en dosis única y, en ciertas circunstancias, en dosis múltiples.

El material de referencia recomendado es una solución o una suspensión que contenga la misma cantidad de principio activo que la formulación

propuesta por el laboratorio productor, la que deberá administrarse por la misma vía, a menos que se necesite una vía alternativa para responder alguna interrogante específica. Por ejemplo, en el caso de un principio activo que después de su administración oral sea escasamente absorbido, podría ser necesario comparar la forma farmacéutica oral propuesta por el fabricante con el fármaco administrado en solución por vía oral e intravenosa.

## 2. *Nuevas formulaciones de principios activos ya existentes en el mercado*

Un estudio de BD que involucra un producto que es una nueva formulación, una nueva forma farmacéutica o una nueva sal o éster de un principio activo previamente aprobado por el FDA para su comercialización, además tiene como objetivo definir los parámetros farmacocinéticos de la nueva fórmula, sal o éster que permitan establecer las recomendaciones de dosificación.

El material de referencia debe provenir de un lote de producción de un producto farmacéutico, que conteniendo el mismo principio activo, ha sido previamente aprobado para ser comercializado.

## 3. *Formulaciones de liberación controlada*

El propósito de un estudio de BD que involucre a un producto para el que se requiere liberación controlada es determinar:

- a) Si el producto efectivamente cumple con los requerimientos de liberación controlada estipulados para él.
- b) Si el perfil de BD establecido para el producto no admite la posibilidad de que se produzca una liberación abrupta (dumping).
- c) Si el comportamiento del producto en el estado estacionario es equivalente al comportamiento del producto del mercado de liberación no controlada o controlada, que contiene el mismo principio activo y que ha sido aprobado previamente para ser introducido al mercado.
- d) Si la formulación del producto proporciona un comportamiento farmacocinético uniforme entre las formas farmacéuticas individuales.

Los materiales de referencia recomendados en este caso son:

- a) Una solución o suspensión del principio activo.
- b) Un producto de liberación no controlada del mercado que contenga el mismo principio activo o entidad terapéutica y que se administre de acuerdo a las recomendaciones de dosificación estipuladas para él.
- c) Un producto de liberación controlada del mercado que contenga el mismo principio activo o entidad terapéutica y que se administre de acuerdo al régimen de dosificación recomendado para él.
- d) Otro material de referencia científicamente adecuado.

En el año 1986 apareció un interesante artículo relacionado con los principales problemas y controversias relacionados con los productos de liberación controlada (3) documento recomendable de considerar cuando



se quiere emprender un estudio de BD que involucre preparados de este tipo.

#### 4. *Productos que contienen dos o más fármacos*

En este caso, el propósito del estudio es determinar si la BD de cada principio activo en combinación, es equivalente a la BD de cada principio activo administrado concomitantemente en dos formas farmacéuticas separadas.

Los materiales de referencia a emplear deben ser dos o más productos del mercado, que contengan cada uno de los principios activos.

La FDA acepta estudios de biodisponibilidad que —involucrando a un producto que contenga más de un principio activo— cuantifique la velocidad y la cuantía de la BD de uno solo de los fármacos. Ello siempre y cuando se conozca la farmacocinética y las interacciones de los principios activos entre sí, y que la actividad terapéutica de la combinación resida en uno solo de los fármacos activos. Por ejemplo, ampicilina y un producto con una combinación ampicilina-probenecid.

A continuación se analizan algunas de las dificultades y fuentes de error más comunes en este tipo de investigación.

##### *Equipo de trabajo*

Generalmente los datos farmacocinéticos en estos estudios se obtienen durante ensayos clínicos en los que participan varios especialistas de diversos campos que circunstancialmente trabajan juntos. Un médico observa antes a los voluntarios, una enfermera toma las muestras de sangre, un químico farmacéutico realiza los análisis y un matemático hace la evaluación de los datos cinéticos. Este trabajo en conjunto de expertos altamente especializados posee ventajas y desventajas. Se corre el peligro que durante la fase de planificación, cada especialista visualice el problema desde su particular punto de vista, no considerando las necesidades y problemas del resto del equipo de trabajo y el objetivo general del estudio. Es fácil que se produzcan diferencias entre tratamientos matemáticos complicados y procedimientos experimentales inadecuados. Estas dificultades se pueden evitar si todos los expertos tienen un conocimiento cabal de los requerimientos de sus otros colegas de equipo y de esta forma asegurar que el protocolo de trabajo permita dar respuesta a todas las interrogantes particulares y generales que se planteen como objetivos del estudio.

##### • *Calidad de los preparados farmacéuticos*

Resulta evidente que en un trabajo de este tipo debe estipularse la calidad biofarmacéutica de los productos farmacéuticos empleados. Sin embargo, esta información casi nunca se incluye.

Los ejemplos siguientes muestran que hay muchos criterios de calidad galénica que son de gran importancia, pero que a menudo son descuidados

por los clínicos que emprenden un estudio de BD. Por ejemplo, el contenido promedio de principio activo para preparaciones que contienen hidroclorotiazida debe estar dentro de  $\pm 7\%$  de la cantidad declarada, de acuerdo a la USP XXI (4). Pero, en una investigación referente a la calidad de tales productos, se encontró que una de las marcas registradas tenía un promedio de principio activo de 79% de lo declarado, es decir, 7,9 mg en lugar de 10 mg (5).

Los mismos autores encontraron variaciones en la uniformidad de contenido de uno de los productos desde 32,2 - 115,3%, atribuibles a variaciones reales en el contenido del fármaco y no solamente a problemas de degradación. Resulta obvio que si esto no se tiene en consideración se podrán obtener conclusiones erróneas en los estudios de BD.

Otro criterio de calidad biofarmacéutica de fundamental importancia es la velocidad de disolución del principio activo desde la forma farmacéutica.

La Farmacopea norteamericana especifica que el tiempo requerido para que se disuelva el 60% del principio activo en preparados de Hidroclorotiazida no debe exceder los 30 minutos (4). En el mismo trabajo antes señalado (5) se encontró que dos marcas registradas cumplían con este requisito, pero mostraron perfiles de cinética de disolución diferentes (figura 1).

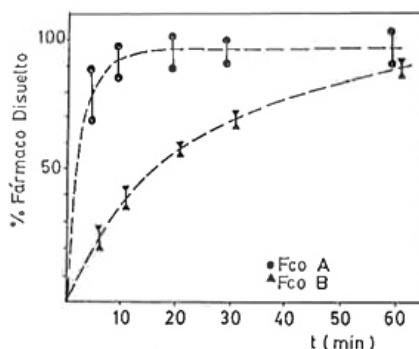


Figura 1. Perfiles de disolución de dos formulaciones que contienen Hidroclorotiazida. (Adaptado de ref. 5).

De acuerdo a estos resultados será muy probable que estos productos muestren curvas de concentración plasmáticas también diferentes. Éste es un hecho que debe considerarse con el objeto de elegir tiempos apropiados para la recolección de las muestras biológicas. Esta situación también se pone de manifiesto en la figura 2, en donde se muestran los perfiles de disolución obtenidos a partir de diferentes preparados de Fenitoína del mercado farmacéutico chileno (6). Se observan grandes diferencias en las

cinéticas de disolución de los distintos preparados. Entonces, si se quiere realizar un estudio de BD, probablemente será necesario establecer tiempos de recolección de muestras de sangre diferentes para cada producto, con el objeto de describir adecuadamente los perfiles de concentración plasmática versus tiempo.

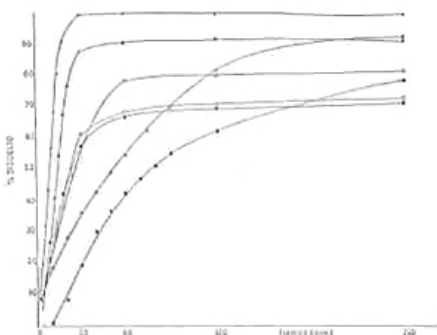


Figura 2. Perfiles de disolución promedio de fenitoína para los siete productos en estudio. (A = •, B = Δ, C = Δ, D = X, E = 0, F = G = □)  
Cada punto representa el promedio de seis determinaciones.

Un concepto de calidad que en los últimos años ha cobrado importancia es la estabilidad biofarmacéutica de los productos, que implica no sólo la estabilidad química sino también la estabilidad física y fisicoquímica de los productos durante su período de eficacia. Cambios en la estabilidad física, pueden producir cambios en la cinética de disolución de los principios activos contenidos en las formas farmacéuticas (7, 8, 9), pudiendo alterar sus patrones de absorción "in vivo" y por ende su BD.

En resumen, los productos que van a ser sometidos a un estudio de BD deben ser caracterizados "in vitro" en forma acuciosa, con el objeto de establecer un protocolo adecuado para los estudios "in vivo".

#### • *Sujetos*

Es muy importante administrar los preparados a la misma población de voluntarios. Este hecho queda claramente en evidencia a partir de los perfiles contenidos en la figura 3 (10) que corresponden a los niveles de concentración sérica en el tiempo obtenidos con comprimidos de penicilina de un mismo lote de fabricación, administrados a dos grupos diferentes de voluntarios. El estudio 1 se realizó con la colaboración de empleados de un hospital y en el estudio 2 participaron como voluntarios un grupo de presidiarios. Es posible visualizar que se produce aproximadamente un 25%

de diferencia en las concentraciones plasmáticas máximas y en las áreas bajo la curva, atribuible a los individuos.

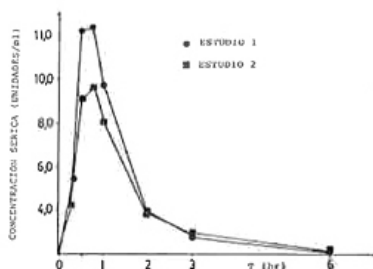


Figura 3. Perfiles de concentración sérica promedio de Penicilina obtenidos después de la administración de una dosis de 500 mg, provenientes de un mismo lote de fabricación, a dos grupos de sujetos. (Adaptada de ref. 10)

Otro factor importantísimo es el régimen alimenticio de los sujetos durante la experiencia. Como regla general se requiere que estén en ayunas desde la noche anterior, ingiriendo el medicamento en la mañana seguido de una dieta estandarizada.

En la literatura hay numerosos trabajos que señalan, por ejemplo, que los alimentos y también los volúmenes de líquidos pueden provocar cambios dramáticos en la absorción de algunos fármacos. Uno de los casos más estudiados en los últimos años es el de la teofilina, fármaco para el que se ha podido establecer que tanto los alimentos como el volumen de líquido ingerido afectan sustancialmente los niveles plasmáticos del fármaco en la sangre (11, 12, 13), especialmente cuando se trata de preparados de liberación controlada o con recubrimiento entérico (13, 14, 15).

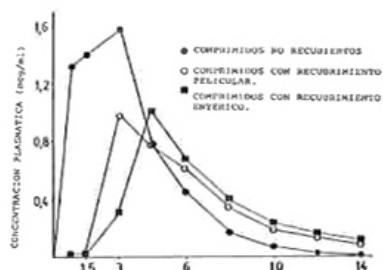


Figura 4. Perfiles de concentración plasmática versus tiempo de un antibiótico administrado en dosis iguales en tres formas farmacéuticas distintas, dosis = 2 comprimidos de 250 mg. Ayuno: toda la noche anterior. (Adaptada de ref. 10).

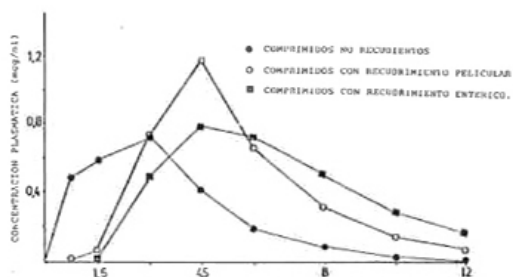


Figura 5. Perfiles de concentración plasmática versus tiempo de un antibiótico administrado en dosis iguales pero en tres formas farmacéuticas diferentes. Dosis: 2 comprimidos de 250 mg. Ayuno: 2 horas antes de la administración de los preparados.

(Adaptada de ref. 10)

Estrechamente vinculado con este factor hay que considerar la modalidad de la administración de los preparados farmacéuticos (10). La figura 4 muestra el resultado de un estudio realizado según un diseño cruzado triple, en que se administró un antibiótico lábil en medio de ácido en forma de:

- comprimidos no recubiertos
- comprimidos con recubrimiento pelicular
- comprimidos con recubrimiento entérico

En una primera fase del estudio, los sujetos estuvieron en ayunas 12 horas en la noche anterior a la experiencia y 2 horas después de la administración del medicamento.

El resultado del estudio sugiere que el comprimido no recubierto es superior a los otros preparados en términos de los niveles plasmáticos alcanzados en el tiempo. Los resultados también sugieren que ni el recubrimiento pelicular ni el recubrimiento entérico serían adecuados para un óptimo comportamiento de la forma farmacéutica "in vivo". La figura 5 muestra los resultados con los mismos comprimidos cuando las condiciones del estudio se cambiaron a sólo 2 horas de ayuno pre-administración y 2 horas de ayuno post-administración. En este caso, los niveles sanguíneos de los comprimidos no recubiertos fueron marcadamente menores, mientras que las dos formas recubiertas presentaron niveles mayores y con muy poca diferencia entre ambas. A partir de este segundo estudio, se puede concluir que el recubrimiento pelicular parece impartir el mismo grado de estabilidad frente al medio ácido que el recubrimiento entérico. Esto podría ser aceptable si se requiriera una sola dosis del antibiótico. Sin embargo, la figura 6 muestra el resultado de un estudio de dosis múltiple, en el cual tanto los comprimidos con recubrimiento entérico como con recubrimiento

pelicular se administraron cuatro veces al día inmediatamente después de las comidas. Los resultados muestran que el recubrimiento pelicular no es capaz de impartir el mismo grado de protección al medio ácido que el recubrimiento entérico, cuando los comprimidos se administran inmediatamente después de los alimentos, situación más próxima a la realidad de ingesta de estos productos por parte de los pacientes.



Figura 6. Curvas de concentración plasmática versus tiempo de un antibiótico ácido lábil administrado en dos formas farmacéuticas diferentes. (Adaptada de ref. 10)

Otro factor muy importante que a menudo se descuida es la posición del cuerpo durante las experiencias; generalmente los voluntarios permanecen sentados y en ocasiones tendidos. Se sabe que el hecho de permanecer en cama produce un aumento en el volumen y el flujo sanguíneo hacia los riñones y el hígado. Se produce una disminución simultánea en el plasma sanguíneo y el espacio extracelular por lo que el hematocrito aumenta. Ya que estos parámetros pueden influenciar la absorción y distribución de los medicamentos, la posición del cuerpo durante estos estudios es de fundamental importancia.

Un factor que también es necesario considerar es la incidencia del stress de los sujetos en la biodisponibilidad de los medicamentos, debido a la influencia que puede provocar en factores fisiológicos como la motilidad gastrointestinal, el vaciamiento gástrico, la secreción de ácidos y otros (16, 17, 18).

En la figura 7 se muestran los perfiles de concentración plasmática de Indometacina versus tiempo, obtenidos con voluntarios sometidos durante dos horas a condiciones de stress mental y con voluntarios en condiciones normales (19).

Es evidente que la absorción de indometacina se retarda bajo las condiciones de stress y que el déficit en la absorción se compensa rápidamente cuando cesa la condición de stress. Este hecho debe considerarse en la

elección de los sujetos que participarán en los estudios de BD, evaluando previamente, además de los factores usuales como sexo, edad, peso, hábitos (fumadores, bebedores), su grado de stress y su grado de experiencia como voluntarios en estudios de esta naturaleza.

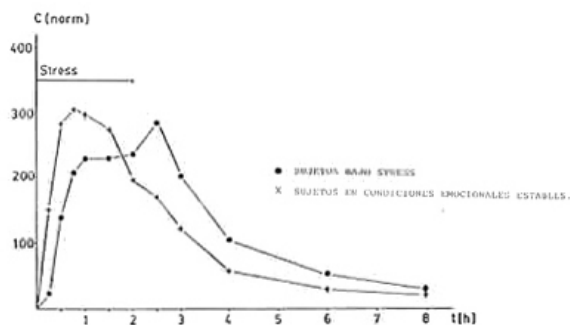


Figura 7. Influencia del stress sobre la absorción gastrointestinal de indometacina. (Adaptada de ref. 19).

### Muestras

Con el objeto de establecer un esquema racional de toma de las muestras, se recomienda realizar un estudio preliminar con unos pocos voluntarios tomando el número máximo de muestras para definir lo más completamente posible el perfil de concentración plasmática y evitar de este modo adoptar un esquema cuyos tiempos sean totalmente inapropiados para los objetivos del estudio. Hay que recordar que en esta fase preliminar se deben incluir todos los productos en estudio y tomar en consideración los resultados de la caracterización "in vitro" de cada uno de los preparados.

Otro aspecto de importancia es la elección del recipiente en el que se almacenarán las muestras biológicas. Se ha descrito ampliamente en la literatura la adsorción de algunos fármacos y sus metabolitos en la superficie del vidrio, del plástico y de otros materiales empleados en los envases, dando resultados experimentales erróneos. Desafortunadamente, en casi ningún trabajo se comprueba si la sustancia a ser analizada está sujeta a este fenómeno y cuál es el tipo de recipiente que debe emplearse para coleccionar y almacenar las muestras biológicas. En un trabajo se informa que durante las mediciones de propranolol sérico, sustancias desconocidas desde los tapones de los tubos, empleados para almacenar las muestras, afectaron la distribución de los fármacos dentro de la sangre, provocando un incremento en el contenido de propranolol de los eritrocitos. Por lo tanto, los niveles séricos de propranolol obtenidos fueron erróneamente bajos (20).

Muy frecuentemente se habla de la posibilidad que los fármacos y los metabolitos sufran degradación química durante el almacenamiento. Pero

casi nunca se encuentra información en los trabajos respecto al tiempo que se mantienen almacenadas las muestras y bajo qué condiciones. Estos datos son de crucial importancia en la planificación de un experimento, por ejemplo en la decisión de cuándo deben ser analizadas las muestras, o dicho en otras palabras, cuál es el tiempo máximo que pueden almacenarse las muestras sin que sufran alteración. Un trabajo interesante en este sentido es el de Berti y Maccari (21) quienes investigaron la degradación de varios antibióticos en plasma de ratas que fue almacenado a  $-20^{\circ}\text{C}$  por 8 semanas. Los autores demostraron que la oxitetraciclina era estable por 8 semanas, mientras que la cefalexina, la estreptomycinina y la eritromicina no pueden ser almacenadas durante más de 2 semanas. La demeclociclina sólo fue estable por 4 días, la ampicilina y oxaciclina por 2 días. La penicilina G, la cefaloridina, la rolitetraciclina y la tetraciclina fueron todas inestables y no pudieron ser almacenadas bajo estas condiciones.

Es preciso entonces tener presente que aun ligeras alteraciones en las condiciones de almacenamiento pueden producir cambios en la estabilidad de los fármacos, provocando incluso alteraciones en las formas isoméricas de algunos medicamentos, que eventualmente se pueden traducir en modificaciones en la BD.

#### • *Metodología Analítica*

Dependiendo del fármaco en estudio se puede emplear más de un método analítico. Por ejemplo, algunos esteroides pueden ser determinados por radioinmunoensayo, por unión competitiva a proteínas, por cromatografía gaseosa o indirectamente por el ensayo 17-hidroxicorticosteroide. La figura 8 muestra los perfiles de concentración plasmática versus tiempo obtenidos a partir de comprimidos de un esteroide usando un método de unión competitiva a proteínas y uno de inmunoensayo (6). Obviamente, podría sacarse una conclusión tremendamente errónea si un producto se cuantificara por un método y el otro producto por el segundo método. Aún más, en el caso de que se emplee la misma metodología analítica, en estudios diferentes, existen numerosas modificaciones que se realizan a la técnica para adaptarla a la realidad de cada laboratorio de investigación, lo que hace igualmente azarosa la comparación.

Tomando en consideración la información de literatura respecto a la metodología analítica y basándose en las indicaciones entregadas por T.D. Arias (22), se puede señalar que en un estudio de BD:

- Se debe demostrar en el propio laboratorio que el método analítico empleado tiene la sensibilidad, reproducibilidad, linealidad y especificidad requerida. El laboratorio debe demostrar estas características, aunque se trate de un método documentado en la literatura científica.

- Se debe confirmar la validez del método.

- Se debe incluir toda la información respecto al fluido muestreado, sangre y suero y plasma, etc., y cuando sea necesario incluir información de



importancia para medicamentos que se unen a proteínas plasmáticas o a los eritrocitos.

– Se deben realizar estudios para demostrar que no existen interferencias en la cuantificación del medicamento debido a sustancias presentes en la comida o bebida. Ej. clásico: dimetil xantinas en la determinación de Teofilina.

– Se deben establecer condiciones apropiadas para el almacenamiento de las muestras, determinando claramente por cuánto tiempo son estables, en qué condiciones ambientales ( $T^\circ$ ) e identificando claramente el tipo y material de envase empleados.

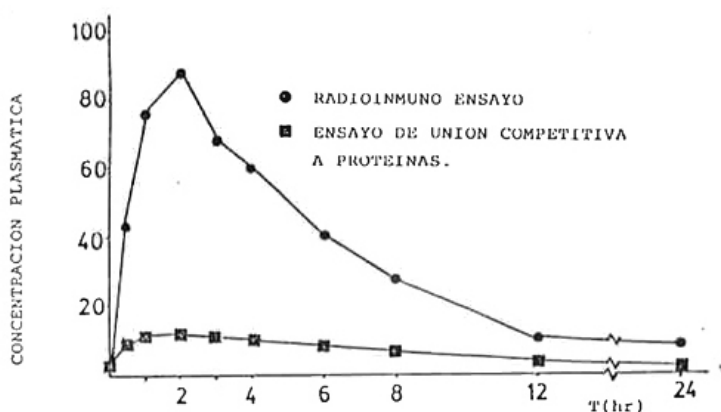


Figura 8. Curvas de concentración plasmática promedio para un esteroide administrado en dosis única a 24 adultos normales (Adaptada de ref. 10)

### Test Estadístico

La estadística es una herramienta fundamental para establecer un diseño experimental adecuado y realizar una evaluación consistente de los resultados obtenidos en los estudios de biodisponibilidad (19, 20). Sin embargo, este punto de fundamental importancia es descuidado a veces, pudiendo encontrarse en la literatura algunos trabajos que emplean la prueba de "T" pareada para evaluar datos obtenidos a partir de un diseño cruzado.

### REFLEXIONES GENERALES

Para los expertos, muchas de las observaciones hechas en esta intervención parecerán como evidentes. Sin embargo, se gasta una gran cantidad de tiempo y dinero en los estudios de biodisponibilidad, debido a que se presta una atención aún insuficiente a estos puntos. La situación puede mejorarse

enormemente si se sigue un procedimiento estándar (Check list) que nos dé la seguridad de que se han tomado en cuenta todas las consideraciones necesarias para que cualquier problema que se presente pueda ser resuelto rápida y eficazmente.

### Bibliografía

1. AIACHE, J.-M., J. PH. DEVISSAGUET; GUYOT-HERMANN *Biofarmacia*, Editorial el Manual Moderno. México (1983).
2. Code of Federal Regulations. Part. 320. *Bioavailability and Bioequivalence Requirements*, Published by the office of Federal Register National Archives and Records Administration. Washington 140-158 (1989).
3. SKELLY, J.P. *Pharmacy International* (280-286) Nov. (1986).
4. The United States Pharmacopeia. Twentieth Revision. Pág. 378-379.
5. STEINBACH, D. and MOLLER, H. *Pharmaz. Z.* 123, 271-277 (1978).
6. PEZOA, R., CONCHA, A.M., OLBERTZ, K., GAL, M.N. and ARANCIBIA, A. (Resultados en trámite de publicación).
7. BARRET, D. and FELL, J.T. *J. Pharm. Sci.* 64, 335 (1975).
8. LORDI, N. and SHROMAN, P. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 10 (5), 729 (1984).
9. JAYASWAL, S.P. and SRIVASTAVA, H.S. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 13 (3), 529-546 (1987).
10. DITTERT, L.W. and DI SANTO, R. *J. Am. Pharm. Assoc.* NS 13 (8): 421 (1973).
11. WELLING, P.G. *J. Pharmacokin. Biopharm.* 5, 291 (1977).
12. TOOTHAKER, R.D. and WELLING, P.G. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 20, 173 (1980).
13. BOGENTOFT, C., CARLSSON, I., EKENVED, G. and MAGNUSSON, A. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 14, 351 (1978).
14. WILLIS, J.W., KENDALL, M.J. and JACK, D.B. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 19, 33 (1981).
15. OSMAN, M.A., PATEL, R.B., IRWIN, D.S. and WELLING, P.G. *Biopharmaceutics and Drug Disposition* 4, 63-72 (1983).
16. MAYERSOHN, M. *Can. Pharm. J.* 10, 165 - 169 (1971).
17. VOLANS, G.N. *Clin. Pharmacokin* 3, 313-318 (1978).
18. WAGNER, J.G. *Effect of normal and pathologic physiology on pharmacokinetics*, p. 352-394 In: *Fundamental of clinical pharmacology*. Drug Intelligence Publications Inc. Illinois (1975).
19. LEOPOLD, G., BUROW, H.M. BREISTADT and NOWARR, H. *Modification of the Bioavailability of drugs by External Factors*. Pág. 125-132. In: *Pharmacokinetics*. Edited by Gladtko E. and Heiman G. New York (1980).
20. COTHAM, R.H. and SHAND, D. *Clin. Pharmacol. Therap.* 18, 535-538 (1975).
21. BERTI, M.A. and MACCARI, M. *Antimicrobiol. Agents Chemotherap.* 8, 633-637 (1975).
22. ARIAS, D.T. *Guía resumida para evaluar estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia en el Curso: Valoraciones biofarmacéuticas. "Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia"*. OPS/OMS Panamá (1984).
23. METZLER, C. *Biometrics*, 30, 309 (1974).
24. ABDOU, H.M. *General Issues to be considered in conducting Bioavailability Studies*. Pág. 415-416 In: *Dissolution Bioavailability and Bioequivalence*. Mack Printing Company, Easton, Pennsylvania (1989).

