

# BIODISPONIBILIDAD *de* MEDICAMENTOS

SIMPOSIO INTERNACIONAL II  
y  
Coloquio sobre relación Universidad  
e Industria

*Aquiles Arancibia, María Nella Gai  
y Fernando Mella*

*EDITORES*



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

## BIODISPONIBILIDAD DE MEDICAMENTOS



© UNIVERSIDAD DE CHILE, 1993  
Inscripción N° 86.163  
Derechos exclusivos reservados para todos los países

Se terminó de imprimir esta 1ª edición  
en los Talleres Gráficos de Editorial Universitaria, S.A.  
San Francisco 454, Santiago de Chile  
en el mes de abril de 1993

IMPRESO EN CHILE / PRINTED IN CHILE

**BIODISPONIBILIDAD** S15.7  
*de* **MEDICAMENTOS** S612  
1993  
C.3

SIMPOSIO INTERNACIONAL II  
y  
Coloquio sobre relación Universidad  
e Industria

*Aquiles Arancibia*  
*María Nella Gai*  
*Fernando Mella*  
EDITORES

UNIVERSIDAD DE CHILE  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS  
Y FARMACÉUTICAS  
BIBLIOTECA

R.-14841



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



UNIVERSIDAD DE CHILE  
**150**  
AÑOS

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.

SmithKline Beecham de Chile

Laboratorio STIEFEL de Chile

Laboratorio TECNOFARMA

Laboratorio VALMA

## AUTORES

- Acuña, Patricia. Escuela de Química y Farmacia, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile.
- Aiache, Jean Marc. Facultad de Farmacia, Universidad de Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, Francia.
- Aiache, Simone. Facultad de Farmacia, Universidad de Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, Francia.
- Arancibia, Aquiles. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile, Santiago, Chile.
- Aránguiz, Teobaldo. Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción, Concepción, Chile.
- Beyssac, Eric. Facultad de Farmacia, Universidad de Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, Francia.
- Cadónniga, Rafael. Facultad de Farmacia, Universidad Complutense, Madrid, España.
- Chávez, Jorge. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile, Santiago, Chile.
- Davis, Stanley. Escuela de Farmacia, Universidad de Nottingham, Nottingham, Gran Bretaña.
- Domínguez Gil, Alfonso. Facultad de Farmacia, Universidad de Salamanca, Salamanca, España.
- Espinoza, Emilia. Hospital José Joaquín Aguirre, Universidad de Chile, Santiago, Chile.
- Gai, María Nella. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile, Santiago, Chile.
- Illum, Lisbeth. Escuela de Farmacia, Universidad de Nottingham, Nottingham, Gran Bretaña.
- Navarro, Juan. IADET, Santiago, Chile.
- Pezoa, Regina. Facultad de Química, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.
- Ritschel, Wolfgang. Escuela de Farmacia, Universidad de Cincinnati, Cincinnati, USA.
- Sandoval, Carmen. Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción, Concepción, Chile.
- Shah, Vinod. Food and Drug Administration, Washington, USA.



- Skelly, Jerome. Food and Drug Administration, Washington, USA.
- Steffens, Klaus. Institut für Pharmazeutische Technologie, Technische Universität Carolo-Wilhelmina zu Braunschweig, Braunschweig, Alemania.
- Thielemann, Ana María. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

# ÍNDICE

## I. BIODISPONIBILIDAD DE MEDICAMENTOS. ASPECTOS GENERALES

La Investigación en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas <i>Aquiles Arancibia</i> . . . . .	15
Biodisponibilidad de Medicamentos. Conceptos y proyecciones <i>Aquiles Arancibia</i> . . . . .	21
La orientación de medicamentos a sitios específicos de liberación del tracto gastrointestinal <i>Jean Marc Aiache, Eric Beysac y Wolfgang Ritschel</i> . . . . .	39
Disease and bioavailability: pathological conditions likely to influence extent and/or rate of absorption <i>Wolfgang Ritschel</i> . . . . .	57
O/w emulsions as carrier system for micronized drug particles <i>Klaus J. Steffens</i> . . . . .	73
Biodisponibilidad de medicamentos con metabolitos activos <i>Alfonso Domínguez-Gil Hurlé</i> . . . . .	91
Profármacos: Conceptos, objetivos y fundamento teórico <i>Rafael Cadórniga</i> . . . . .	107
Analytical methods validation for bioavailability/bioequivalence studies <i>Vinod P. Shah y Jerome P. Skelly y col.</i> . . . . .	145

## II. ENSEÑANZA DE LA BIOFARMACIA Y FARMACOCINÉTICA

Biofarmacia y Farmacocinética y su importancia en el desarrollo profesional farmacéutico <i>Aquiles Arancibia</i> . . . . .	157
--	-----

Currículum y la enseñanza de la biofarmacia y farmacocinética <i>Carmen Sandoval</i> . . . . .	165
Formación del Químico-Farmacéutico en biofarmacia y farmacocinética en la Universidad de Valparaíso <i>Patricia Acuña</i> . . . . .	171
Enseñanza de la biofarmacia y farmacocinética en la Universidad de Concepción <i>Teobaldo Aránguiz</i> . . . . .	175
La biofarmacia y la farmacocinética dentro del contexto de investigación y educación en la Pontificia Universidad Católica de Chile <i>Regina Pezoa</i> . . . . .	181
III. NUEVAS FORMAS DE ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS AL ORGANISMO	
Bioavailability/bioequivalence of modified release drug delivery systems: which pharmacokinetic parameter to determine, single or multiple dose studies, pretests, conditions and other aspects <i>Wolfgang Ritschel</i> . . . . .	191
La administración de medicamentos por vía pulmonar: Los aerosoles <i>J.M. Aiache y S. Aiache</i> . . . . .	203
IV. MODULACIÓN DE LA SOLUBILIDAD Y VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN	
Técnicas analíticas de caracterización de complejos y dispersiones sólidas <i>Juan Navarro</i> . . . . .	215
V. LA BIODISPONIBILIDAD Y SU IMPORTANCIA EN EL BUEN USO DE LOS MEDICAMENTOS	
Los alimentos como factor de modificación de la absorción de medicamentos <i>María Nella Gai</i> . . . . .	227
Variaciones circadianas y su importancia en el efecto de los medicamentos <i>Ana María Thielemann</i> . . . . .	233

Biodisponibilidad de medicamentos y consumo de alcohol <i>Jorge Chávez</i> . . . . .	237
Biodisponibilidad y uso racional de medicamentos en el medio hospitalario <i>Emilia Espinoza</i> . . . . .	243
COLOQUIO SOBRE RELACIONES UNIVERSIDAD E INDUSTRIA	247

## PRÓLOGO

La integración de los aspectos físicos y fisicoquímicos de los fármacos y de las formas farmacéuticas con los fenómenos biológicos asociados a la administración de ellos al organismo, ha dado origen a enfoques de gran importancia en el campo de las ciencias biomédicas. Éstos constituyen la base de la disciplina que denominamos biofarmacia, cuyo objeto último es el de utilizar todo este conocimiento para optimizar la acción de los medicamentos en sus aplicaciones clínicas. Por su parte, la farmacocinética, que estudia la cinética de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción ha permitido conocer cabalmente el destino de los medicamentos en el cuerpo y de los factores que lo influyen.

Estas disciplinas han sido de gran importancia en los extraordinarios avances experimentados por las ciencias farmacéuticas en los últimos años. En el área clínica proporcionan las bases para comprender la acción de los medicamentos, establecer regímenes de dosificación, efectuar la monitorización y conocer los factores de variabilidad.

En lo que se refiere a los productos farmacéuticos, han permitido la optimización de las formas farmacéuticas convencionales, el desarrollo de nuevos sistemas terapéuticos, la exploración de nuevas vías de administración y la orientación de fármacos al tejido blanco.

El Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéuticas de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas de la Universidad de Chile, teniendo en consideración los grandes progresos que se han producido en esta disciplina, estimó oportuno convocar al Segundo Simposio sobre Biodisponibilidad de Medicamentos, con el objeto de analizar estos avances y difundirlos en el ambiente profesional biomédico latinoamericano, conservando el esquema de actividades desarrollado en el primero.

La presencia de destacadas personalidades académicas del campo de las ciencias farmacéuticas provenientes de Alemania, España, Estados Unidos, Francia, Inglaterra y de países latinoamericanos dio extraordinario realce a esta reunión científico-profesional permitiendo, al mismo tiempo, llevar a cabo un Coloquio sobre Relaciones Universidad-Industria en el que participaron los profesores invitados al Simposio y ejecutivos de la industria farmacéutica.

Nos ha parecido de interés publicar en esta obra los principales trabajos presentados en estas reuniones, convencidos que pueden constituir un aporte a la bibliografía especializada sobre estos temas.

Dejamos constancia de nuestros agradecimientos a las empresas que han hecho posible esta publicación.



<sup>1</sup>  
**BIODISPONIBILIDAD DE MEDICAMENTOS  
ASPECTOS GENERALES**

# LA INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICAS\*

*Aquiles Arancibia*

Inauguramos esta tarde el Segundo Simposio Internacional Biodisponibilidad de Medicamentos casi exactamente tres años después de haber realizado el primero en 1988. El grupo de trabajo del Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéuticas de la Universidad de Chile que tuvo a su cargo la organización del anterior, ha considerado que el desarrollo en el ámbito de las ciencias farmacéuticas —particularmente en farmacocinética, biofarmacia y en tecnología farmacéutica— hacía necesario efectuar una revisión de los conceptos y una actualización de los conocimientos de estas importantes materias para analizar los progresos y avances en sus aspectos científicos y tecnológicos. Los objetivos que nos hemos propuesto en esta reunión los hemos puntualizado en los siguientes:

- Efectuar una revisión, a un alto nivel, de los principales aspectos vinculados con el desarrollo moderno de las ciencias farmacéuticas.
- Exponer los más recientes logros científicos y técnicos sobre la materia.
- Difundir los conceptos de biodisponibilidad y bioequivalencia en el ámbito de los profesionales del área farmacéutica y biomédica.
- Analizar las implicancias y proyecciones de estos conceptos en los aspectos de diseño de productos, fabricación, control de calidad y aplicación clínica de los medicamentos.
- Proporcionar antecedentes científicos y técnicos de utilidad para la toma de decisiones sobre reglamentación en estas materias.
- Discutir las proyecciones en el ámbito científico, tecnológico y clínico de los preparados de liberación modificada.
- Dar la oportunidad a profesionales e investigadores para presentar, en un ambiente de alto nivel científico, los resultados de sus trabajos de investigación que estén vinculados con el tema.
- Procurar un beneficioso intercambio de experiencias sobre aspectos modernos de las ciencias farmacéuticas, especialmente, en lo relativo a las disciplinas farmacocinéticas y biofarmacéuticas.
- Aproximar las profesiones de la salud a los conceptos modernos de las ciencias farmacéuticas y biomédicas procurando con ello mejorar el nivel del ejercicio profesional en beneficio de los pacientes y usuarios.

\*Discurso pronunciado en la ceremonia inaugural.

- Desarrollar y fortalecer los vínculos de amistad y hermandad entre los profesionales de Latinoamérica.

Esperamos dar cumplimiento cabal a estos propósitos en estos días en que se desarrollará este evento.

Nos ha correspondido vivir en una época extraordinariamente rica en acontecimientos de todo orden. Se ha dicho que en este siglo pueden distinguirse cuatro períodos históricos, en circunstancias que en el pasado éstos duraban centenares de años. Nuestro mundo se aproxima a pasos agigantados al año 2000, punto que tradicionalmente se ha identificado con el futuro. Los años 80 y los 90 nos han mostrado acontecimientos sociales sorprendentes en diversos lugares del planeta. En el plano político, el mundo ya no aparece dividido en dos bloques que se arman en previsión de un enfrentamiento bélico "Hoy el enemigo es la incertidumbre" declaró hace algunos días el presidente Bush de los Estados Unidos de Norteamérica al clausurar la conferencia de la OTAN: Es probable —se ha afirmado— que los próximos años enfrentemos tiempos de grandes promesas, que en lo económico se traduzcan en prosperidad y, en general, nos traigan la paz tan anhelada. Éstas podrían ser las buenas nuevas de la década de los noventa al expirar el siglo. Subsisten, sin embargo, amenazas que ensombrecen estas proyecciones optimistas. De allí la incertidumbre. Por cierto que el mundo científico no es ajeno ni se encuentra separado de estos fenómenos sociales, culturales y políticos. La génesis del conocimiento está adquiriendo cada vez mayor velocidad. En las Megatendencias —publicadas hace ya cinco años—, John Naisbitt afirma que:

- "Entre 6.000 y 7.000 artículos científicos se escriben diariamente.
- "La información científica y técnica aumenta ahora 13 por ciento al año, lo que quiere decir que se duplica cada 5,5 años.
- Pero su ritmo de crecimiento saltará al 40 por ciento por año debido a los nuevos y más poderosos sistemas de información y a un aumento de la población de científicos"<sup>1</sup>.

En su discurso de recepción como académico de número de la Real Academia de Farmacia de España el catedrático don Juan Manuel Reol Tejada expresaba: "A finales del siglo xx, la investigación es mucho más que una actividad científica. Es una de las más significativas expresiones de la voluntad de una sociedad para encarar su futuro y su papel en la comunidad de las naciones. La investigación es índice que refleja el esquema de valores de la sociedad, e incluso, su sentido de libertad. Porque la investigación es, en sí misma, un proyecto de libertad, la búsqueda, el intento de ser más, por conocer más y saber más"<sup>2</sup>.

Enfrentar esta realidad en el presente es de suma importancia, puesto que el nivel de vida que los pueblos pueden alcanzar depende, de manera fundamental, de su eficiencia en la generación y aplicación del conocimien-

to. "Todos los pasos que surgen desde la creación del conocimiento nuevo y culminan con su eficiente utilización es lo que en la actualidad se denomina innovación tecnológica"<sup>3</sup>. Los países y sus científicos y profesionales enfrentan el desafío de la innovación tecnológica.

Los avances en el campo de los medicamentos han sido extraordinarios en los últimos años y la investigación científica ha ido en un continuo incremento. La trascendencia e interés de los medicamentos en la vida moderna son evidentes. Han significado un aporte importante en el mejoramiento de las condiciones de vida de la humanidad, contribuyendo a erradicar enfermedades y plagas que otrora azotaran al mundo y ayudando a aumentar las expectativas de vida y a mejorar los indicadores de salud en general. Las ciencias farmacéuticas representan, sin duda, un área de primera importancia en el desarrollo científico y tecnológico.

La investigación farmacéutica ha experimentado profundas transformaciones en los últimos tiempos. Hace 20 ó 30 años este campo era dominado por la química orgánica que producía nuevas estructuras. A partir de los años 40 y con más énfasis en los cincuenta, en la investigación se incorporan elementos que permiten definir mejor los objetivos y los diferentes pasos patofisiológicos que sirven como orientación a los químicos orgánicos en la búsqueda de nuevas estructuras.

En los próximos años la biología molecular y la química estructural, apoyadas por el uso de modelos asistidos por computación proporcionarán información detallada de las estructuras biológicas. Esto está permitiendo diseñar moléculas con una más clara intencionalidad y menos dependiente de los procedimientos de "ensayo y error" que se utilizaban en el pasado. Es decir, en el presente y en el futuro próximo la biología molecular, la ingeniería genética y la química de las macromoléculas proveerán las estrategias y serán las fuerzas de mayor importancia en impulsar la investigación de nuevos medicamentos<sup>4, 5</sup>.

Por otra parte, las así llamadas ciencias y tecnologías farmacéuticas, lo que en lengua inglesa se denomina "Pharmaceutics", han experimentado progresos de gran significación en los últimos 20 ó 30 años. La farmacotecnia o la clásica galénica han constituido la cuna donde se ha desarrollado la farmacocinética y la biofarmacia en muchos países, también en el nuestro. La comprensión más cabal de los fenómenos asociados al destino de los medicamentos en el cuerpo ha permitido avanzar mucho terreno en las estrategias para optimizar la administración de medicamentos al organismo.

Es, también, un hecho conocido el aumento espectacular en tiempo y costo de la investigación de medicamentos nuevos, ello debido a las cada vez más rigurosas exigencias para garantizar la seguridad y eficacia de los nuevos fármacos establecidas por los organismos reguladores estatales.

Lo anterior ha tenido como consecuencia un mayor interés en la investigación orientada a mejorar la eficiencia de medicamentos ya conocidos tratando de aumentar su eficacia y disminuyendo sus efectos adversos. Esto

ha dado un impulso creciente a la investigación en tecnología farmacéutica y en biofarmacia, principalmente en la búsqueda de nuevos sistemas terapéuticos y vías alternativas para la administración de los fármacos. Por otra parte los péptidos y proteínas que ha producido y continuará entregando al arsenal farmacológico la ingeniería genética, plantean nuevos desafíos a la investigación en este campo.

La fisicoquímica farmacéutica, la biofarmacia y la farmacocinética son disciplinas de las ciencias farmacéuticas que nacen, se desarrollan y fortalecen en forma extraordinaria en las últimas tres décadas. Es en este contexto donde la biodisponibilidad se plantea como un componente esencial dentro del ámbito de las ciencias biomédicas. La comprensión de este concepto y la de los fenómenos asociados ha puesto de manifiesto la importancia de las formas farmacéuticas o sistemas terapéuticos en que se administra un medicamento en los efectos, terapéuticos o deletéreos, que éstos pueden producir en el organismo. Se plantea de esta manera el problema de la bioequivalencia, que es, sin duda, un tema de interés de los profesionales del área biomédica que efectúan las tareas de investigación y desarrollo galénico, la manufactura, el control de calidad, la prescripción, dispensación y administración de los medicamentos; es, asimismo, preocupación de la industria farmacéutica y de las autoridades de salud y lo es también, por cierto, de interés del paciente o usuario lo que le da una trascendencia social inequívoca. Sin embargo, su relevancia se hace aún mayor cuando se le analiza en la perspectiva de la optimización de la administración y del uso racional de los medicamentos.

Este simposio se convoca en un contexto amplio, que pretende abarcar los aspectos que se clasifican dentro de diferentes disciplinas como la tecnología farmacéutica, la biofarmacia, la farmacocinética, la utilización de medicamentos, y el control de calidad, entre otras. La respuesta que hemos tenido a esta convocatoria es un indicio claro de que actividades de este tipo constituyen una necesidad en nuestro medio nacional como, asimismo, en América Latina.

Llevar a cabo un evento de la magnitud de éste que se inaugura esta tarde, representa una empresa de una magnitud muy superior a las posibilidades de nuestro grupo de trabajo. Habría sido imposible llevarla a cabo solos. Hemos contado con mucha ayuda, apoyo y comprensión. Nuestros invitados especiales son prestigiados investigadores de categoría mundial, todos ellos han sido pioneros y líderes del avance de las ciencias farmacéuticas en sus respectivos países y desempeñan altas funciones científicas y académicas. A los profesores Jean Marc Aiache, Rafael Cadórniga, Stanley Davis, Alfonso Domínguez-Gil, Wolfgang Ritschel, Jerome Skelly y Klaus Jürgen Steffens, nuestro sincero reconocimiento por su generosidad para acceder a nuestra invitación y suspender durante los días de este simposio sus actividades de docencia e investigación en sus universidades con sus alumnos y colaboradores, para compartir con nosotros sus experiencias en este apartado rincón del mundo.



Gracias a la Universidad de Chile —nuestra “alma mater”— por su respaldo institucional y apoyo.

Nuestra gratitud a los colegas de las universidades de Concepción, de Valparaíso y Pontificia Universidad Católica de Chile y a sus respectivas instituciones por su estupenda ayuda, a las Sociedades de Químico Farmacéuticos de la Industria y de Químicos Farmacéuticos de Hospitales y Servicios Asistenciales por su colaboración.

Nuestros agradecimientos a las Embajadas de Alemania, Francia y Gran Bretaña y a sus respectivos departamentos culturales, a las universidades Complutense de Madrid y de Salamanca y a todas las instituciones patrocinantes de esta reunión.

Quiero dejar constancia de nuestro reconocimiento a las empresas farmacéuticas que han colaborado con este evento. Todas las que trabajan en nuestro país, fueron invitadas a contribuir. Un gran número de ellas respondió generosamente a nuestro llamado.

No quisiera dejar de mencionar un hecho que nos llena de satisfacción. Me refiero a que en este Segundo Simposio Internacional Biodisponibilidad de Medicamentos, concurre y participa un número importante de alumnos de todas las universidades chilenas que dictan la carrera de Química y Farmacia como, asimismo, de otras carreras del área biomédica y de universidades de los países hermanos. Esperamos que ello sea enriquecedor para su formación y que genere en ellos ese espíritu de superación, aspiración de altura y de vuelo, que los lleve en el futuro a transitar caminos de mayor progreso y elevación en el cumplimiento de sus tareas profesionales en beneficio de la sociedad a la cual nos debemos.

En nombre del Comité organizador quiero dar la más cordial bienvenida a todos los participantes, especialmente a los colegas de los países hermanos. Esperamos que este simposio, efectivamente, contribuya a que nos sintamos más unidos en nuestras aspiraciones de progreso y desarrollo.

### Referencias

1. NAISBITT, JOHN. *Megatrends*, Warner Books, New York, N.Y. 10019, USA, 1986.
2. REOL TEJADA, JUAN MANUEL. *El medicamento hoy: De la investigación a los aspectos socioeconómico*. Instituto de España, Real Academia de Farmacia, Madrid, España, 1991.
3. DUERY, LILIAN. *Desafíos de la Innovación Tecnológica. Ciencias y Tecnología*. *El Mercurio*, Santiago, Chile, 2 de noviembre de 1991.
4. DREWS JÜRGEN, GENE. *Technology and the Drugs of Tomorrow*. *Pharm. Weekblad Sc. ed.* 12 (1) 6-10: 1990.
5. DREWS JÜRGEN. *Technological Change in Pharmaceutical Research: New Methods or New Paradigms*.

## BIODISPONIBILIDAD DE MEDICAMENTOS CONCEPTOS Y PROYECCIONES

*Aquiles Arancibia\**

En los últimos veinticinco años, la biofarmacia y la farmacocinética se han constituido en disciplinas de gran jerarquía dentro del ámbito de las ciencias farmacéuticas y biomédicas. Ellas han permitido comprender de manera más amplia, el curso en el tiempo de los medicamentos en el organismo y los diferentes factores que influyen o determinan su acción. Su contribución al mejoramiento de la terapia ha sido de inmensa significación. El concepto de biodisponibilidad de los medicamentos puede estimarse como uno de los logros relevantes alcanzados gracias al desarrollo de estas disciplinas. Considerada desde una perspectiva de la forma farmacéutica, la biodisponibilidad es un parámetro que define la calidad de un producto, y se refiere a la eficiencia con que una forma farmacéutica o sistema terapéutico administrado al organismo, cumple con su función de hacer que el principio activo sea aprovechable en su máxima potencialidad. Se plantea como problema cuando los medicamentos se administran por vía extravascular, considerándose que las vías intravasculares proporcionan biodisponibilidad total.

Para expresar el concepto de biodisponibilidad algunas veces se usan, también, los términos de "disponibilidad fisiológica" y "disponibilidad sistémica".

La experiencia clínica de los últimos años como, asimismo, una gran cantidad de trabajos de investigación, han constatado que la biodisponibilidad juega un rol de gran importancia en las variaciones de los efectos o de la respuesta clínica en los pacientes, cuando se les administran productos farmacéuticos que contienen las mismas entidades químicas e iguales dosis, pero son producidos por laboratorios diferentes o corresponden a productos de diferentes partidas de fabricación de un mismo laboratorio. En el concepto de biodisponibilidad, más que la dosis administrada, importa la fracción de ella que se libera desde la forma farmacéutica "in vivo" y es capaz de alcanzar intacta el torrente circulatorio quedando de esta manera "disponible" para el organismo.

Las normas y regulaciones sobre biodisponibilidad han sido establecidas por los organismos oficiales de salud, en los diferentes países, durante los años del último cuarto del presente siglo y como consecuencia de los avances logrados en los métodos para evaluarla. Con anterioridad al advenimiento de

\*Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéuticas, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Universidad de Chile, Santiago, Chile.

la era biofarmacéutica y farmacocinética, no existió una preocupación manifiesta por el comportamiento de los preparados farmacéuticos en el organismo. En la literatura científica se consignan algunas investigaciones que pueden considerarse como precursoras o pioneras en esta materia. Entre otras, se señalan los trabajos de Wruble, en 1930, para estudiar la eficiencia de un recubrimiento entérico confeccionado en comprimidos que contenían sulfuro de calcio y azul de metileno. La disolución de la cubierta en el estómago se detectaba por el eructo de hidrógeno sulfurado que se libera por reacción del sulfuro de calcio y el ácido clorhídrico del estómago. Por su parte, las tabletas que superaban intactas el estómago, se disolvían y absorbían en el intestino, y el azul de metileno se detectaba por el color de la orina<sup>1</sup>. Por su parte Losinski y Diver, en 1933, determinaron la fracción absorbida de salicilato de sodio desde comprimidos entéricos, midiendo la excreción urinaria<sup>2</sup>. Sin embargo, el término disponibilidad fisiológica fue introducido por Oser *et al.*, en 1945<sup>3</sup> en un trabajo en el que estudiaron la excreción urinaria de vitaminas, para determinar la cantidad efectivamente absorbida desde comprimidos. Diez años más tarde, Chapman *et al.*, emplearon también la excreción urinaria de riboflavina y ácido p-aminosalicílico para evaluar la biodisponibilidad de comprimidos con cubierta entérica, demostrando que ella dependía fundamentalmente de la desintegración de la forma farmacéutica<sup>4,5</sup>.

La investigación en ciencias farmacéuticas que se inicia en los años finales de la década de los cincuenta, y se intensifica de manera impresionante, en los años sesenta y setenta, permiten echar las bases definitivas de los estudios de biodisponibilidad que utilizamos en la actualidad<sup>6</sup>.

## 1. CONCEPTOS GENERALES

La figura 1 contiene un esquema que se emplea para describir los distintos eventos que experimentan los medicamentos en el organismo desde su ingreso en el lugar de la administración, hasta alcanzar el sitio de acción en el tejido blanco para producir los efectos farmacológicos. Esta figura describe los principales procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos. En ella puede apreciarse que, para aquellos medicamentos que tienen gran afinidad por el receptor y poseen la actividad intrínseca para producir el estímulo biológico deseado, debe existir una estrecha asociación entre las concentraciones de fármaco en la sangre, los tejidos y fluidos del cuerpo y la respuesta biológica ejercida por el fármaco. Esta relación ha sido establecida para un número importante de medicamentos. Esto permite correlacionar la variación de la concentración plasmática en el tiempo con los efectos terapéuticos y tóxicos de los medicamentos en el organismo, como puede apreciarse en la figura 2. Puede advertirse, también, que la forma farmacéutica puede influir considerablemente en la acción del medicamento, particularmente en lo relativo al comienzo, la duración y la intensidad del efecto.

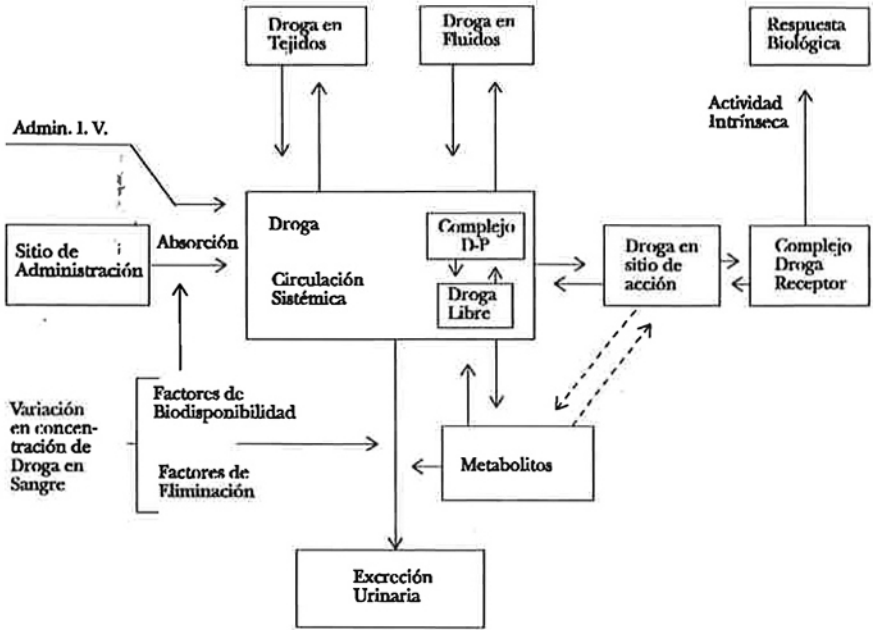


Figura 1. Administración de fármacos y respuesta biológica.

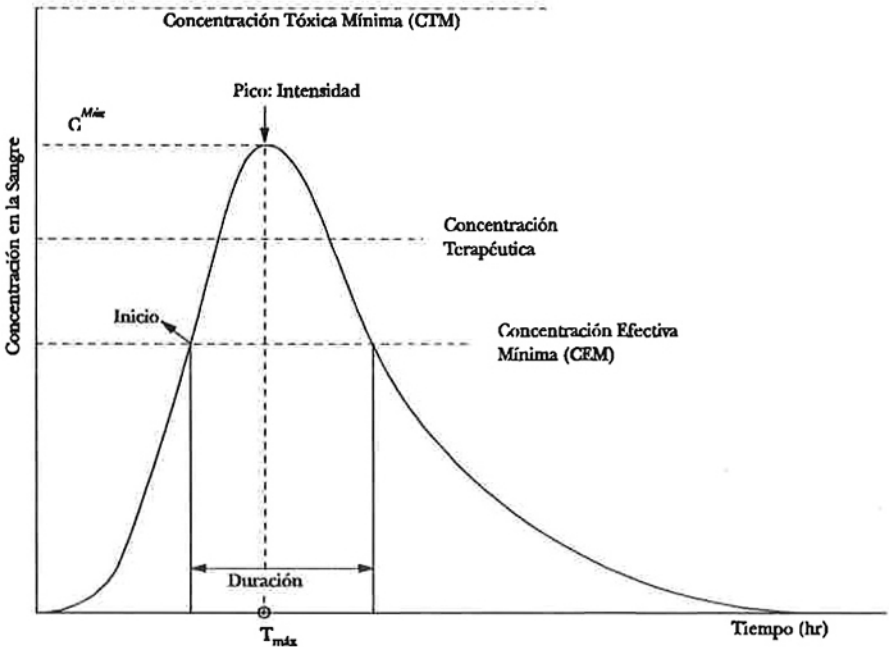


Figura 2. Concentración plasmática y su relación con el efecto terapéutico.

El término biodisponibilidad se emplea ampliamente en la literatura científica y en la práctica farmacéutica y biomédica. Muchas veces se utiliza para señalar sólo la fracción absorbida de un fármaco que se administra en una forma farmacéutica sin tomar en cuenta el factor de velocidad de absorción, que es, también, importante en los efectos terapéuticos que ejerce un medicamento. La figura 3 permite apreciar que tanto la cantidad absorbida como la velocidad del proceso pueden influir en la acción del medicamento.

La Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) de los Estados Unidos de Norteamérica ha definido la biodisponibilidad como "la velocidad y la cantidad a la cual el ingrediente activo o la parte de éste que ejerce la acción terapéutica es absorbido desde un producto farmacéutico y se hace disponible en el sitio de acción".

La biodisponibilidad siempre se expresa en términos comparativos, ya sea con una administración intravascular o con otra extravascular. En el primer caso, se obtiene la biodisponibilidad absoluta y en el segundo la biodisponibilidad relativa. De manera que, *Biodisponibilidad absoluta* se define como la comparación de la cantidad de fármaco absorbido desde un producto farmacéutico que se administra por cualquier vía, excepto la intravenosa, con respecto a la que se obtiene después de una administración intravascular. Por su parte *Biodisponibilidad relativa* corresponde a la comparación de la

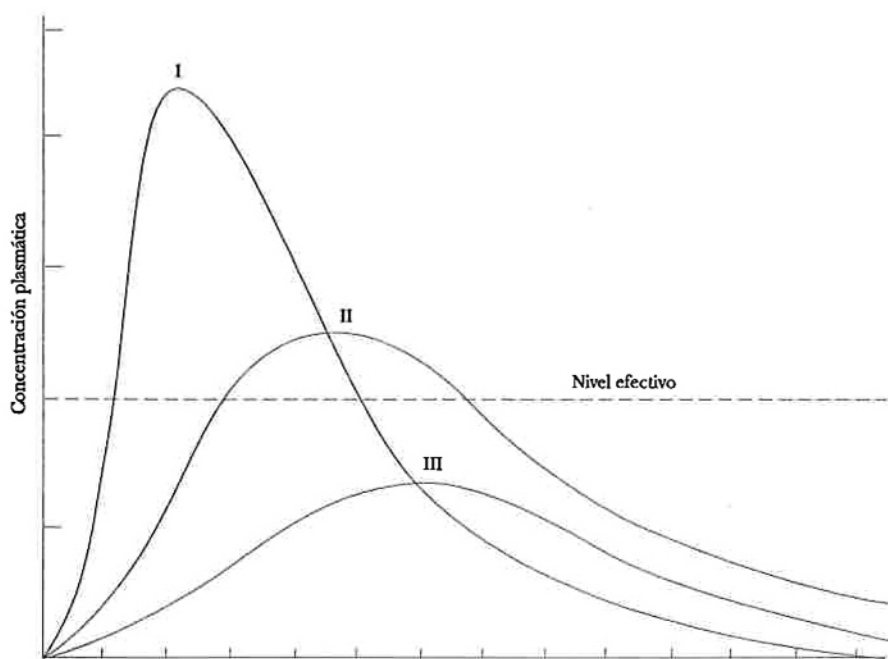


Figura 3. Curva de concentración plasmática en el tiempo que permite apreciar los posibles efectos de la forma farmacéutica en los niveles alcanzados luego de la administración de cantidades iguales del principio activo.



velocidad y cantidad de fármaco absorbido desde un producto farmacéutico frente a las que se obtienen con otro que se toma como referencia y se administra por la misma vía u otra ruta extravascular.

La definición de la FDA se refiere a disponibilidad del fármaco o de su porción activa en el sitio de acción. Sin embargo, la determinación de la biodisponibilidad por procedimientos farmacocinéticos, no se efectúa midiendo el fármaco en el sitio de acción sino determinando la concentración en la sangre en función del tiempo o la excreción urinaria en función del tiempo. En este sentido resulta más apropiada la definición dada por la Asociación Farmacéutica Norteamericana en 1975<sup>7</sup>: "biodisponibilidad es la cantidad y la velocidad a la cual el ingrediente activo es absorbido desde un producto farmacéutico y llega a la circulación sistémica".

Cuando la biodisponibilidad se determina a partir de datos de concentración plasmática, los parámetros farmacocinéticos utilizados para caracterizarla son: el área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo, ABC; la concentración pico,  $C_{m\acute{a}x.}$ ; y el tiempo al cual se alcanza la concentración máxima,  $t_{m\acute{a}x.}$  Cuando se determina a partir de datos de excreción urinaria los parámetros son: la cantidad total de medicamentos que se excreta en forma inalterada en la orina,  $X_{\infty}^u$ ; la velocidad máxima de excreción urinaria  $\Delta X_u/\Delta t_{m\acute{a}x.}$ ; y el tiempo necesario para alcanzar dicha velocidad máxima,  $t_{m\acute{a}x.}$

En este contexto, también, se emplea ampliamente el término bioequivalencia, que corresponde a la prueba que se lleva a cabo para establecer que un determinado producto no difiere en forma significativa en cantidad y velocidad de absorción de otro que se toma como referencia.

En los últimos años los problemas de biodisponibilidad y bioequivalencia han generado mucha controversia dentro del ámbito farmacéutico y biomédico. El tema continúa siendo de gran interés para las profesiones farmacéutica y médica, para las autoridades sanitarias y para el público, en general, y los problemas de su evaluación, control y proyecciones están lejos de encontrarse completamente resueltos.

La FDA establece que el requisito de bioequivalencia de productos farmacéuticos puede cumplirse por uno o más de los siguientes procedimientos.

1. Una prueba "in vivo" en humanos.
2. Una prueba "in vivo" en animales que se ha correlacionado con datos "in vivo" en humanos.
3. Una prueba "in vivo" en animales que no se ha correlacionado con datos "in vivo" en humanos.
4. Una prueba "in vitro" que se ha correlacionado con datos "in vivo" en humanos.
5. Una prueba "in vitro" corriente que no se ha correlacionado con datos de biodisponibilidad en humanos.

La determinación de la biodisponibilidad en humanos es el método de elección para establecer la bioequivalencia de productos diferentes, en tanto que los modelos animales son, en la actualidad métodos alternativos, lo mismo que los procedimientos "in vitro". Estos últimos son de gran utilidad para establecer la uniformidad lote a lote de un producto.

## 2. DETERMINACIÓN DE LA BIODISPONIBILIDAD

Los estudios de biodisponibilidad se emplean ampliamente.

La Tabla 1, contiene un resumen de las principales circunstancias en las que estos estudios son de utilidad.

En la determinación de la biodisponibilidad son de particular importancia el *diseño del estudio*, el *panel de sujetos* que participa como voluntario y el *método analítico* para valorar el medicamento con el líquido biológico elegido. En lo relativo al diseño del estudio deben definirse con claridad diversos aspectos entre los cuales es del caso mencionar; la frecuencia de toma de muestra; la duración del estudio; si el experimento se llevará a cabo en forma cruzada o no cruzada; secuencia de administración, aleatoria o no; número apropiado de sujetos; análisis estadístico apropiado; régimen de dosificación, dosis simple o estudio en estado de equilibrio; situación de ayuno y proximidad de las comidas durante el estudio. En lo relativo a los sujetos es necesario tener en cuenta entre otros factores la edad, el sexo, la masa corporal, el estado de salud, la raza.

### *Preparados de liberación controlada o modificada*

La evaluación de la biodisponibilidad y bioequivalencia de los preparados de liberación controlada o modificada ha sido objeto de una gran cantidad

TABLA I

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

1. Estudio de nuevas formulaciones.
2. Estudio de cambios de dosis o tamaño de las formas farmacéuticas.
3. Estudio de nuevas vías de administración.
4. Estudio de nuevos regímenes de dosificación.
5. Efecto de las modificaciones de una formulación y de los cambios de materias primas.
6. Uniformidad de lote a lote.
7. Evaluación de factores fisiológicos tales como edad, estado de enfermedad, efecto de los alimentos, etc.
8. Investigación de interacciones.
9. Correlación de eficacia clínica y toxicidad.
10. Diferentes factores farmacocinéticos y farmacogenéticos.

de estudios en los últimos años. Se ha establecido que en estos casos se lleven a cabo estudios con dosis simple, y con dosis múltiples, es decir, en estado de equilibrio, como también pruebas para evaluar el efecto de los alimentos. Los estudios realizados con administración de dosis múltiples, sirven para investigar si se observa farmacocinética no lineal en el estado de equilibrio. También es importante investigar la posible existencia de fenómenos cronobiológicos de variaciones farmacocinéticas diurna-nocturna. Para estos fines, es necesario seguir la concentración plasmática de medicamento durante un período de 24 horas<sup>8, 9, 10, 12</sup>.

En los preparados de liberación controlada, las concentraciones plasmáticas de medicamentos presentan, generalmente, un perfil aplanado y algunas veces con varios picos. En estos casos la determinación de  $C_{m\acute{a}x}$  y  $t_{m\acute{a}x}$ , parámetros indicativos del componente de velocidad en la evaluación de la biodisponibilidad, tiene valor limitado. Se han propuesto otros parámetros con este objeto. Se ha empleado el llamado "tiempo plateau" que se define como el espacio de tiempo de un intervalo de dosificación o de un ciclo de dosificación, por ejemplo, 24 horas, durante el cual la concentración sérica se desvía de la concentración máxima en una diferencia clínicamente especificada<sup>10</sup>.

Se ha propuesto también el "tiempo sobre la concentración promedio en el equilibrio":  $T$  sobre  $\bar{C}$ .

Otra manera de caracterizar la velocidad de absorción durante el intervalo de dosificación en el equilibrio es el llamado índice de fluctuación, (IF) o fluctuación "peak-trough" (PTF) que se expresa de la manera siguiente:

$$\%IF \text{ o } \%PTF = \frac{100 (C_{m\acute{a}x} - C_{m\acute{i}n})}{\bar{C}}$$

En la que  $C_{m\acute{a}x}$ ,  $C_{m\acute{i}n}$  y  $\bar{C}$  corresponden a las concentraciones máxima, mínima y promedio, respectivamente.

También se ha propuesto relacionar la diferencia entre las concentraciones máxima y mínima con esta última, obteniéndose el llamado porcentaje de oscilación.

$$\%oscilaci\acute{o}n = \frac{100 (C_{m\acute{a}x} - C_{m\acute{i}n})}{C_{m\acute{i}n}}$$

Boxenbaum ha sugerido emplear un método muy lógico y simple para evaluar la fluctuación de preparados de liberación controlada en el equilibrio. Éste consiste en medir las áreas absolutas que se encuentran sobre y bajo la línea horizontal que marca la concentración promedio en el equilibrio. La figura 4 ilustra este procedimiento aplicado a tres formulaciones de teofilina<sup>11</sup>.

#### *Factores que afectan la biodisponibilidad*

El problema de la biodisponibilidad de medicamentos se ha planteado

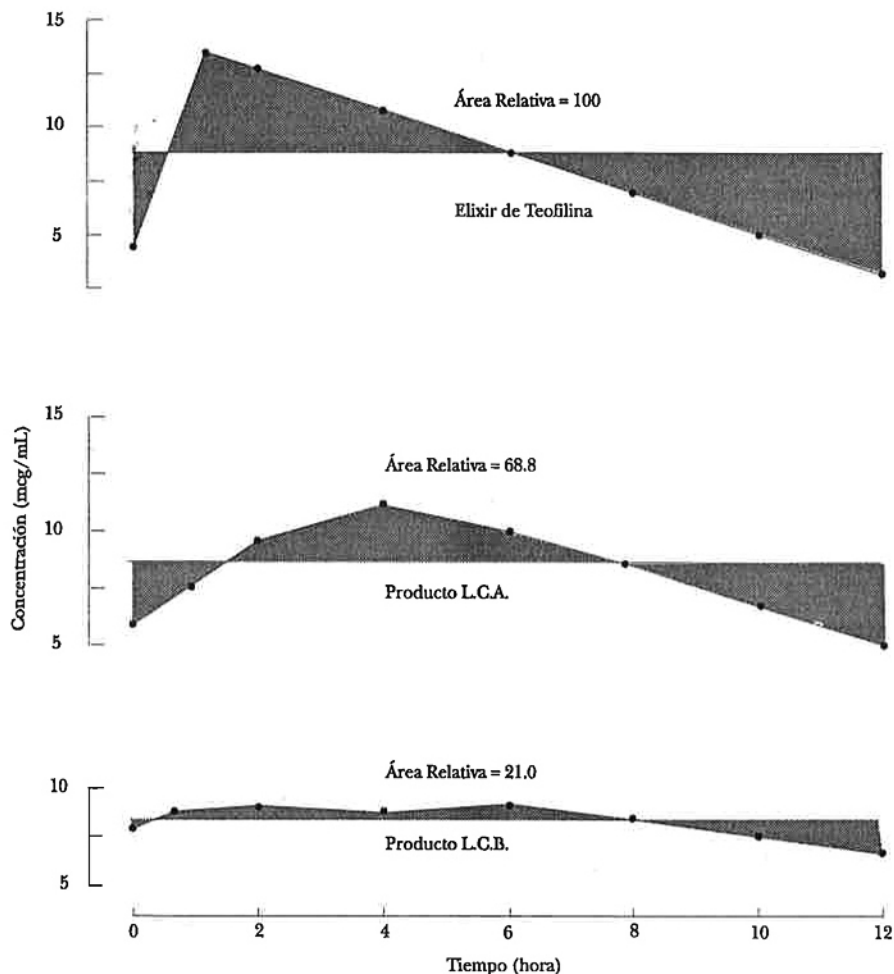


Figura 4. Concentraciones promedio de teofilina en el estado de equilibrio  $\bar{C}$ , durante 12 horas, luego de la administración de tres formas farmacéuticas: Superior = 250 mg en un elixir. Media = 250 mg en un producto de liberación controlada (L.C. A) en forma de cápsulas. Inferior = 300 mg en un producto (L.C. B) en comprimidos. Las  $\bar{C}$  están corregidas apropiadamente para tener valores equivalentes a la  $\bar{C}$  de la figura inferior de 8,63 mcg/mL. Las regiones sombreadas corresponden a las áreas que se desvían de la línea horizontal ideal. Las áreas que se desvían se midieron y se expresaron en relación con la del elixir al cual se le asigna arbitrariamente el valor de 100 (11).

como tema de discusión y de controversia durante los últimos años. En este debate han participado principalmente las compañías productoras de medicamentos y sectores profesionales farmacéuticos y biomédicos. En muchas ocasiones el tema se reduce sólo a los aspectos vinculados con la bioequivalencia de productos farmacéuticos, oscureciéndose otras connotaciones de la

biodisponibilidad que son de gran importancia y que están relacionados con el buen uso de los medicamentos.

Los factores que pueden afectar la biodisponibilidad de los medicamentos se dividen generalmente en tres grupos:

1. Factores fisiológicos y patológicos que dependen del organismo.
2. Factores que dependen del principio activo, de la forma farmacéutica y de los métodos de manufactura.
3. Factores externos, es decir, no vinculados con los dos anteriores.

Los principales se encuentran resumidos en las tablas 2, 3 y 4.

No corresponde a los propósitos de esta exposición hacer una revisión exhaustiva de éstos. Sin embargo, algunos ejemplos pueden ser útiles para ilustrar el punto.

La eliminación presistémica puede afectar profundamente la biodisponibilidad de un fármaco. La figura 5 muestra el impacto dramático que tiene la variación de la dosis de 1 a 2 g de salicilamida, administrada oralmente, en el

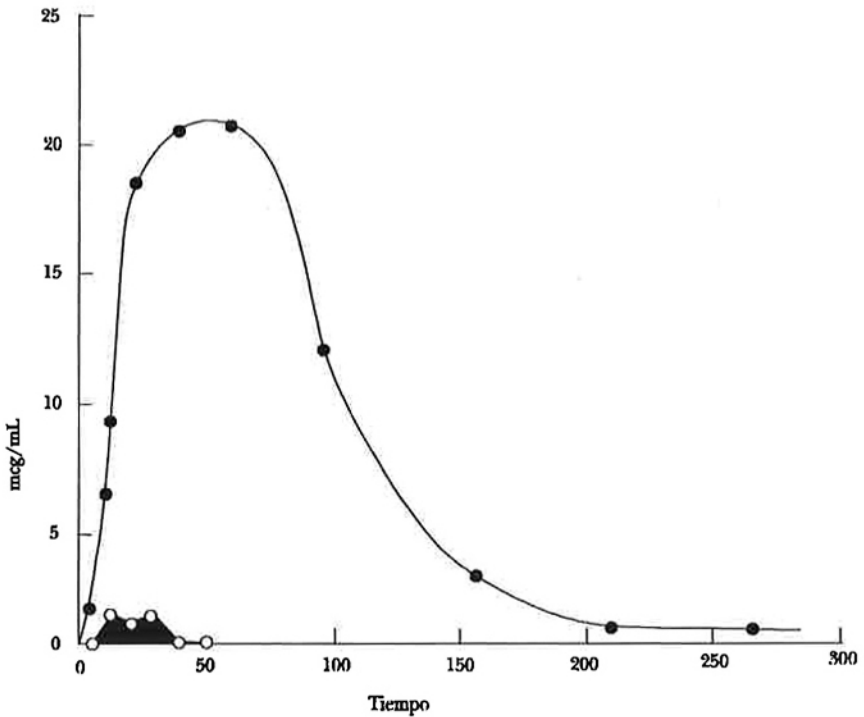


Figura 5. Comparación de la concentración plasmática de salicilamida al administrar dosis 1g (○) y 2g (●) en solución al mismo sujeto (14).

TABLA 2

**Factores fisiológicos o que se relacionan con el estado del paciente, que pueden influir en la biodisponibilidad**

- 
1. Factores fisiológicos del tubo gastrointestinal.
    - a) Características del líquido gastrointestinal.
      - pH.
      - Tensión superficial.
      - Agentes complejantes.
      - Acción de bilis y mucus.
    - b) Otros factores en el tubo gastrointestinal.
      - Vaciado gástrico.
      - Motilidad.
      - Interacción con alimentos.
      - Interacción con otros fármacos.
      - Ciclo enterohepático.
    - c) Sitio de absorción.
      - Área.
      - Permeabilidad.
      - Flujo de sangre.
      - Tipo de transporte.
  2. Características del paciente.
    - Factores genéticos.
    - Estado de malabsorción.
    - Función hepática.
    - Factores hemodinámicos.
    - Edad, sexo, estado nutricional, peso.
    - Modificaciones de los factores señalados en 1, provocados por estados de enfermedad.
- 

TABLA 3

**Factores que dependen de las características del fármaco y de la forma farmacéutica que pueden afectar la biodisponibilidad**

- 
1. Características del fármaco.
    - Estado amorfo o cristalino.
    - Polimorfismo.
    - Estado de solvatación.
    - Características de ionización, pKa.
    - Coefficiente de participación lípido/agua.
    - Estado de sal, ácido o base libres.
    - Estado de complejo, solución sólida o mezcla eutéctica.
    - Difusividad.
    - Inactivación antes de la absorción.
    - Selectividad en sitio de absorción.

## 2. Características de la forma farmacéutica.

Tipo de forma farmacéutica.

— Sólida (compromiso, cápsula, gragea, etc.).

— Líquida (solución, emulsión, suspensión).

Tamaño de las partículas, área superficial específica.

Forma y geometría.

Tipo y cantidad de excipientes.

Tiempo de desintegración.

Velocidad de disolución.

Variables del proceso de manufactura.

Equipos empleados.

Condiciones ambientales durante la manufactura.

Condiciones y duración del almacenamiento.

TABLA 4

**Algunos factores externos que pueden afectar la biodisponibilidad de medicamentos**

- 
- Ingesta de líquido, tipo y cantidad, para tomar el medicamento y durante la fase de absorción.
  - Consumo de drogas sociales, café, alcohol, tabaco.
  - Contenido del estómago, calidad y cantidad. Tipo y características de alimentos.
  - Actividad y posición del cuerpo. Ambulatorio o en reposo. Lado sobre el que se yace.
  - Ejercicio físico.
  - Factores cronobiológicos, ritmos circadianos y estacionales.
  - Stress psíquico.
  - Interacción con otros fármacos.
- 

área bajo la curva de concentración plasmática en un mismo sujeto<sup>14</sup>. Este incremento desproporcionado está vinculado probablemente a la saturación de las enzimas de la pared del tubo digestivo y del hígado que metabolizan la salicilamida. En estas condiciones la medición del ABC no resulta apropiada para la evaluación de la biodisponibilidad, puesto que para el empleo de este método se requiere que el aumento del ABC sea proporcional a la dosis.

Muchos medicamentos experimentan eliminación presistémica cuando se administran por vía oral, metabolizándose en la pared del tubo digestivo y en el hígado. El fenómeno que se denominó "efecto del primer paso por el hígado" fue descrito hace alrededor de veinticinco años. Más recientemente se han puesto de manifiesto fenómenos de eliminación presistémica o efecto de primer paso en los pulmones, la piel y la mucosa nasal. Estas dos últimas han adquirido gran importancia como vías alternativas de administración de medicamentos en los últimos años.

La variación del pH gástrico puede tener gran influencia en la biodispo-

nibilidad. El pH del estómago puede variar dentro de límites bastante amplios aún en sujetos normales sin patología digestiva. Investigadores japoneses han comprobado que un porcentaje importante de la población tiene baja acidez gástrica, este fenómeno se presenta especialmente en sujetos mayores de 50 años. En la figura 6 se puede apreciar que en sujetos de 20 años o menos la proporción de los que tienen baja acidez es relativamente baja, pero en sujetos de edad superior a 50 años, más del 60% presentan baja acidez gástrica. Como la biodisponibilidad depende de la disolución del principio activo y ésta es influenciada por el pH del medio, se puede suponer que la biodisponibilidad de medicamentos puede ser mayor o menor —dependiendo del medicamento— en sujetos que tengan baja acidez<sup>13</sup>.

En la figura 7 se encuentran los perfiles de concentración plasmática obtenidos después de la administración de cuatro diferentes comprimidos de diazepam a voluntarios sanos. Los sujetos se dividieron en dos grupos de acuerdo a la acidez gástrica que presentaban: un grupo de acidez normal y otro con baja acidez<sup>13</sup>.

El metronidazol tiene alta solubilidad entre pH 1 y 7. Sin embargo, aun en este caso, en un tipo de comprimido recubierto, se encontró una muy baja biodisponibilidad en el grupo de sujetos de baja acidez gástrica (figura 8). Es

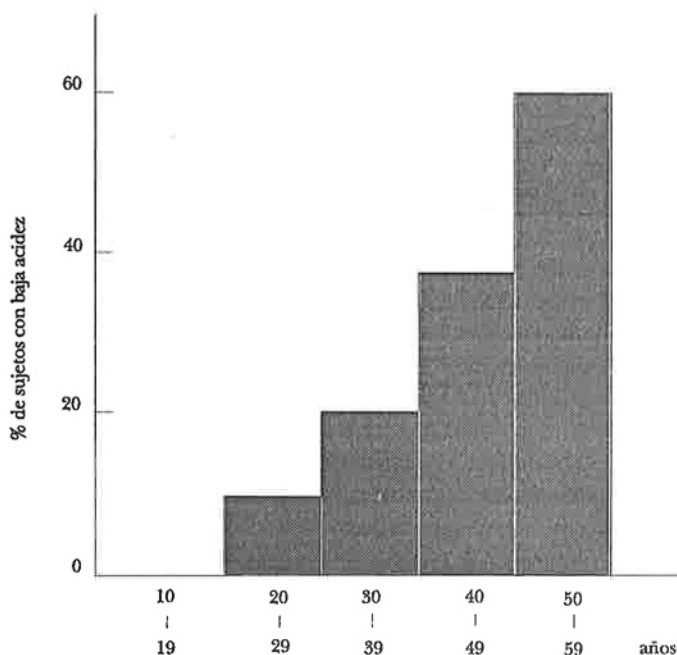


Figura 6. Probabilidad de encontrar sujetos con baja acidez en individuos normales (13).



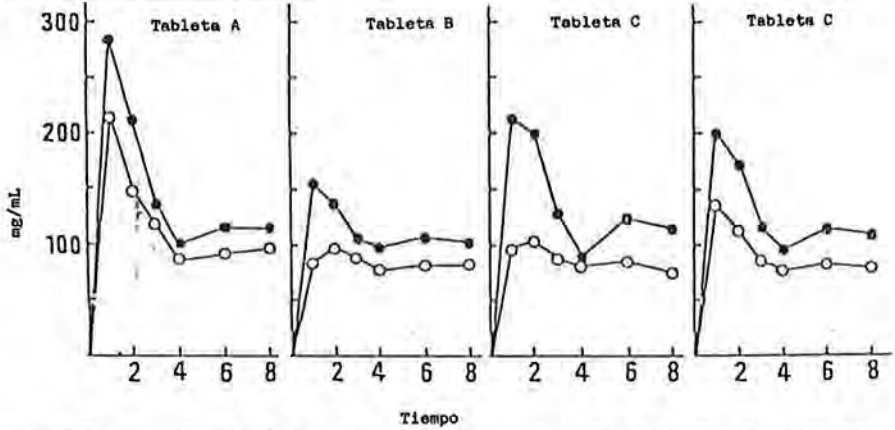


Figura 7. Concentración sérica de diazepam en sujetos que presentan acidez gástrica alta (\*) y acidez gástrica baja (o) (13).

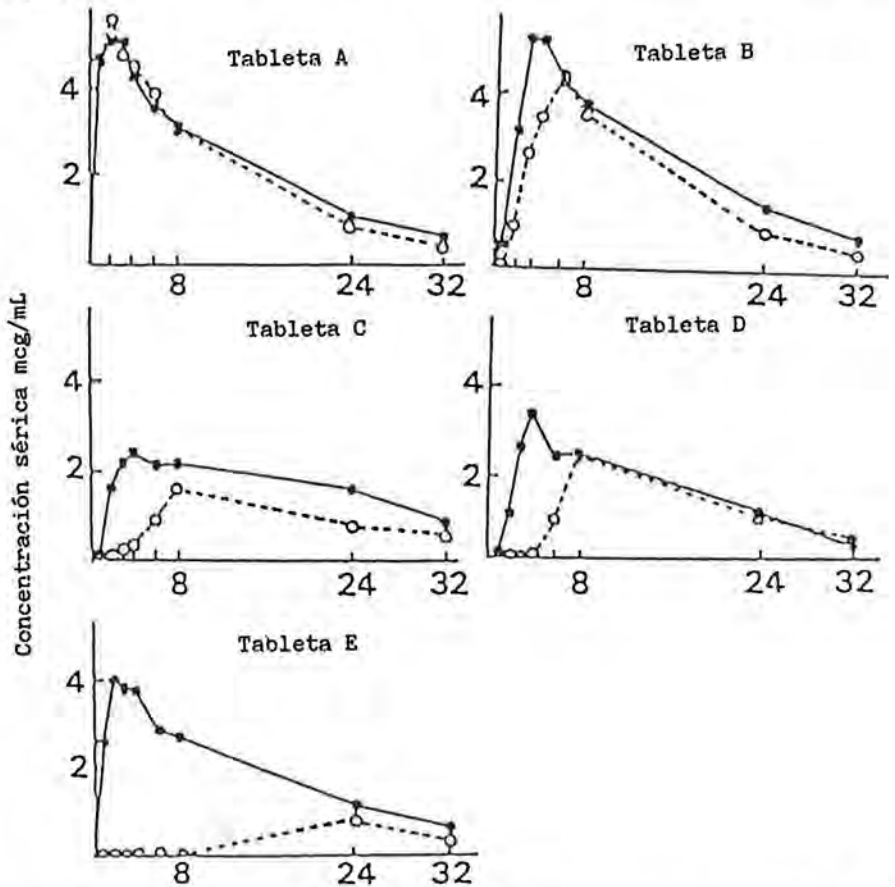


Figura 8. Concentración sérica de metronidazol luego de la administración de comprimidos de 250 mg a voluntarios sanos con alta acidez gástrica (\*) y baja acidez gástrica (o) (13).

probable que la diferencia en biodisponibilidad en este caso se deba a la disolución del material de la cubierta<sup>13</sup>.

Estos hallazgos plantean la importancia de determinar el pH gástrico de los sujetos que participan como voluntarios en los estudios de biodisponibilidad. Para determinar la acidez gástrica en forma rápida se ha desarrollado una cápsula denominada GA - TEST. Esta cápsula contiene gránulos de riboflavina recubiertos con polivinilacetato dietilamino acetato. La película de la cubierta se disuelve rápidamente a pH inferior a 5, siendo insoluble a pH superior a 6. De esta manera, en los sujetos que tienen acidez normal, la riboflavina se libera y absorbe rápidamente después de la administración oral en ayunas. En cambio en los sujetos con baja acidez la vitamina B2 no es liberada. De esta manera la medición de la excreción urinaria de riboflavina dos horas después de la administración, sirve para clasificar los sujetos en dos grupos: los que tienen acidez normal y aquéllos que tienen baja acidez. Este procedimiento resulta rápido, se realiza de manera simple y no invasiva. El procedimiento se usa en estudios de biodisponibilidad en Japón<sup>13</sup>.

Las características farmacológicas intrínsecas de los medicamentos son, también, importantes cuando se considera la biodisponibilidad. La potencia de un fármaco se refleja en la pendiente de la curva respuesta farmacológica versus logaritmo de la dosis. En la figura 9 puede apreciarse como una misma variación en la biodisponibilidad tiene un mayor impacto en la respuesta farmacológica de un fármaco de alta potencia que en otro de baja potencia.

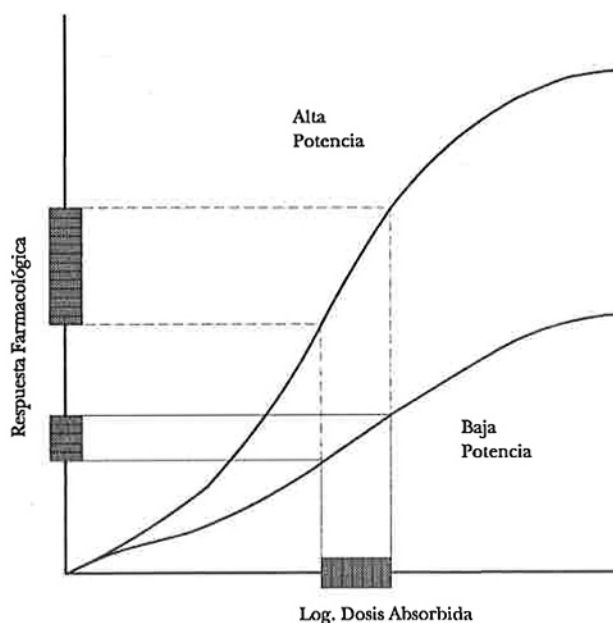


Figura 9. Una misma variación en la biodisponibilidad tiene un impacto mayor en la respuesta farmacológica de un fármaco de alta potencia que en uno de baja potencia.

En la literatura farmacéutica se encuentran documentados una cantidad muy grande de situaciones en las que se demuestra la importancia de las características físicas de los medicamentos y de las formas farmacéuticas en la biodisponibilidad. Esto es particularmente crítico en los preparados farmacéuticos sólidos, en los que el principio activo debe disolverse en los líquidos del sitio de administración, como fase previa para que se realice el proceso de absorción.

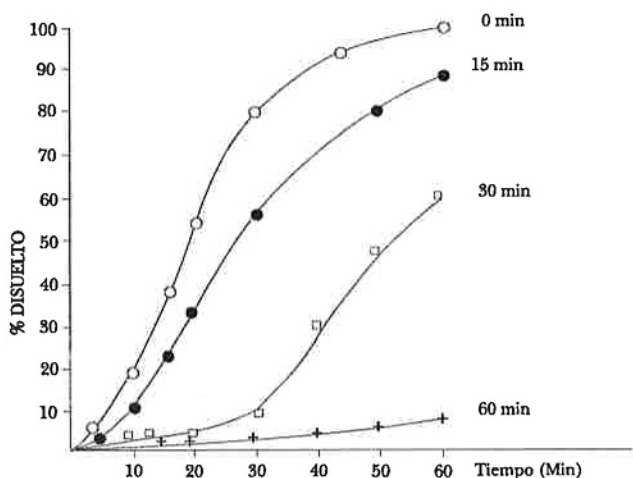


Figura 10. Perfiles promedio de disolución de comprimidos de sulfadiazina obtenidos después de diferentes tiempos de mezclados (15).

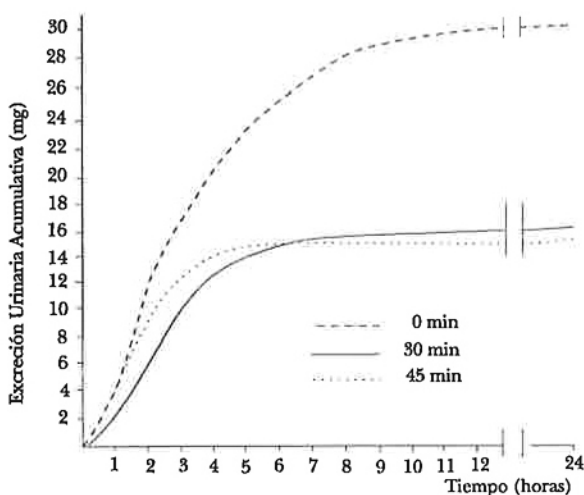


Figura 11. Perfil de excreción urinaria de nitrofurantoina obtenida luego de la administración de cápsulas obtenidas después de mezclar los polvos durante diferentes períodos de tiempo (16).

La forma y el tamaño de las partículas y los excipientes que se incluyen en la forma farmacéutica como, asimismo, cualquier fenómeno que altere la disolución puede ser potencialmente un factor que modifique la biodisponibilidad. La figura 10 muestra el efecto que tiene el tiempo de mezclado durante el proceso de manufactura de cápsulas de sulfadiazina en el perfil de disolución "in vitro"<sup>15</sup>. Por su parte la figura 11 contiene los perfiles de excreción urinaria después de administrar a voluntarios sanos tres formulaciones de cápsulas de nitrofurantoína que se obtuvieron modificando el tiempo de mezclado de los polvos antes del proceso de encapsulación<sup>16</sup>.

Los denominados factores externos, que no dependen de la forma farmacéutica ni son factores fisiológicos o patológicos, que puedan afectar la biodisponibilidad son, también, numerosos. Muchos de ellos están ligados a hábitos personales o estilo de vida. Factores tales como el ejercicio, el stress, los hábitos alimenticios y muchos otros pueden modificar tanto la cantidad como la velocidad de absorción de un fármaco administrado. La figura 11 se puede observar el efecto que tiene la ingesta de alcohol en la biodisponibilidad de amoxicilina.

La investigación científica en el área de la biodisponibilidad de medicamentos es muy amplia en todo el mundo. Los avances en los métodos de análisis en líquidos biológicos, las nuevas visiones y enfoques de la farmacocinética que se encuentra en continua expansión, la aplicación de nuevos métodos estadísticos nutren continuamente el conocimiento en esta área planteando nuevos enfoques y diferentes soluciones. En todo el mundo se

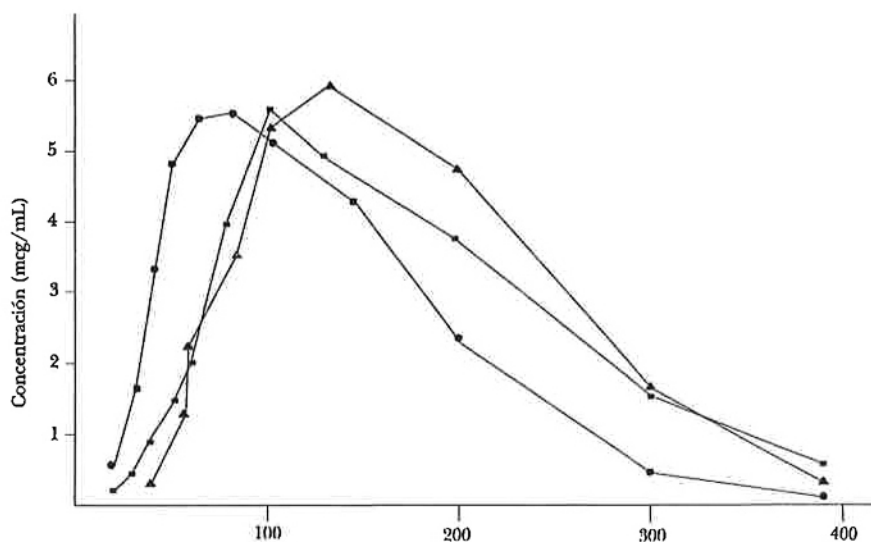


Figura 12. Perfiles de concentración plasmática de amoxicilina después de la administración de una dosis oral de 500 mg con agua ●, solución hidroalcohólica ■ y pisco-sour ▲, a ocho voluntarios normales (17).

realizan esfuerzos para uniformar criterios, para enfrentar los problemas. En 1989, se realizó en Toronto, Canadá el Simposio "Bio International '89 Issues in the Evaluation of Bioavailability"<sup>18</sup>. Este simposio llegó a informes de consenso en tres sesiones.

1. Velocidad de absorción en las determinaciones de bioequivalencia.
2. Diseño y determinación de equivalencia de fármacos altamente variables, y
3. Tratamiento de datos de bioequivalencia.

Por otra parte no se intentó llegar a consenso en las sesiones sobre:

- Efecto de los alimentos en la evaluación de bioequivalencia.
- Aspectos Analíticos en la determinación de bioequivalencia.
- Aspectos de equivalencia en fármacos no sistémicos.

Este informe de consenso deja en claro que en esta materia es mucho lo que aún queda por aprender e investigar dejando en evidencia que la biodisponibilidad de medicamentos representa un campo muy amplio para la investigación y el progreso de las ciencias farmacéuticas.

### Referencias

1. WRUBLE, M. *Am. J. Pharm.* 318 (1930).
2. LOSINSKI, E., DIVER G. *A direct method for studying efficiency of enteric tablets.* *J. Am. Pharm. Assoc.* 22, 143 (1933).
3. OSER, B., MELNICK, D. y HOCHBERG M. *Physiological Availability of the Vitamins. Study of Methods for Determining Availability in Pharmaceutical Products.* *Ind. Eng. Chem. Anal. Ed.* 17, 401 (1945).
4. CHAPMAN D., CRISAFIO R., CAMPBELL, J. *J. Am. Pharm. Assoc.* 43, 297 (1954).
5. CHAPMAN D., CRISAFIO R., CAMPBELL, J. *Ibid.* 45, 374, 1956.
6. ABDOU HAMED M. *Dissolution Bioavailability and Bioequivalence.* Mack Publishing Company. Easton Pennsylvania. USA., 1989, pág. 297.
7. *The Bioavailability of Drug Products American Pharmaceutical Association.* Washington DC, 1975.
8. SKELLY J.P. *Guidance for conducting studies on theophylline controlled release products.* Food and Drug Administration Division of Biopharmaceutics, 1984.
9. STEINJANS V.W. *Pharmacokinetic characteristics of controlled release products and their biostatistical analysis*, in "Oral Controlled Release Products", editado por U. Remy y H. Moelley, 1989.
10. JUGINGER H. *Studies on bioavailability and bioequivalence - APV guideline.* *Drugs made in Germany* 30, 161-166, 1987.
11. BOXENBAUM H. *Pharmacokinetics Determinants in the Design and Evaluation of Sustained. Release Dosage Forms.* *Pharm. Res.* 82-88, 1984.
12. SCHULZ H.U. y STEINJANS. *Striving for standards in bioequivalence assessment: a review.* *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 29, 293-298, 1991.
13. OGATA H. *Bioavailability and bioequivalence criteria in Japan.* Congreso Mundial de Farmacia, Washington D.C. 1-8 septiembre, 1991.
14. BARR W.H. *Factors involved in the assessment of systemic or biologic availability of drug products.* *Drug Inform. Bull.* 3, 27-45 (1969).

15. *Effect of mixing on the biopharmaceutical properties of sulfadiazine tablets.* M.I. Morasso, J. Salas, A. Arancibia. *Il Farmaco.* 43, 177-188, 1988.
16. *Effect of mixing on the bioavailability of nitrofurantoin capsules.* I. Morasso, R. Pezoa, M.N. Gai, A. Arancibia. *Il Farmaco*, Vol. 45, (1), 123-130, 1990.
17. *Amoxicillin kinetics and ethanol ingestion.* M.I. Morasso, A. Hip, M. Márquez, C. González, A. Arancibia. *Int. J. Clin. Pharmacol. Toxicol.* 26 (9), 428-431 (1988).
18. *Consensus Report from "Bio International '89": Issues in the Evaluation of Bioavailability Data.* Iain J. McGilveray *et al.* *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 79, N° 10, october, 1990.

# LA ORIENTACIÓN DE MEDICAMENTOS A SITIOS ESPECÍFICOS DE LIBERACIÓN DEL TRACTO GASTROINTESTINAL

*Aiache J.M.\*, Beyssac E.\* y Ritschel W.A.\*\**

Esta conferencia podría, también, titularse la orientación de los fármacos en el tracto gastrointestinal (TGI) por analogía con la orientación general de los fármacos ("drug targeting") porque esta orientación no puede limitarse a la respuesta farmacológica en un órgano determinado. En un sentido más amplio, podría definirse la orientación de los fármacos como un medio para introducir, distribuir, ligar o interactuar una droga *por dentro, a o con* algunos tejidos.

¿Por qué orientar en el tracto intestinal? Porque: 1) es la vía de administración más utilizada, al menos fuera del medio hospitalario (es la vía principal de la automedicación y la mejor aceptada, generalmente, por los pacientes), y 2) el tracto intestinal es diversificado y tiene características específicas en sus diferentes segmentos ofreciendo muchas posibilidades para seleccionar la orientación. Dicha orientación de los fármacos en el tracto intestinal puede ser de dos tipos:

- a) El efecto farmacológico o terapéutico se dirige hacia o se produce en un sitio anatómico específico.
- b) Se utiliza un sitio anatómico específico por sus propiedades especiales como una puerta para la introducción sistémica de los fármacos o drogas.

Vamos a considerar todos estos problemas y las soluciones que existen. Para ello, vamos a contestar dos preguntas:

1. ¿Cuáles son los factores y las características que pueden influir sobre o utilizarse para la orientación específica de los medicamentos en el tracto gastrointestinal?
2. ¿Cuáles son los sistemas, los dispositivos o métodos específicos que pueden ser utilizados para alcanzar un sitio específico en el tracto gastrointestinal?

\*Laboratorio de Biofarmacia, Facultad de Farmacia, 28 Place Henri Dunant, 63001, Clermont-Ferrand Cedex (Francia).

\*\*University of Cincinnati, Medical Center, 401 Health Professions Building, Cincinnati, Ohio, 45267 (USA).

1. ¿CUÁLES SON LOS FACTORES Y LAS CARACTERÍSTICAS  
QUE PUEDEN INFLUIR SOBRE O UTILIZARSE PARA LA ORIENTACIÓN ESPECÍFICA  
DE LOS MEDICAMENTOS EN EL TRACTO GASTROINTESTINAL?

El tracto gastrointestinal incluye la boca, el esófago, el estómago, el intestino delgado (duodeno, yeyuno, íleon), el intestino grueso (ciego, colon, recto). Cada parte tiene sus características (anatómicas, fisiológicas, fisicoquímicas, patológicas) lo que ofrece posibilidades para una liberación selectiva del fármaco (favoreciendo o modificando la permeabilidad de los fármacos a través de la membrana del tracto gastrointestinal).

En cuanto al uso y a las características de la orientación de los fármacos (ya sea para un efecto localizado o para una absorción sistémica) vamos a dividir nuestra discusión en cinco subgrupos:

1. Anatómico
2. Fisiológico
3. Bioquímico
4. Mecánico
5. Inmunológico.

1.1. *Las características anatómicas*

Se deben considerar cuatro factores diferentes: la superficie, el epitelio, la presencia de células secretoras de mucus, el drenaje venoso, el drenaje linfático.

—*La superficie*: el tracto gastrointestinal mide alrededor de 9 metros (entre 8 y 11 metros) y tiene una estructura que es, en principio, la misma a lo largo del tracto aunque se deben considerar las siguientes diferencias: la histología del epitelio, la presencia de pliegues, criptas y mecanismos de absorción, la presencia de células secretoras y glándulas, la secreción de numerosas enzimas digestivas, el drenaje de la mucosa y la extensión de la superficie de cada parte (Tabla 1): entre 0,015 y 0,07 m<sup>2</sup> para el recto, el esófago, el ciego y la cavidad bucal; entre 0,09 y 0,25 m<sup>2</sup> para el duodeno, el estómago, el colon y de 60 m<sup>2</sup> para el yeyuno y el íleon (lo que se debe a macro y microvellosidades). Es sabido que esta gran superficie del intestino delgado es muy favorable para la absorción de los fármacos incluso cuando no se presentan en su forma más absorbible.

—*El epitelio y las células secretoras de mucus*: el borde externo del tracto gastrointestinal está constituido por un epitelio no queratinizado que contiene glándulas de lubricación que originan una capa de mucus más o menos completa en la superficie del epitelio, cuya estructura depende del órgano (en la cavidad bucal se encuentra un epitelio escamoso estratificado que está constituido por 20 ó 50 capas mientras que el estómago y el duodeno tienen sólo una capa de epitelio).



TABLE 1

**Organ Size, Surface Area and Presence of Surface Processes  
(villi) in the Alimentary Canal (F - folds; MAV - macrovilli;  
MIV - microvilli)(3, 4, 5, 6, 7)**

Anatomic Unit	Average Length (cm)	Average Diameter (cm)	Absorbing Surface Area (m <sup>2</sup> )	Presence of Processes F, MAV, MIV
Mouth cavity	15-20	10	0.07	none
Esophagus	25	2.5	0.02	none
Stomach	20	15	0.11	F: +++ MAV: none MIV: none
Duodenum	25	5	0.09	F: + MAV: +++ MIV: +++
Jejunum	300	5	60	F: + MAV: +++ MIV: +++
Ileum	300	5	60	
Cecum	10-30	7	0.05	F: + MAV: + MIV: +
Colon	150	5	0.25	F: + MAV: none MIV: none
Rectum	15-19	2.5	0.015	F: + MAV: none MIV: none

—*El drenaje venoso*: es diferente para cada parte del tracto gastrointestinal (por ejemplo, en la boca, transcurre desde las venas de la lengua hasta la circulación sistémica). Debe señalarse, también, que el drenaje venoso desde el estómago, el intestino delgado, el intestino grueso y la ampolla rectal transcurre vía las venas mesentéricas para alcanzar la vena porta y pasar por el hígado antes de llegar a la circulación sistémica. Así, los fármacos que tienen una extracción hepática importante serán metabolizados antes que alcancen la circulación sistémica. El primer paso hepático puede ser utilizado para la orientación de los fármacos hacia el hígado (por ejemplo, la insulina, las sustancias antineoplásicas para el cáncer del hígado, los antimaláricos...).

—*El drenaje linfático*: es también diferente para cada parte del tracto gastrointestinal. La linfa llega a la circulación sistémica vía el canal torácico. A partir del estómago y del intestino los fármacos pueden ser absorbidos por

una vía indirecta o linfática. Las grandes moléculas como los triglicéridos en los quilomicrones, los péptidos o las proteínas pueden pasar por la central lacteal más rápidamente ya que las células se dividen con frecuencia a lo largo de la superficie del canal. La cantidad de linfa aumenta hasta el íleon donde se produce la agregación de nódulos linfoides denominados las placas de Peyer.

El drenaje linfático del intestino puede ser considerado como una ventana de absorción muy interesante para la orientación de los fármacos hacia la circulación sistémica.

TABLE 2

**Absorption Pathways, pH and Enzymes in the Alimentary Canal**  
**(P = passive diffusion; C = convective transport or aqueous**  
**channel transport; A = active transport; F = facilitated transport; I = ion-pair**  
**transport; E = entero, or pinocytosis)(7)**

Anatomic Unit	Absorption Pathway	Mean pH	pH Range	Enzymes and Others	Amount of Secretion (ml/day)
Mouth cavity	P, C	6.4	5.8 - 7.1	Ptyalin Maltase Mucin	500-1000 (saliva)
Esophagus	-	5.6			
Stomach	P, C, A(?)	1.5	1.0 - 3.5	Pepsin Lipase Rennin HCl	2000-3000 (gastric fluid)
Duodenum	P, C, A, F, I, E	6.9	6.5 - 7.6	Bile Trypsin Chymotrypsin Amylase Maltase Lipase Nuclease Peptidases	250-1100 (Bile) 300-1500 (Pancreatic Juice)
Jejunum	P, C, A, F, I, E	6.9	6.3 - 7.3	Erepsin Amylase Maltase Lactase Sucrase Peptidases	3000 (Intestinal Fluid)
Ileum	P, C, A, F, I, E	7.6	6.9 - 7.9	Lipase Nuclease Nucleotidase Enterokinase Peptidases	

### 1.2. *Las características fisiológicas*

Los mecanismos de absorción, el pH, las enzimas, la motilidad y el tiempo de tránsito constituyen los cuatro factores más importantes que conviene tener en cuenta (Tabla 2).

—*Los mecanismos de absorción*: si bien todos los mecanismos de absorción conocidos se encuentran en el tracto gastrointestinal no se hallan todos ellos en todas sus porciones de manera sistemática sino solamente en el intestino delgado. Sólo se encuentran la difusión pasiva y el transporte convectivo en la cavidad bucal, el colon y el recto (donde se añade la pinocitosis).

—*El pH*: a lo largo del tracto gastrointestinal varía desde 1 hasta 8 lo que puede facilitar la liberación del fármaco en un lugar específico si se administra una forma farmacéutica recubierta por sustancias sensibles al pH que pueden disolverse o destruirse a un pH dado. Sin embargo, el pH varía a lo largo del día dependiendo de la presencia o no del bolo alimenticio en el tracto gastrointestinal.

—*Las enzimas*: la secreción de las enzimas endógenas puede ser utilizada para la liberación de un fármaco en un lugar específico si se administran sustancias que pueden ser destruidas por estas enzimas.

—*La motilidad y el tiempo de tránsito*: generalmente, en la boca y en el esófago, el tiempo de tránsito es corto (existen algunas excepciones), pero la variación más importante a señalar respecto al tiempo de tránsito en el tracto gastrointestinal, es la del vaciamiento gástrico (la vida media del vaciamiento gástrico puede variar desde 1 hasta 5 horas). Dicho tiempo puede ser influido por numerosos factores como el tipo de alimentos, la cantidad, la osmolaridad, la viscosidad... (Tabla 3).

### 1.3. *Las características bioquímicas*

Tres características bioquímicas deben ser subrayadas: las secreciones endógenas, el pH y la flora del colon.

—*Las secreciones endógenas*: por ejemplo, las materias grasas pueden retrasar el vaciamiento gástrico por la secreción de una hormona que puede transmitir un mensaje a la pared intestinal. Los movimientos del estómago se detienen en este momento.

—*el pH*: ciertos fármacos que son destruidos en el estómago, debido a un pH muy bajo, pueden administrarse en una forma esterificada cuya solubilidad depende del pH.

—*Los microorganismos del colon*: Es cosa sabida que el colon contiene una gran cantidad de microorganismos así como sus secreciones microbianas. Dichas secreciones que contienen muchas enzimas pueden ser empleadas

TABLE 3

**Mean Transit Times in the Alimentary Canal**

Oral Cavity:	Under free will
Esophagus:	9 - 15 sec.
Stomach:	0.5 to 4.5 h
Small Intestine:	1 to 4 h
Large Intestine Rectum:	8 to 16 h

*Factors Influencing Transit Time :*

- Type of food (fat prolongs TT)
- Amount of food (and liquids)
- Osmolality
- Viscosity
- Temperature (4 °C get shortened; 45 °C get prolonged)

para destruir unos recubrimientos especiales que se utilizan para mejorar la liberación del fármaco en un lugar específico.

#### 1.4. *Las características mecánicas*

También puede utilizarse el tiempo de tránsito gastrointestinal. Se han estudiado algunos dispositivos mecánicos con el objeto de lograr una liberación constante durante un largo tiempo y para retener el sistema en un órgano específico como el estómago.

#### 1.5. *Las características inmunológicas*

Aproximadamente el 25% de la mucosa intestinal está formado por un tejido linfóide que es capaz, por un mecanismo inmunológico, de proteger el epitelio de los antígenos o de actuar como una barrera para impedir el paso de dichos antígenos a través del epitelio. Esta acción (incluyendo las inmunoglobulinas A) puede ser bloqueada o impedida de tal manera que algunas sustancias puedan ser absorbidas.

2. ¿CUÁLES SON LOS SISTEMAS, LOS DISPOSITIVOS  
O MÉTODOS QUE PUEDEN SER UTILIZADOS  
PARA ALCANZAR UN SITIO ESPECÍFICO EN EL TRACTO  
GASTROINTESTINAL?

Algunos ya existen, otros están en experimentación (ensayos clínicos). Unos se encuentran todavía en la pizarra o en los sueños de los industriales o universitarios.

## 2.1. La boca

Las formas clásicas son bien conocidas: los comprimidos orales, los comprimidos sublinguales, los comprimidos bucales, las soluciones bucales.

Generalmente, estas formas se ponen en la boca, sea debajo de la lengua, sea detrás de los labios inferior o superior. Hoy día, existen sistemas o dispositivos de liberación bucal. Sin embargo, es necesario saber que la velocidad de aparición del fármaco en la circulación sistémica después de la administración en la mucosa bucal es más lenta que la de la desaparición del fármaco de la boca (es el caso para la morfina y la petidina) (Tabla 4). Además, el tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima ( $T_{\max}$ ) sólo aparece después de la eliminación del dispositivo bucal a partir de su lugar de aplicación. Así, la mucosa bucal puede jugar el papel de un estanque o depósito de fármacos dependiendo de la histología de la mucosa.

Los nuevos sistemas son los siguientes:

### —Los comprimidos bioadhesivos

Ishida y colaboradores<sup>2</sup> han desarrollado una forma mucosal adhesiva que está constituida por un núcleo que contiene el fármaco (insulina),

TABLE 4

#### Bioavailability of some drugs after buccal administration

Drug	Delivery System	Species	Remarks	$t_{\max}$ (h)	Absolute Bioavailability (%)
Morphine	Tablet	Human		6	19.0
Meperidine	Solution	Beagle dog	Removed after 30 min application via buccal cell; aqueous solution	0.75	11.9
Insulin	Solution	Rabbit	Removed after 1 h application, aqueous solution	1.5	5.2
	Solution	Rabbit	Removed after 1 h application, via buccal cell; pH 3, 1% Brij. 35	2.0	11.9
	Solution	Beagle dog	Removed after 30 min application via buccal cell, pH 7.5	2.5	22.3

manteca de cacao y excipientes, y está rodeado por una mezcla de hidroxipropilcelulosa y carbopol 934.

Una patente inglesa describe un comprimido bioadhesivo de liberación prolongada, preparado por compresión de una mezcla de fármaco y de un polímero adhesivo activado por la saliva (hidroxipropilcelulosa y etilcelulosa)<sup>3</sup> (figura 1).

Nagai y Konishi desarrollaron, también, una forma mucosal adhesiva de lidocaína utilizando hidroxipropilcelulosa (HPC) y carbopol para calmar el dolor de muelas<sup>4</sup> (figura 2).

En Cincinnati, se han desarrollado comprimidos bucales especiales muy planos y finos por moldeado en caliente del fármaco (insulina) con excipientes para obtener el pH adecuado con o sin promotores de absorción en una solución de gelatina y carbopol P934<sup>5</sup>. Estos comprimidos tienen 1 milímetro de espesor y miden entre 1 y 2 centímetros.

—Las películas adhesivas de prodrogas

Muchos fármacos tienen un sabor amargo o no agradable lo que puede impedir su administración por vía oral. La síntesis de prodrogas solubles que son estables, pero hidrolizables en el plasma, ofrece la oportunidad para una administración por vía bucal.

Finalmente, para los jóvenes o ancianos que tienen dientes alterados, se

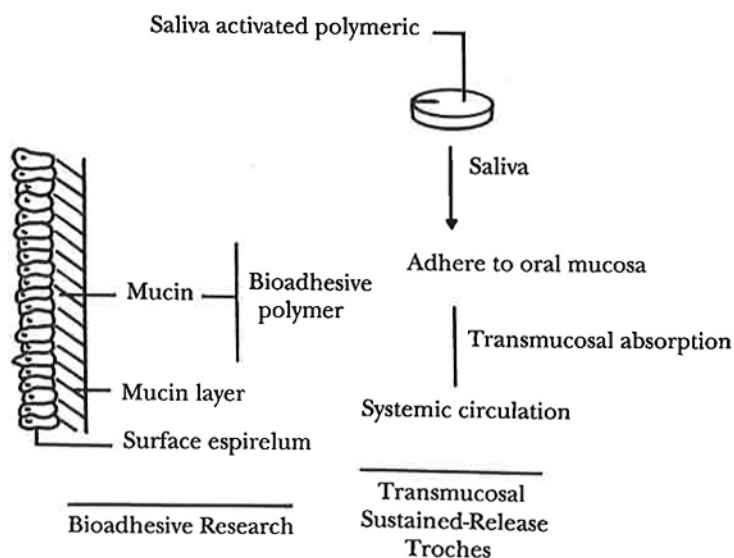


Figure 1. Schematic diagram of saliva-activated polymeric adhesive troches<sup>3</sup>.

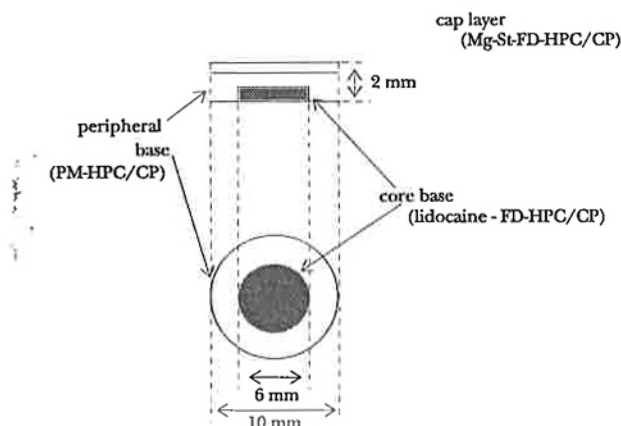


Figure 2. Schematic diagram of a mucosal adhesive dosage form of lidocaine.

puede imaginar introducir fármacos en las caries o en la bolsa periodoncial para obtener un tratamiento local o sistémico.

## 2.2. El estómago

### —Los sistemas de liberación prolongada o controlada

Generalmente, los sistemas de liberación prolongada o controlada se desarrollan teniendo en cuenta la absorción del fármaco a lo largo del tracto gastrointestinal. Estas formas están, también, limitadas en su duración de acción por el tiempo de tránsito en el tracto gastrointestinal lo cual depende del vaciamiento gástrico que es el factor más variable de todo el tracto gastrointestinal.

Se han desarrollado muchos trabajos con el fin de aumentar el tiempo de permanencia en el estómago, de las formas farmacéuticas. Por ejemplo, mediante la incorporación de materias grasas, lo que reduce el vaciamiento gástrico<sup>6</sup> o la utilización de polímeros bioadhesivos para fijar la forma sobre el tejido gástrico<sup>7</sup>.

Pero, en este último caso, podemos preguntarnos si es posible y conveniente para el paciente. ¡Probablemente no!

Un ejemplo clásico fue el sistema de liberación controlada realizado para la clorotiazida. Es una combinación de un polímero con microgránulos de albúmina que aumenta de manera evidente la biodisponibilidad del fármaco y la duración de su acción<sup>8</sup>.

### —Los sistemas de equilibrio hidrodinámico.

Se trata de sistemas flotantes que tienen una densidad total inferior a la del fluido gástrico y que pueden mantenerse flotando en la superficie de dicho líquido sin ser afectados por el vaciamiento gástrico.

De manera básica, estos sistemas son comprimidos o cápsulas que contienen entre 20 y 75% de uno o más hidrocoloides, esencialmente derivados de

la celulosa<sup>3</sup> (figura 3). La figura 4 presenta tres tipos de estos sistemas (patentes). La retención de la radiactividad a partir de una forma convencional y de un sistema de equilibrio hidrodinámico está ilustrada en la figura 5<sup>9</sup>.

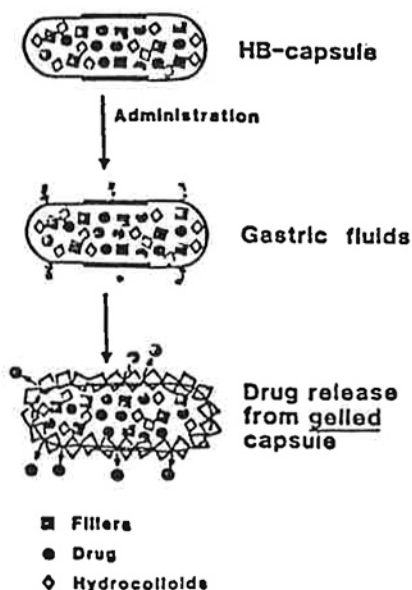


Figure 3. Working principle of the hydrodynamically balanced system (HBS). The hard gelatine capsule contains a special formulation of hydrocolloids which swell into a gelatinous mass upon entering of gastric fluid.

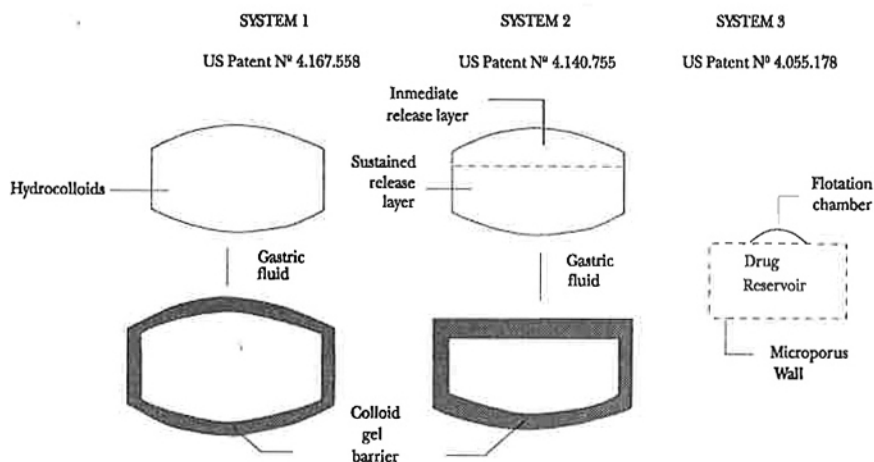


Figure 4. Different, patented hydrodynamically balanced systems (HBS)<sup>3</sup>.



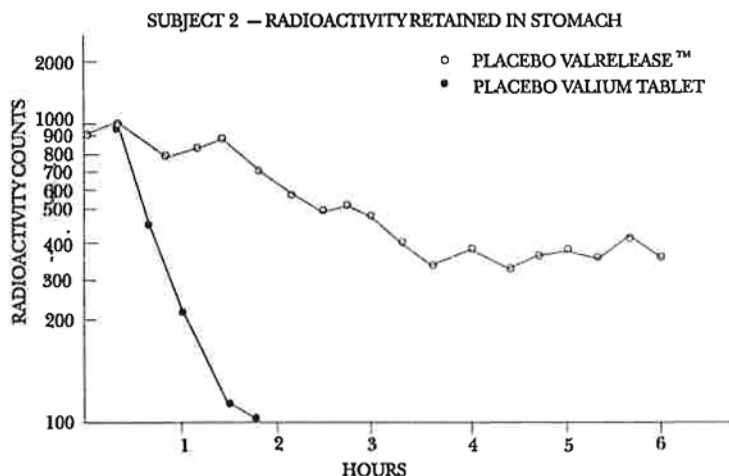


Figure 5. Quantitated data from scintigraphy study, showing gastric retention as a function of time for the HBS capsule and a conventional tablet (subject 2)<sup>9</sup>.

—*Los dispositivos de entrega gastroinflables*

Son otras formas flotantes que contienen partes que se inflan con gas a la temperatura del cuerpo (a partir de un líquido que se gasifica a una temperatura más alta, o sólidos que pueden transformarse en gas como los bicarbonatos o los carbonatos) y se encuentran incorporados en una matriz de plástico donde, después de su llegada al fluido gástrico, la matriz porosa se llena de gas y puede flotar.

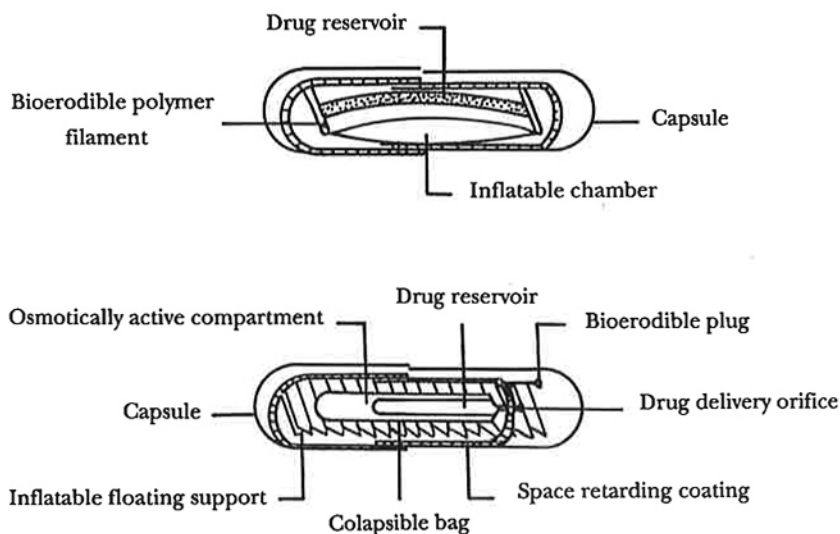


Figure 6. Gastro-Inflatable drug delivery devices (CIDO)<sup>3</sup>.

La figura 6 muestra dos de estos dispositivos. El primero contiene la parte que se infla dentro de una matriz de polímeros que es introducida en una cápsula de gelatina. Después de la disolución de la cápsula, la parte inflable se carga de gas y mantiene la cápsula flotando en la superficie. La liberación del fármaco sucede por difusión a partir del reservorio. El segundo dispositivo contiene un elemento que puede controlarse por la presión osmótica y un elemento inflable que es introducido en una cápsula biodegradable. Después de la administración, la cápsula se disuelve o se desintegra. El líquido en la parte flotante produce gas, debido a la temperatura y el líquido gástrico que difunde en el compartimiento por la presión osmótica, puede disolver la sal que tiene la actividad osmótica, la que a su vez, ejerce una compresión sobre la bolsa que contiene la solución de fármaco la cual es liberada a través de un orificio. Un tapón degradable que se halla en la parte flotante es destruido después de un tiempo predeterminado y el sistema se hunde.

—*Las formas de retención intragástrica (figura 7)*

Diferentes formas, por ejemplo, anillo, tetrahedro, disco, hoja de trébol, cinta, pellet hechos con silastic (siliconas) o con polietileno o mezclas de polietileno conteniendo 15% de sulfato de bario para permitir una visualización con los rayos X, pueden ser introducidas en cápsulas de gelatina y administradas a perros. El anillo y el tetrahedro pueden mantenerse durante 24 horas, pero la retención del disco y de la hoja de trébol se mantiene sólo entre el 40 y 67% de los casos y los anillos y las cintas no permanecen durante 24 horas.

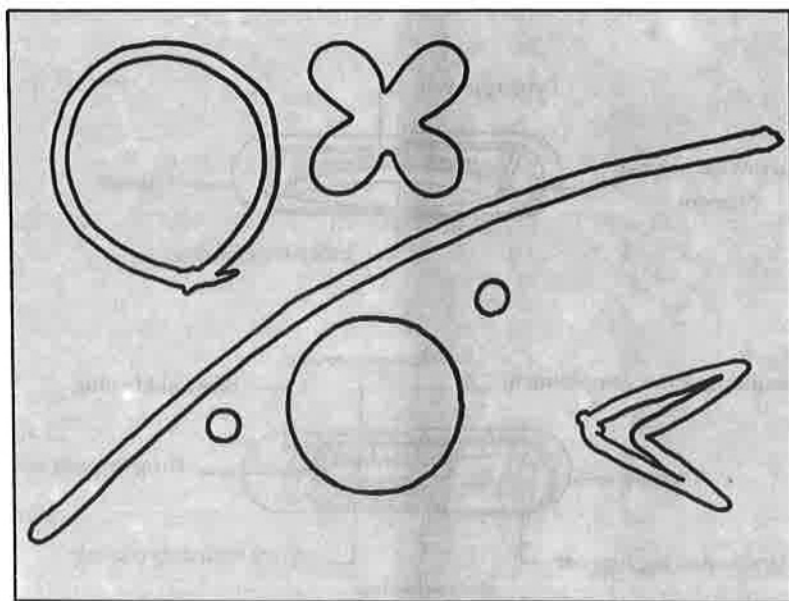


Figure 7. Shapes for intragastric retention of dosage forms.

### 2.3. *El intestino delgado*

Los sistemas mencionados hasta ahora aunque permanecen en el estómago están esencialmente formulados para liberar, lentamente y de manera continua, el fármaco en solución, en la parte superior del intestino delgado. Se han descrito otros sistemas que liberan al fármaco en el intestino. Por ejemplo, los microgránulos cuya liberación depende del pH (pH 7-8), las matrices constituidas por materias grasas que son destruidas por la lipasa y el sistema OROS o "Push-Pull OROS" que es bien conocido. Algunos de éstos presentan un retraso en la liberación de 3 horas. Como consecuencia, pueden alcanzar el intestino delgado para liberar un fármaco.

Otros sistemas que han sido desarrollados:

#### —*El recubrimiento entérico*

Estos sistemas se conocen desde hace décadas y son destinados a disminuir la irritación gástrica o la descomposición intragástrica de los fármacos. Sin embargo, hoy día, dichas formas ya no tienen un gran interés y muchas veces no se administran, debido a que por la variación del tiempo de vaciado gástrico, los resultados son irregulares y los niveles plasmáticos muy variables.

#### —*Los excipientes para prolongar el tiempo de tránsito gastrointestinal*

Los excipientes como el miristato de trietanolamina pueden utilizarse para prolongar el tiempo de tránsito de los fármacos en el tracto gastrointestinal (es el caso, por ejemplo, de la riboflavina).

#### —*La absorción linfática y especialmente por las placas de Peyer*

La mayoría de las veces, los fármacos alcanzan la circulación sistémica por la circulación sanguínea de la red capilar en las microvellosidades. Sin embargo, el sistema linfático es también una vía potencial para la absorción de fármacos a partir del intestino. Las macromoléculas como los péptidos, pueden ser absorbidos en la linfa a través de las placas de Peyer. Pero, ¿constituyen las placas de Peyer un buen lugar de absorción para las grandes moléculas? Estos órganos se encuentran en gran cantidad en los jóvenes y van disminuyendo hacia la edad avanzada (esencialmente en el hombre, los bovinos, los cerdos y los ratones). ¡Es un gran problema!

#### —*Los bioadhesivos*

Es posible incrementar el tiempo de tránsito si se emplean bioadhesivos pero los resultados no son demasiado reproducibles.

#### —*Los promotores de la absorción intestinal*

Es posible utilizar sustancias para aumentar la absorción intestinal como los ácidos grasos (ácido linoleico), las acilcarnitinas y las palmitatocarnitinas<sup>13-15</sup> y las microemulsiones<sup>16, 17</sup>. Sin embargo, es necesario realizar muchos otros estudios para determinar si su mecanismo está basado o no sobre un cambio reversible de la permeabilidad que puede modificarse en función de la interacción con las proteínas de las membranas, o formación de complejos

por los tensioactivos o la absorción específica por la linfa (por ejemplo, la ciclosporina en la rata).

—*La inmunología del tracto gastrointestinal*

Es cosa sabida que el tracto gastrointestinal se encuentra expuesto a los péptidos y a las proteínas exógenas de manera constante. Por eso se puede entender que una parte de estas sustancias pueda ligarse a un sistema inmunológico y provocar una respuesta inmunológica. Se ha demostrado que la absorción de sustancias de pequeño o gran peso molecular puede ser influida por la inmunización antes de su administración<sup>18-20</sup>. Es una posibilidad de orientación de los fármacos, pero es tan nueva que es necesario realizar muchas más investigaciones para preparar nuevos dispositivos o sistemas de liberación de fármacos.

—*La administración directa de fármacos por intubación intestinal*

Finalmente, otra vía de administración que puede emplearse en cirugía o para el tratamiento de los ancianos que no pueden ingerir alimentos, es la administración directa por un tubo intestinal, mediante una bomba, de fármacos en solución o en suspensión junto con alimentos líquidos. Este modo de nutrición, cargada de fármacos, puede mejorar su absorción, ya que el producto puede ser liberado directamente en o cerca de su ventana de absorción o de su sitio de absorción. Conviene señalar que el fármaco sigue un bolo alimenticio líquido y su migración a lo largo del tracto gastrointestinal. Así, estudios hechos en cefroxadina, una cefalosporina soluble, han demostrado el mejoramiento de la biodisponibilidad de dicha sustancia cuando se administra con dos tipos de nutrición líquida en comparación a cuando se administra sin nutrición líquida.

## 2.4. El intestino grueso y el recto

—*El colon*

El colon tiene una actividad digestiva enzimática débil. Sin embargo, en el hombre posee cerca de 400 especies de microorganismos distintos y la flora microbiana varía entre alrededor  $10^9/g$  y  $10^{13}/g$ <sup>15</sup>. Esta importante población microbiana puede ser utilizada para la orientación de fármacos. Por ejemplo, la sulfasalazina y los esteroides glucósidos pueden ser reducidos o hidrolizados por glucosidasas. Estas transformaciones mejoran la absorción.

Los péptidos pueden ser recubiertos por azopolímeros, con grupos azoaromáticos ( $R-C_6H_4-N=N-C_6H_4-R$ ), para formar una película impermeable que sea capaz de proteger al fármaco después de su administración por vía oral, particularmente en el estómago (enzimas proteolíticas) y en el intestino delgado. Cuando esta capa llega al colon, los microorganismos reducen el grupo azoaromático para formar un par de aminas ( $R-C_6H_4-NH_2 + H_2N-C_6H_4-R$ ), lo que puede cortar y alterar esta capa. Se produce así, la liberación del

fármaco y su absorción en el colon (por ejemplo, el caso de la insulina y el de la vasopresina)<sup>22</sup>.

Existe otro método para disminuir el metabolismo de los péptidos en el tracto gastrointestinal, es la sustitución de los L-aminoácidos por las formas D<sup>23</sup>.

Finalmente, ciertas fibras alimenticias como las que contienen los frijoles son destruidas por las bacterias (biodegradables). En estas fibras, es posible introducir fármacos para administrar diferentes formas galénicas<sup>24</sup>.

#### —El recto

Se conoce bien el drenaje venoso del recto humano. Un fármaco puede pasar a través o evitar el hígado, según se absorba por la parte alta o baja del recto, respectivamente.

Para alcanzar la circulación sistémica directamente (RFPP: renal first-pass prevention, prevención rectal del primer paso hepático), el sistema de liberación del fármaco puede administrarse y localizarse directamente detrás del primer esfínter rectal.

Para alcanzar el hígado (RFPA: rectal first-pass aiding, ayuda rectal al primer paso hepático), el sistema de liberación del fármaco debe introducirse en la ampolla del recto, es decir, a 12 ó 15 centímetros del ano.

Esta administración rectal profunda (RFPA) fue estudiada para la administración de insulina cuyo órgano blanco fue el hígado<sup>25-27</sup>. Así, utilizando geles rectales de pH 8, conteniendo glicéridos de glicocola etoxilados y deoxicolato de sodio, se estudió su absorción en conejos diabéticos y norma-

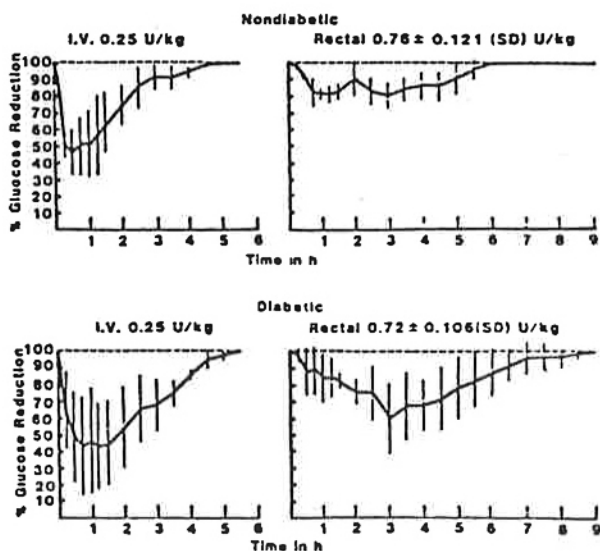


Figure 8. Reduction (means  $\pm$  SD) in glucose concentration in % of baseline in nondiabetic (top) and diabetic (bottom) rabbits as function of time after I.V. and rectal route of administration in form of a rectal gel (RG-7)<sup>3</sup>.

les y en voluntarios humanos. La curva de reducción de la glicemia en función del tiempo, para una formulación (RG-7) en los conejos diabéticos y normales se encuentra en la figura 8.

La prevención del primer paso hepático fue utilizado para la teofina, administrada por vía rectal en una bomba osmótica alzet que se introduce detrás del primer esfínter rectal. Unos autores de Holanda obtuvieron como una perfusión de este fármaco, pero sólo en voluntarios... Se han propuesto dispositivos bioadhesivos pero la cuestión es saber si son bien aceptados por los pacientes.

### CONCLUSIÓN

Para concluir, se puede decir que, con excepción de la vía bucal o rectal que son utilizadas por el paciente y pueden controlarse exactamente, parece que todos los otros sistemas o dispositivos de liberación de fármacos pueden ser influidos por todos los fenómenos que caracterizan el tracto gastrointestinal.

¿Cuál podría ser el sistema ideal de orientación de la liberación de fármacos a sitios específicos? La respuesta es probablemente no un sistema clásico sino quizás una cápsula de alta frecuencia que pueda liberar el fármaco en un lugar preciso, en el momento adecuado, o aún, una lanzadera intestinal (GI shuttle) que fuera monitorizada por un D.A.D. sistema (Dial a drug), cada fármaco incluido teniendo su número propio.

### Referencias

1. RITSCHER W.A. *Targeting in the gastrointestinal tract: new approaches*. Presented at the: 11<sup>th</sup> Annual Meeting of Clinical Pharmacology, Bobenheim, Germany, November 1, 1990. Accepted for publication in *Methods and Findings of Experimental and Clinical Pharmacology*.
2. ISHIDA M., MACHIDA Y., NAMBU N. and NAGAI T. *New mucosal dosage form of insulin*. *Chem. Pharm. Bull.* 29: 810-816 (1981).
3. BANAKAR U.V. *Drug delivery systems of the 90's*. *Amer. Pharm.* 27: 39-48 (1987).
4. NAGAI T. and KONISHI R. *Buccal/gingival drug delivery system*. *J. Controlled Rel.* 6: 353-360 (1987).
5. RITSCHER W.A., RITSCHER G.B., FORUSZ H. and KRAELING M. *Buccal absorption of insulin in the dog*. *Res. Chem. Path. Pharmacol.* (in print).
6. GRONING G. and HEUN G. *Oral dosage forms with controlled gastrointestinal transit*. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 10: 327-539 (1984).
7. PARK H. and ROBINSON J.R. *Bioadhesive polymers as platforms for oral-controlled drug delivery: Method to study bioadhesion*. *Int. J. Pharm.* 19: 107-127 (1984).
8. LONGER M.A., CH'NG H.S. and ROBINSON J.R. *Bioadhesive polymers as platforms for oral controlled drug delivery III: oral delivery of chlorothiazide using a bioadhesive polymer*. *J. Pharm. Sci.* 74: 406-411 (1985).

9. SHETH P.R. and TOSSOUNIAN J.L. *The hydrodynamically balanced system: A novel drug delivery system for oral use*. Drug Dev. Ind. Pharm. 10: 313-339 (1984).
10. SHETH P.R. and TOSSOUNIAN J.L. US Patent 4, 126, 672, 1978.
11. CHIEN Y.W. *Potential developments and new approaches in oral controlled-release drug delivery systems*. Drug Dev. Ind. Pharm. 9: 1291-1330 (1983).
12. MORIMOTO K., KAMIYA E., TAKEEDA T., NAKAMOTO Y. and MORISAKA K. *Enhancement of rectal absorption of insulin in polyacrylic acid aqueous gel bases containing long chain fatty acids in rats*. Int. J. Pharmaceutics 14: 149-157 (1983).
13. FIX J.A., ENGLE K., PORTER P.A., LEPPER P.S., SELK S.J., GARDNER C.R. and ALEXANDER J. *Acylcarnitines: Drug absorption-enhancing agents in the gastrointestinal tract*. Am. J. Physiol. 14: G332-G340 (1986).
14. FIX J.A. *Absorption enhancing agents for the GI system*. J. Controlled Rel. 6: 151-156 (1987).
15. MOOSE W.E.C., GATO E.P. and HOLDEMAN L.V. *Some current concepts in intestinal bacteriology*. Am. J. Clin. Nutr. 31: S33-S42 (1978).
16. OZAWA Y., MIZUSHIMA Y., KOYAMA I., AKIMOTO M., YAMAGATA Y., HAYASHI H. and MURAYAMA H. *Intestinal absorption enhancement of coenzyme Q10 with a lipid microsphere*. Arzneim.-Forsch. 36: 689-690 (1986).
17. RITSCHHEL W.A., RITSCHHEL G.B., SABOUNI A., WOLOCHUK D. and SCHROEDER T. *Study on the peroral absorption of the endokapeptide cyclosporine A*. 3<sup>rd</sup> Annual Meeting of AAPS, Orlando, Oct. 31 to Nov. 3, 1988.
18. RUBINSTEIN A., HON KIN LI V., GRUBER P. and ROBINSON J.R. *Gastrointestinal-physiological variables affecting the performance of oral sustained release dosage forms*. In: "Oral Sustained Release Formulations: Design and Evaluation". A. Yocobi and E. Halporin-Walega, Pergamon Press, New York, N.Y. Chapter 6, pp. 125-156.
19. NAKAMURA J., YAMAMOTO A., TAKADA S., KIMURA T. and SEZAKI H. *Antigen-induced decrease of salicylic acid absorption from the small intestine in actively immunized rats*. J. Pharm. Dyn. 5: 278 (1982).
20. YAMAMOTO A., UTSUMI E., HAMAURA T., NAKAMURA J., KIMURA T., HASHIDA M. and SEZAKI H. *Immunological control of drug absorption from the gastrointestinal tract: Effect of local anaphylaxis on the intestinal absorption of low molecular weight drugs in the rat*. J. Pharm. Dyn. 8: 830 (1985).
21. BEYSSAC E., CARDOT J.M., HABERER J.P. and J.M. AIACHE. *Pharmacokinetic study of cefroxadine under enteral nutritions*. Third European Congress of Biopharmaceutics and Pharmacokinetics, Freiburg, April 21-24, 1987 (Germany).
22. SAFFRAN M., KUMAR G.S., SAVARIAR C., BURNHAM J.C., WILLIAM S. and NECKERS D. *A new approach to the oral administration of insulin and other peptide drugs*. Science 233: 1081-1084 (1986).
23. SAFFRAN M. *Oral administration of peptides*. Endocrinologica Experimentalis 16: 327-333 (1982).
24. GRUBER P., LONGER M.A. and ROBINSON J.R. *Some biological issues in oral, controlled drug delivery*. Advanced Drug Deliv. Rev. 1: 1-18 (1987).
25. RITSCHHEL W.A., RITSCHHEL G.B., RITSCHHEL B.E.C. and LUCKERD P.W. *Rectal delivery systems for insulin*. Meth. Find. Exptl. Clin. Pharmacol. 10: 645-656.
26. RITSCHHEL W.A., RITSCHHEL G.B. *Rectal administration of insulin*. Meth. Find. Exptl. Clin. Pharmacol. 6: 513-529 (1984).
27. RITSCHHEL W.A., RITSCHHEL G.B. and SATHYAN G. *Insulin drug delivery systems: Rectal gels*. Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol. 62: 103-112 (1988).

# DISEASE AND BIOAVAILABILITY PATHOLOGICAL CONDITIONS LIKELY TO INFLUENCE EXTENT AND/OR RATE OF ABSORPTION

W.A. Ritschel\*

## INTRODUCTION

Bioavailability can be defined in a simplified form as the extent and rate of absorption of a drug or its active moiety into systemic circulation. Bioavailability in general serves two purposes: (1) the *absolute* bioavailability reveals how much of an extravascularly given drug product is actually absorbed, and (2) the *relative* bioavailability gives information on the rate and extent of absorption of a given drug product when compared to an approved standard formulation administered by the same route of administration. In both cases the "*performance*" of a drug product (i.e. its *formulation* is tested, keeping all the other parameters constant) which may influence the pharmacokinetics of the drug. Therefore, bioavailability is tested in *healthy volunteers*, who do not receive any other drug, who are carefully screened for age, height, body weight, blood chemistry and medical history, and who receive the products to be tested at the same time of day with identical conditions of fasting, food, activity, etc. However, *drugs are usually not intended for healthy people, but for those suffering from one or more ailments*, arising from disease processes. And diseases are processes which *alter* the normal functions of the body. Therefore, the normal functions involved in or leading to absorption of an extravascularly administered drug may be altered by disease, thereby affecting the bioavailability of the drug.

Not only the absorption process may be altered, as result of disease, but any of the other pharmacokinetic phases may be altered too, namely distribution, metabolism and elimination.

Disease itself is not a constant, rather is changing dependent on state of the disease, which makes it difficult to find a collective of patients being homogeneous regarding disease, disease state, therapy, and other factors. Accordingly, the question of bioavailability in disease is much more complex than a single Abbreviated New Drug Application (ANDA) or New Drug Application (NDA) evaluation was for marketing of a drug product.

\*University of Cincinnati Medical Center Cincinnati, Ohio, 45267, USA.



Because the body handles many drugs and endogenous substances similarly, diseases that alter the pharmacodynamics of endogenous substances may also alter the pharmacodynamics of the drugs. The ability to predict or understand how pathological conditions can modify drug kinetics requires an understanding of the interrelationship among the various parameters. Bioavailability, distribution, and clearance (loss) represent three major pharmacokinetic variables. The pattern of the area under the concentration-time curve (AUC) is a function of the bioavailability, distribution, and loss factors.

#### DISEASE, BIOAVAILABILITY AND BIOEQUIVALENCE

Most drugs are given perorally. Disease-related alteration in bioavailability may be due to the presence of gastrointestinal diseases, or secondary to shock, cardiovascular, hepatic or renal diseases. The latter causes would also influence bioavailability of drugs given by any other than the peroral route of administration.

A condition in general *bioavailability testing* is that the total plasma clearance of the drug remains *unchanged*. However, in *disease*, the total clearance may change because of alteration in the drug's distribution within the body, both centrally as well as peripherally, and/or drug's elimination from the body by any pathway of excretion as can be seen from equation 1:

$$\begin{aligned} Cl_{tot} &= k_{el} \cdot V_d = k_{13} \cdot V_c = \beta \cdot V_{d\beta} \\ &= 0.693 \cdot V_d t_{1/2} = 0.693 \cdot V_{d\beta} / t_{1/2\beta} \end{aligned} \quad (1)$$

where  $Cl_{tot}$  is the total clearance;  $V_d$ ,  $V_c$  and  $V_{d\beta}$  are the apparent volume of distribution in the one-compartment model, the volume of distribution of the central compartment and the apparent volume of distribution in the two-compartment model;  $k_{el}$  is the overall elimination rate constant in the one-compartment model;  $k_{13}$  is the elimination rate constant from the central compartment;  $\beta$  is the hybrid terminal disposition rate constant.

Hence, when testing the drug product's performance for possible changes in bioavailability due to pathologic conditions, we keep the drug formulation constant and study the influence of disease on possible changes in rate and extent without the condition of having equal  $Cl_{tot}$ . *In general bioavailability testing, we compare two or more different dosage forms with each other under same test conditions*, whereas *in disease state bioavailability we compare different physiologic and pathophysiologic conditions using the same dosage form* (drug product).

General bioavailability studies are usually designed and analyzed as is done for an ANDA using a crossover design. However, if interventions of the type of pathologic processes are studied, the interventions, rather than the dosage form are changed. To study the intervention "disease", it is not

possible to use a crossover design, and a parallel design is more appropriate. Also, "disease" is not a constant, it is often changing in intensity and may appear in various forms. Hence, it is very difficult to find a population of patients who are homogenous for the disease, the disease state, therapy, overall treatment plan, dosage regimen, concomitant other drug usage, etc.

Disease not only may influence extent and rate of absorption, but the area under the curve may apart from absorption aspects be changed due to altering the other pharmacokinetic phases, i.e. distribution, metabolism and elimination. Several reviews addressed the influence of disease on the pharmacokinetic processes (1-5).

If one would like to equate bioavailability with clinical or therapeutic effectiveness, it would mean that the dosage forms would have to be tested for each disease listed in the package insert the drug product is claimed to be therapeutically effective. Moreover, in certain cases one would even have the test be performed in various states (severity) of a disease. Apart from the ethical and medical aspects of drug testing in patients for absolute bioavailability it seems very unlikely to find enough patients having the identical disease state, have no other drugs given concomitantly, and are otherwise a similar cohort regarding age, body weight, blood chemistry, etc. Additionally, the disease state may change as result of therapy, thus invalidating any crossover.

However, it is tremendously important to the clinician to have information available on drug disposition and bioavailability to optimize drug therapy.

The author believes that such information should be made available under the heading of "Clinical Pharmacology" in package inserts, but should not become a condition or part of NDA or ANDA bioavailability testing.

Regarding bioequivalence in disease there is practically no information available in the literature. As mentioned above, crossover design in patients to study two or more dosage forms is very difficult for reasons of changing disease state, number of subjects, polypharmacy, etc.

One has to be aware of and clearly state that a comparison between diseased subjects and healthy volunteers based on the total area under the blood level-time curve (AUC), after extravascular administration is not permissible in the sense of bioavailability testing, because one has to assume that the total clearances are different in the two population groups. It is known that differences in  $Cl_{tot}$  have an inversely proportional effect on AUCs (2). Even if the elimination half-life,  $t_{1/2}$  is the same for both population, one cannot assume same or similar clearance, because  $t_{1/2}$ , as dependent variable depends on  $Cl_{tot}$  and  $V_d$ , as shown in equation 1. The only way to determine the true extent of absorption would be by additional determination of  $Cl_{tot}$  I.V. administration. This is not possible in critically ill patients because I.V. and P.O. study cannot be carried out simultaneously unless a radiolabeled

drug would be used for one route of administration. If studied on different days, both,  $Cl_{tot}$  and  $V_d$  may change.

PHARMACOKINETIC PHASES LIKELY TO BE INFLUENCED  
BY DISEASES

*Liberation*

Liberation is the release of drug from the dosage form. In case of oral, sublingual or buccal administration, reduction in saliva production (blockage of salivary ducts; benign and malignant tumors of salivary glands; radiation therapy in head/neck tumor patients) will delay the time of dissolution of oral dosage forms. In peroral administration, achlorhydria, hyperacidosis, impaired gastric secretion may change the time for dissolution of the drug and the amount dissolved due to change in pH or volume of gastric fluid which may delay and/or reduce absorption. In case of intramuscular and subcutaneous administration, hypo- or hyperthermia, and resultant changes in the blood flow rate the area of injection will influence the rate of dissolution of an injected suspension and the rate of absorption of the dissolved drug. It seems that the methodology for evaluating the process of liberation is to study the rate and extent of absorption of the drug in solution and as the dosage form.

*Absorption*

The absorption on any drug given extravascularly is characterized by two terms, namely rate and extent. For rate, one may simply compare the time to reach the peak,  $t_{max}$ , and the peak concentration  $C_{max}$ . For this, two or more populations, such as healthy *versus* a given disease can be compared. The extent of absorption is determined by comparing the area under the curve (AUC) after administration by the extravascular (EV) route with that after I.V. administration (corrected for dose size given) and obtain the absolute bioavailability F:

$$F = \frac{AUC_{Extravascular} * D_{Intravascular}}{AUC_{Intravascular} * D_{Extravascular}} \quad (2)$$

However, a comparison of the AUCs obtained after E.V. administration between healthy and diseased subjects is not permissible, because one has to assume that the total or plasma clearances,  $Cl_{tot}$ , are different in the two population groups. Differences in  $Cl_{tot}$  have an inversely proportional effect on AUCs (2).

A comparison of the total amount of drug excreted in urine at infinite time (i.e.  $> 7 \times t_{1/2}$ ) between healthy and diseased subjects is not permissible for the same reason.

### Distribution

The volume of the central compartment,  $V_c$ , is the proportionality constant between an I.V. dose and the initial plasma concentration.  $V_c$  is used to calculate loading doses. The volume of distribution during the terminal phase or  $\beta$ -phase,  $V_\beta$ , is the proportionality constant between the amount of drug in the body post-distribution and the plasma concentration during the elimination phase. The volume of distribution at steady state,  $V_{ss}$ , is the proportionality constant between the amount of drug in the body and the plasma concentration at steady state.

$V_\beta$  depends on the rate of elimination from the central compartment, whereas  $V_{ss}$  is independent of the elimination process. Hence,  $V_\beta$  will be influenced in case of disease-altered elimination, whereas distributional changes independent of elimination are reflected in  $V_{ss}$ .

Because the onset and duration of action of a drug is dependent on the rate and extent of distribution, a change in the apparent volume of distribution,  $V_d$ , (or  $V_\beta$ ) may change the drug concentration in blood or plasma and at the receptor site. With increasing  $V_d$  the concentration in blood or plasma decreases, and *vice versa*. Several diseases affect the  $V_d$ , which may occur by quite different mechanisms, such as alterations in blood flow, pH changes, protein binding, etc. Tissue perfusion is dependent on the cardiac output. In myocardial infarction, shock and heart failure,  $V_d$  for many drugs is reduced primarily due to reduced blood supply to peripheral tissues. This results in increased drug concentration in blood which may lead to toxicity. At the same time, clearance is often reduced, aggravating the situation by allowing unwanted drug accumulation.

Many of our drugs are weak electrolytes. Relatively small changes in the acid-base balance may have a disproportionate effect on the degree of ionization of weak organic acids and bases whose  $pK_a$  is close to the physiologic pH of 7.4. For example, the myocardial uptake and efficacy of lidocaine ( $pK_a$  7.9) is reduced by severe acidosis (7).

Binding of drugs to proteins may be altered in diseases. Among the consequences are changes in  $V_d$ , displacement from binding, saturation of binding sites and changes in the ratio of free to total drug concentration ratio.

$\alpha_1$ -Acid glycoprotein, to which predominantly basic substances bind, may be drastically increased in plasma after acute stress, trauma, severe illness and surgery.

Drugs are not only bound to plasma proteins (about 180 g in a 70 kg person), but also to tissue proteins (about 10 kg in a 70 kg person). Plasma albumin and  $\alpha_1$ -acid glycoprotein are important tissue proteins. Alterations in plasma and tissue protein binding may have significant effect on  $V_d$ .

### Metabolism

The influence of diseases and disease states on drug metabolism has been

extensively reviewed (8-10). It is very difficult to establish general patterns due to the variety of enzymatic processes and pathways available, as well as the wide range of hepatic diseases. Also, there are no universally applicable endogenous or exogenous markers or indicators available which permit prediction of the metabolic capacity. This refers to both, low and high hepatic clearance compounds. For low hepatic clearance compounds the clearance is proportional to and limited by enzyme activity, whereas for high clearance compounds the clearance is limited by hepatic blood flow. The trimethadione tolerance test (ratio of the metabolite dimethadione (parent drug) four hours after P.O. dosing of 4 mg/kg seems to be a promising test to estimate hepatic parenchymal function which shows good correlation with indocyanine green retention, serum choline esterase and albumin (11).

### *Excretion*

In diseases involving the kidney, the extent of reduction of glomerular filtration rate, GFR, can be quantified by the creatinine clearance, and hence, prediction of the renal elimination of drugs by glomerular filtration can be made. The GFR is usually also a good predictor for drugs actively secreted, since the nephron acts as a unit (12), except in case of mild interstitial nephritis where active tubular secretion declines without change in GFR. Determination of creatinine clearance seems to have a 25 to 35% error range (13), whereas the error range of inulin clearance is below 10% (2). The use of serum creatinine instead of creatinine clearance to predict renal impairment needs careful consideration and is useful only in stabilized renal function, and should not be used in patients of very old age, bedridden ones, cachexia, uremia (14).

In renal disease, the extent of protein binding is often reduced. For kinetic evaluation, it is necessary to determine the extent of protein binding in addition to the GFR.

## DISEASES AND DISEASE STATES AFFECTING RATE AND EXTENT OF ABSORPTION

### *Gastrointestinal Diseases*

In acute, severe conditions such as bowel obstruction and paralytic ileus after acute pancreatitis, or ulcer perforation, P.O. administration is contraindicated. In acute transient conditions such as food poisoning (toxins) and acute infective enteritis, symptomatic treatment is given. Bioavailability may be influenced by drugs prescribed for symptoms as well as by other drugs used concomitantly. The largest group are the chronic gastrointestinal diseases which may alter the bioavailability of a drug administered perorally by producing variation in both the amount of drug absorbed and rate of drug absorption.

### *Gastrointestinal Motility*

Disease states such as atrophic gastritis, gastric carcinoma, pyloric stenosis, pancreatitis, gastric ulcer have been found to delay the gastric emptying whereas conditions like celiac disease, cholecystitis, duodenal ulcer, stress and gastroenterostomy accelerate stomach emptying (15).

### *Diseases of the Stomach*

Achlorhydria has been studied for its effect on drug absorption. Its effect on gastric emptying rate is uncertain (16) but it influences drug absorption by a direct pH effect. Absorption of aspirin in patient with achlorhydria increased significantly (16). It is generally expected that increased gastric pH, as in achlorhydria would inhibit aspirin absorption because more of drug is in the ionized form. It is possible that dissolution, which is rate-limiting for absorption, may be increased in achlorhydric patients.

Achlorhydria decreased the bioavailability of sulpiride from tablets coated with polyvinylacetate: diethylaminoacetate (insoluble at  $\text{pH} > 4$  to 5) in the fasting state, but increased it in presence of food (17).

There is no difference in extent of absorption of fluconazole ( $\text{pK}_a$  1.5) between normal and elevated gastric pH whereas the bioavailability of ketoconazole ( $\text{pK}_a$  6.5) is significantly reduced (by 95%) at elevated pH (18).

### *Diseases of the Small Intestine*

Celiac disease, or gluten enteropathy, is an inflammatory condition of the proximal intestine, characterized by the presence of total or subtotal villous atrophy, due to the destruction of numerous villi or microvilli by ingestion of gluten, a viscous protein contained in cereals (19). Also associated with celiac disease, is a deficiency of enzymes, such as non-specific esterases. The rate of gastric emptying is increased. Crohn's disease is an inflammatory condition of unknown etiology that is associated primarily with the distal small intestine and proximal large bowel. Both of these diseases are associated with malabsorption syndromes.

There are four different patterns of antibiotic absorption in celiac disease: increased, delayed, reduced, and normal (20-22). The absorption of pivampicillin is reduced due to enzyme deficiencies of small gut esterases necessary for the hydrolysis of the inactive to the active drug (21). The timing of the peak plasma concentration after peroral administration of lincomycin and amoxycillin is delayed in celiac disease (21). This may present a problem because the time at which the organism is most susceptible to the drug and the time of the peak plasma concentration may not coincide.

In Crohn's disease, marked alterations in the plasma concentration-time curve have been observed after peroral administration of lincomycin, trimethoprim and sulphamethoxazole (20). The peak plasma concentration

after administration of these drugs normally occurs at 2 hours, but in Crohn's disease the peak occurs at 4 hours. There is a disproportionate increase in the absorption of sulphamethoxazole from co-trimoxazole compared with trimethoprim, which alters the optimum synergistic ratio of trimethoprim to sulphamethoxazole so that there is a relative excess of sulphamethoxazole.

Plasma levels of propranolol are increased in celiac disease and markedly increased in Crohn's disease (23) and may be either due to improved absorption of propranolol or due to altered hydrogen ion concentration at the surface of the intestinal epithelium. Propranolol levels after peroral administration are also increased significantly in diseases like ulcerative colitis, rheumatoid arthritis and staphylococcal pneumonia. This casts doubt on the reasoning given above that the absorption efficiency is increased. Schneider *et al.* (24) and Kendall *et al.* (25) have identified elevated levels of  $\alpha_1$ -acid glycoprotein in plasma in all disease conditions. Propranolol is a basic drug and like most other basic drugs binds to  $\alpha_1$ -acid glycoprotein. Pfafsky *et al.* (26) have demonstrated a high correlation between levels of  $\alpha_1$ -acid glycoprotein and binding of propranolol. Thus, it is likely that in Crohn's disease in which  $\alpha_1$ -acid glycoprotein levels are elevated, increased binding of propranolol causes a distribution shift that favors drug concentration in plasma giving rise to increased circulating drug concentrations.

Drug absorption in patients with intestinal villous atrophy has been studied by Mattila *et al.* (27). For isoniazid, chloramphenicol, salicylates and cycloserine, no differences from normal controls were found.

#### *Disease of the Large Intestine*

For drugs absorbed throughout the gastrointestinal tract, diseases of the large bowel may be important. Colitis, diarrhea, bowel obstruction, amebic dysentery, and constipation may influence drug absorption, although there have been no reports of substantially altered drug absorption under these conditions (28).

#### *Gastrointestinal Infections*

Shigellosis, Salmonella gastroenteritis, cholera, staphylococcal food poisoning, and infestation by worms or protozoa can cause diarrhea, which can give rise to drug malabsorption, resulting in decreased bioavailability (28). The absorption of both ampicillin and nalidixic acid is reduced by diarrhea (29).

Absorption of these two drugs is reduced but the extent of reduction depends on the severity of the condition. There are either 'good' absorbers or 'poor' absorbers of these compounds and the drug concentrations are markedly reduced in 'poor' absorbers but not in 'good' absorbers. The poor absorbers are usually younger, low body weight infants with severe diarrhea.

The activity of sulfasalazine in treatment of Crohn's disease is dependent



on bacterial microflora in the colon (30). Some of the drug is absorbed intact whereas the majority is cleaved by the bacteria to release the active moiety 5-amino salicylate.

### *Gastrointestinal Surgery*

Partial removal of the stomach and connection of the remaining gaster to the duodenum (Bilroth I) or the jejunum (Bilroth II) may result in dumping syndrome (loss of reservoir function), and, particularly after Bilroth II, creating a blind loop, results in bacterial overgrowth, and reduced activity of pancreatic enzymes. Gastrectomy may result in osmotic diarrhea and decreased intestinal transit time.

Massive intestinal resection following vascular insult, regional enteritis, jejuno-ileal bypass for morbid obesity or ileostomy for distal malignancy are well tolerated up to 50% resection, if the proximal duodenum and the distal ileum are spared, including the ileocecal valve. Absorption by passive diffusion in general can be reduced by massive resection due to concomitant decrease in mucosal surface area.

Massive resection of the small intestine may deprive the bowel of both, activity of mucosal enzymes and of bacterially-produced enzymes which may result in reduction of biotransformation of ester prodrugs to the active moiety, such as erythromycin, chloramphenicol, pivampicillin, steroid and other esters.

Sulfasalazine is ineffective in patients with Crohn's diseases who have a relapse after colonic resection but it is effective in patients with intact colon<sup>31</sup>. This may be due to loss of bacteria with resection.

### *Cardiovascular Diseases*

Cardiac failure is that pathophysiological state in which an abnormality of cardiac function is responsible for the failure of the heart to pump blood at a rate in accordance with the requirements of the metabolizing tissues at rest or during normal activity. The spectrum of cardiac failure ranges from mild congestive heart failure to cardiogenic shock (32).

Cardiac failure could be either a forward failure, characterized by insufficient venous drainage from dependent organs. Congestive heart failure is due to stasis and edema in dependent areas.

A reduced blood flow due to decrease in cardiac output and/or sympathetically mediated vasoconstrictors reduces the rate of drug absorption (33).

As a consequence of sympathetic nervous stimulation, blood flow is redistributed so that higher fractions of cardiac output go to brain and heart, and smaller fractions go to kidney, skin and splanchnic tissues (32). Alterations of the autonomic nervous system (increased sympathetic and decreased parasympathetic activity) and/or tissue hypoperfusion could



reduce gastrointestinal motility and increase transit time, thus resulting in delayed peroral absorption and a decrease or increase in bioavailability, depending on the drug (33).

Edema of the intestinal wall leads to malabsorption of fat in patients with congestive heart failure (34). Mucosal edema might reduce epithelial permeability, thereby affecting drug absorption.

Reduced mesenteric and intestinal villus blood flow is associated with cardiac failure (35). For drugs that are highly permeable to the intestinal mucosa, reduced villus blood flow could delay diffusion and the rate of absorption. Thus, gastrointestinal blood flow may be the rate-limiting step in the absorption of drugs.

A decreased flow may diminish the rate of removal of passively absorbed drugs (36).

Decreased blood flow could possibly interfere with active transport of drugs owing to reduction of the oxygen supply to tissues (37).

Decreased blood flow could possibly interfere with active transport of drugs owing to reduction of the oxygen supply to tissues (37).

Examples of drugs the absorption of which is altered in cardiac failure are procainamide, quinidine, digoxin, and diuretics.

### *Hepatic Diseases*

The influence of hepatic disease on bioavailability of drugs may be highly variable and generally unpredictable. Depending on the stage and progress of the specific disease, the drug, and the individual patient, bioavailability may be increased, decreased, or unchanged.

In terms of drug absorption and disposition, the liver occupies a unique position, both functionally and anatomically. It is positioned between the systemic circulation and the vasculature that drains the absorptive areas of the gastrointestinal tract. Therefore, virtually all the blood perfusing the areas of the gastrointestinal tract from which perorally administered drugs are absorbed, passes into the portal vein and through the liver before entering the general systemic circulation. For drugs that are slowly cleared by the liver, the position of the liver between the portal and general systemic circulations is of minimal importance; the availability of a drug is not altered appreciably if it is poorly extracted by the liver (38). For drugs that are highly extracted by the liver, the position of the liver relative to drug absorption is crucial; entry into the systemic circulation may be negligible for drugs that are highly extracted by the liver. Therefore, drugs that are highly extracted by the liver are subject to extensive first-pass metabolism following peroral administration.

In liver disease there is a portosystemic shunting of blood; blood is shunted past functioning hepatocytes, resulting in a decrease or absence of first-pass metabolism (38). The degree of shunting varies widely in individuals

with acute and chronic hepatic disease. It has been estimated that as much as 60% of portal venous blood flow may be directed to the systemic circulation in severe liver disease (39). In addition, in chronic liver disease, the drug metabolizing capacity of the liver is reduced because of decreased microsomal enzyme content or activity (40). Thus, impairment of drug metabolizing enzyme systems might account for decreased first-pass metabolism.

The clinical relevance of changes in bioavailability due to hepatic disease is clear. If drug normally undergo extensive first-pass metabolism, large increases in bioavailability and decreases in clearance are expected. When such drugs are administered perorally, the increase in bioavailability and decrease in clearance will have a multiplicative effect on the total area under the blood concentration-time profile. This means that a 50% decrease in clearance, and a fourfold increase in bioavailability results in an eightfold increase in the  $AUC(0 \rightarrow \infty)$  in cirrhotic subjects.

### *Renal Diseases*

Renal failure, manifested as impaired capacity to clear material from the circulation, can result from a variety of pathological conditions. If impairment of renal function is of rapid onset and of relatively short duration, then the renal failure is described as acute (41). The primary cause of this condition may be prerenal, (i.e. acute congestive heart failure, or shock), intrarenal, (i.e. acute tubular necrosis), or postrenal, (i.e. hypercalcemia). Acute renal failure is completely reversible although it may take from six to twelve months. Chronic renal disease is caused by intrinsic renal disease and is characterized by slow, progressive development. This is generally irreversible.

In terms of drug absorption and bioavailability, adequate information is lacking in patients with renal failure. Factors such as gastrointestinal disturbance, altered gastric pH, and antacid administration could affect drug bioavailability in the uremic patient (42). Gastrointestinal disturbances of renal failure, such as nausea, vomiting, diarrhea, and edematous changes of the gastrointestinal tract, may alter drug bioavailability (28). Renal failure patients may also have uremic gastritis, colitis, and pancreatitis, which may also affect bioavailability.

As a result of elevated blood urea concentrations, uremic patients have elevated salivary urea levels that, when acted on by gastric ureases, cause an increase in gastric ammonia; this buffers the hydrochloric acid in the stomach, thereby increasing gastric pH. Consequently, drugs whose absorption is favored in an acidic medium may have impaired absorption (42).

Drug metabolism may be impaired in the uremic patient, and this may result in changes in the bioavailability of drugs which are extensively metabol-

ized during their first pass through the liver following peroral administration (43).

### *Pulmonary Diseases*

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), mucous gland hyperplasia, mucosal edema and inflammation cause an airway narrowing. Thus, inhalation of drugs may only with difficulty reach alveoli. Similar is the situation in asthma, where additionally thickening of the basement membrane may hinder absorption. Patients with cystic fibrosis have many pathophysiologic and biochemical abnormalities that may lead to altered drug absorption and disposition, including exocrine pancreatic insufficiency, hypoalbuminemia, cirrhosis, cor pulmonale and altered turnover of bile salts. P.O. drug absorption may be decreased. Acute respiratory failure is characterized by an insult to the capillary epithelium, capillary congestion, intestinal edema and severe hypoxia. In cor pulmonale a structural and functional alteration of the right ventricle results, leading to hypoxia and acidosis.

In patients with COPD, a lower bioavailability was noted for furosemide as compared to healthy subjects ascribed to enhanced glucuronidation and incomplete absorption. The F was 41.3% in patients *versus* 50 to 60% in healthy subjects (44).

In a study by Cohen *et al.* (45) in newborns with respiratory distress, delayed and lower peaks of penicillin in plasma were obtained. Since renal and hepatic clearances are unlikely to be increased, this phenomenon would signify a decrease in absorption.

### *Neurological Disease*

Various neurological disorders influence the bioavailability of drugs, in terms of gastric emptying and absorption as has been found for aspirin ( $C_{max}$  in migraine patients 4.97 mg/100 ml *versus* 7.11 mg/100 ml in same subjects without migraine) (46), and for levodopa in parkinson patients (longer stomach transit degrades drug by gastric decarboxylase) (47).

### *Rheumatoid Arthritis*

In patients with active rheumatoid arthritis, a chronic inflammatory disorder, hypoalbuminemia is present. Highly protein bound drugs may therefore demonstrate difference in disposition. Studying naproxen, the AUC of total naproxen during the dosing interval at steady state was significantly smaller in patients than in volunteers. The unbound naproxen AUC was larger in these patients. The higher unbound naproxen concentration in patients were accompanied by an 40% increase in  $Cl/F$  and a 60% increase in  $V_d/F$  (48).

### *Hypothermia and Hyperthermia*

Significant changes in both, metabolism and renal function are observed in hypothermia. In rats, about 40% reduction of the rate of disappearance of uracil and L-dopa from the small intestine was observed with a 10°C reduction in rectal temperature.

In a human study with P.O. pranoprofen in febrile (38.3°C) and afebrile (36.3°C) subjects, the  $t_{1/2}$  was significantly prolonged and the AUC increased during fever. The authors concluded that the clearance was reduced during fever (49).

### *Spinal Cord Injury*

A significantly reduced plasma clearance and prolonged half-life of lorazepam was found in tetraplegic patients (50).

### *Severe Trauma*

Unconscious, severe trauma patients, hemodynamically stabilized, receiving cefroxadine by nasogastric tube, exhibit significantly lower  $C_{max}$  and reduced AUC, due to reduced GI motility, reduced gastric fluid and position (51).

## OUTLOOK

Diseases and disease states comprise a highly complex interplay between physicochemical aspects of drug and dosage form regarding drug release, physiologic alteration of numerous body functions, pathologic conditions which vary over a wide range and are prone to sometimes fast changes, so that both drug uptake and drug disposition may greatly be influenced. Additionally, not only the kinetics, but also the dynamics may be altered in patients.

Much more and concerted research is required in the area of influence of diseases and disease states on drug uptake and disposition in order to develop general guidelines regarding certain aspects, i.e. influence of gastric pH and motility on rate and extent of absorption of certain drugs or drug groups, or influence of renal and hepatic failure on plasma clearance, etc., and to establish specific information for particular drugs. Such information, once available from larger patient populations, may help in establishing dosage regimen design and optimization based on disease population kinetics. It is suggested to create a worldwide databank to gather such information, a task ideally taken on by the WHO, and made available throughout the world.

References

1. RITSCHER W.A. and DENSON D.D. *Influence of disease on bioavailability*. In "Pharmaceutical Bioequivalence", P.G. Welling, F.L.S. Tse and S.V. Dighe, Eds., Marcel Dekker, New York, N.Y., 1991, pp. 67-115.
2. KOUP J.R.: *J. Clin. Pharmacol.* 29: 674-679 (1989).
3. BODENHAM A., SHELLY M.P. and PARK G.R. *Clin. Pharmacokinet.* 14: 347-373 (1988).
4. EVANS W.E., SCHENTAG, J.J. and JUSKO W.J. *Applied Pharmacokinetics, Principles of Therapeutic Drug Monitoring*. In "Applied Therapeutics" Spokane, 1986.
5. SJOQUIST F., BORGA O. and ORME L.E. *Fundamentals of clinical pharmacology*. In "Drug Treatment", 2<sup>nd</sup> Ed., G.S. Avery, Ed., Adis Press, Sydney, N.Y., 1980, pp. 30-40.
6. BENET L.Z. *The effect of disease states on drug pharmacokinetics*. American Pharmaceutical Association, Washington, DC, 1976.
7. HAYES A.H. *Intravenous infusion of lidocaine in the control of ventricular arrhythmias*. In "Lidocaine in the Treatment of Ventricular Arrhythmias", Scott and Julian, Eds., Livingstone, Edinburgh, 1971, p. 189.
8. HOUSTON J.B. *Kinetics of drug metabolism and disposition: Physiological determinants*. In "Drug Metabolism and Disposition: Considerations in Clinical Pharmacology", G.R. Wilkinson and M.D. Rawlins, Eds., MTP Press, Boston, 1985, pp. 63-90.
9. JENNER P. and TESTA B. *Altered drug disposition in disease states: The first pieces of jigsaw*. In "Concepts in Drug Metabolism", Part A. P. Jenner and B. Testa, Eds., Marcel Dekker, N.Y., 1980, pp. 423-513.
10. KATO R. *Xenobiotica* 7: 25-92 (1977).
11. TANAKA E., ISHIKAWA A., FUKAO K., TSUJI K., OSADA A., YAMAMOTO Y., ADACHI S., TAKASE Y., ABEI M. and IWASAKI Y. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Tox.* 29: 333-336 (1991).
12. BRICKER N.S., MORRIN P.A.F. and KINE S.W. *Am. J. Med.* 28: 77-98 (1960).
13. WILSON D.M. *Tests of renal function*. In "Clinical Medicine", J.A. Spittel and P.P. Frohner, Eds., Harper & Row, Philadelphia, 1984, pp. 1-36.
14. RITSCHER W.A. *Handbook of Basic Pharmacokinetics*, 3<sup>rd</sup> Ed., Drug Intelligence Publication, Hamilton, IL, 1986, pp. 219-221.
15. NIMMO W.S. *Clin. Pharmacokinet.* 1: 189-203 (1976).
16. POTTAGE A., NIMMO J. and PRESCOTT L.F. *J. Pharm. Pharmacol.* 26: 144-145 (1974).
17. SHINKUMA D., HAMAGUCHI T., KOBAYASHI M., YAMANAKA Y. and MIZUNO N. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Tox.* 29: 303-309 (1991).
18. BLUM R.A., D'ANDREA D.T., FLORENTINO B.M., WILTON J.H., HILIGOSS D.M., GARDNER M.J., HENRY E.B., GOLDSTEIN H. and SCHENTAG J.J. *Ann. Int. Med.* 114: 755-757 (1991).
19. RUBIN C.E., BRANDBOG L.L., FLICK A.L., PHELPS P., PARMENTIER C. and VAN NIEL S. *Gastroenterology* 43: 621-641 (1962).
20. PARSONS R.L. and PADDOCK G.M. *J. Antimicrob. Chemother.* 1 (Suppl.): 59-67 (1975).
21. PARSONS R.L., HOSSACK G.A. and PADDOCK G.M. *J. Antimicrob. Chemother.* 1: 39-50 (1975a).
22. PARSONS R.L., JUSKO W.J. and YOUNG J.M. *Chemother.* 2: 214-215 (1976).
23. SCHNEIDER R.E., BABB J., BISHOP H., MITCHARD M., HOARE A.M. and HAWKINGS C.F. *Br. Med. J.* 2: 794-795 (1976).
24. SCHNEIDER R.E., BISHOP H. and HAWKINGS C.F. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 8: 43-47 (1979).
25. KENDALL M.J., QUATERMAN L.P., BISHOP H. and SCHNEIDER R.E. *Br. Med. J.* 2: 465-468 (1979).
26. PIAFSKY K.M., BORGA O., ODAR-CEDERLOF, I., JOHANSSON, C. and SJOQVIST F. *N. Engl. J. Med.* 299: 1435-1439 (1978).
27. MATILLA M.J., JUSSILA J. and TAKKI S. *Arzneim. Forschung* 23: 583-585 (1973).
28. WELLING P.G. *Effects of GI disease on drug absorption*. In "Pharmacokinetic Basis for Drug Treatment", L.Z. Benet, N. Massoud and J.G. Gambertoglio, Eds., Raven Press, New York, 1984, pp. 29-47.
29. NELSON J.D., SHELTON S., KUSMISZ J.T. and HALTALIN K.C. *Clin. Pharmacol. Ther.* 13: 879-886 (1972).

30. DAS K.M. and DUBIN R. *Clin. Pharmacokinet.* 1: 406-425 (1976).
31. ANTHONISEN P., BARNAY F., FOLKENBORG O., HOLTZ A., JARNUM S., KRISTENSEN M., RIIS P., WALAN A. and WORNING H. *Scand. J. Gastroenterol.* 9: 549-554 (1974).
32. BENOWITZ N.L. and MEISTER W. *Clin. Pharmacokinet.* 1: 389-405 (1976).
33. BENOWITZ N.L. *Effects of cardiac disease on pharmacokinetics: Pathophysiological consideration.* In "Pharmacokinetic Basis for Drug Treatment", L.Z. Benet, N. Massoud, and J.G. Gambertoglio, Eds., Raven Press, New York, 1984, pp. 89-103.
34. BERKOWITZ D., DROLL M.N. and LIKOFF W. *Am. J. Cardiol.* 11: 43-47 (1963).
35. HIGGINS C.B., VATNER S.F., FRANKLIN D. and BRAUNWALD E. *Cardiovasc. Res.* 8: 92-98 (1974).
36. THER L. and WINNE D. *Annu. Rev. Pharmacol.* 11: 57-70 (1971).
37. WINNE D.J. *Theor. Biol.* 53: 145-176 (1975).
38. WILLIAMS R.L. and BENET L.Z. *Annu. Rev. Pharmacol.* 20: 389-413 (1980).
39. GROSZMANN R., KOTELANSKI B., COHN J.N. and KHATRI I.B. *Am. J. Med.* 53: 715-722 (1972).
40. HOMEIDA M., JACKSON L. and ROBERTS C.J.C. *Br. Med. J.* 2: 1048-1050 (1978).
41. GUISTI D.L. *Acute renal failure.* In "Clinical Pharmacy and Therapeutics", E.T. Herfindal and J.I. Hirschman, Eds., Williams & Wilkins, New York, 1975, p. 80.
42. GAMBERTOGLIO J.G. *Effects of renal disease: Altered pharmacokinetics.* In "Pharmacokinetic Basis for Drug Treatment", L.Z. Benet, N. Massoud, J.G. Gambertoglio, Eds., Raven Press, New York, 1984, pp. 149-171.
43. GIBALDI M., BOYES R.M. and FELDMAN S.J. *Pharm. Sci.* 60: 1338-1340 (1971).
44. OGATA H., KAWATSU Y., MARNYAMA Y., MACHIDA K. and HAGA T. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 28: 53-59 (1985).
45. COHEN M.D., RAEBURN J.A., DEVINE J., KIRKWOOD J., ELIJOT B., COCKBURN F. and FORFAR J.O. *Arch. Dis. Child.* 50: 230-234 (1975).
46. RIMMER D.G. *Arch. Intern. Med.* 117: 287-299 (1966).
47. RIVERA-CALJMLI L., DUJOVNE C.A., MORGAN J.P., LASAGNA L. and BIANCHINE, J.R. *Br. Med. J.* 4: 93-94 (1970).
48. VAN DEN DUWELAND F.A.V.D., FRANSSSEN M.J.A.M., PUTTE L.B.A.V.D., TAN Y., GINNEKEN C.A.M.V. and GRIBNAU F.W.J. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 23: 189-193 (1987).
49. FUJIMURA A., KAJIYAMA H. and EBIHARA A. *J. Clin. Pharmacol.* 29: 500-503 (1989).
50. SEGAL J.L., BRUNNEMANN S.R., ELTORAI I.M. and VOLPE M. *J. Clin. Pharmacol.* 31: 651-656 (1991).
51. BEYSSAC E., RITSCHHEL W.A., AIACHE J.M. and HABERER J.P. *Meth. Find. Exptl. Clin. Pharmacol.* 13: Oct. (1991) in press.

# O/W-EMULSIONS AS CARRIER SYSTEMS FOR MICRONIZED DRUG PARTICLES

Klaus J. Steffens \*

## I. INTRODUCTION

The intravenous application route is often desired, specially during the development phase of pharmaceutical preparations. With water-soluble drugs this would cause no problems, whilst oil soluble substances can be dissolved in the oily phase of an intravenous o/w emulsion (1). At least two intravenous diazepam preparations on the European market are such emulsions. One is prepared with vegetable oil and a small amount of tensides, the other uses medium chain triglycerides, wherein the solubility of diazepam is higher than in vegetable oils. During the last years there is an increasing tendency for new pharmaceutical drugs to show poor solubility both in water and in oil and therefore the intravenous administration of such drugs, e.g. during their initial screening and animal experiments causes difficulties. The starting point of our investigations was a new antineoplastic drug S 830544 (1,4-Bis-(dl-2,3-oxido propoxi)-anthraquinone), which was highly active in vitro in a cell culture (2). This substance with a solubility parameter of  $\sim 9.5$  showed an extremely low solubility in physiologically acceptable solvents. The dose request (from in vitro data) for intravenous animal experiments was up to 100 mg/kg. This could not be achieved with the usual strategy (3) for formulating intravenous injectable systems (Table 1).

TABLE I

Formulation strategy for i.v.-solutions of water-insoluble drugs

- 
- |    |  |
|----|--|
| 1. | <i>priority: thermodynamically stable formulations:</i><br>Salt solutions (pH 3 - 9)<br>Water-cosolvent-mixtures<br>Solubilization with tensides |
| 2. | <i>priority: thermodynamically metastable formulations:</i><br>Emulsions<br>Liposomes<br>Suspensions (e.g. microspheres)                         |
| 3. | <i>Criteria for decision:</i><br>Chemical and physical stability<br>Local and systemic tolerance<br>Handling, volume, miscibility                |
- 

\*Institut für Pharmazeutische Technologie. T.U. Braunschweig. Alemania.

Specially water cosolvent-mixtures and several solubilisation techniques (4, 5) were tried (examples see table 2 and 3) without success (2)).

TABLE 2

**Some cosolvents for water based parenteral solutions**

---

Benzyl alcohol
Dimethyl formamide
Ethanol
Glycofurool (tetrahydrofurfuryl alcohol polyethylene glycol ether)
Polyethylene glycol
Propylene glycol
Solketal <sup>R</sup> (2,2-dimethyl-4-hydroxymethyl-1,3-dioxolane)

---

TABLE 3

**Examples for "Solubilisation" of drugs with low water solubility**

*Hydrotropic systems:*

Alcohols  
Polyethylene glycols

*Complexation:*

Cyclodextrins  
Polyvinylpyrrolidones

*Tensides:*

Polysorbates (Tween 80)  
Cremophor EL (glycerol polyethylene glycol ricinoleate)  
Solutol HS15 (polyethylene glycol hydroxystearate)  
Poloxamers (Pluronic F68, Poloxamer 188)

---

Thus, we decided to create a system containing particles of pure drug (2, 10). The system is a combined suspension-emulsion, which contains the drug in the inner phase of an o/w-emulsion (Fig. 1). For this, we had some more reasons:

1. It is known from literature, that diazepam, when formulated in an i.v. cosolvent-water system (with ethanol and propylen glycol) may precipita-



te in the blood stream, showing  $t_{\max}$  - values from 3 - 30 min. and  $C_{\max}$  - values from 270 - 670 ng/ml, combined with painful irritations of the venous intima (6). Thus, it may be preferable to inject diazepam crystals with a low and controlled particle size, instead of an uncontrolled diazepam precipitation in the blood stream.

2. The use of cosolvents and tensides in i.v. solutions can lead to severe side effects, like haemolysis and lowering of blood pressure. It is understandable, that more and more excipients of such kind may be withdrawn from the market, due to toxicological aspects during the next decades. Thus, there may be a need in future to inject drug particles intravenously, although we are far away at the moment to perform those experiments in man.

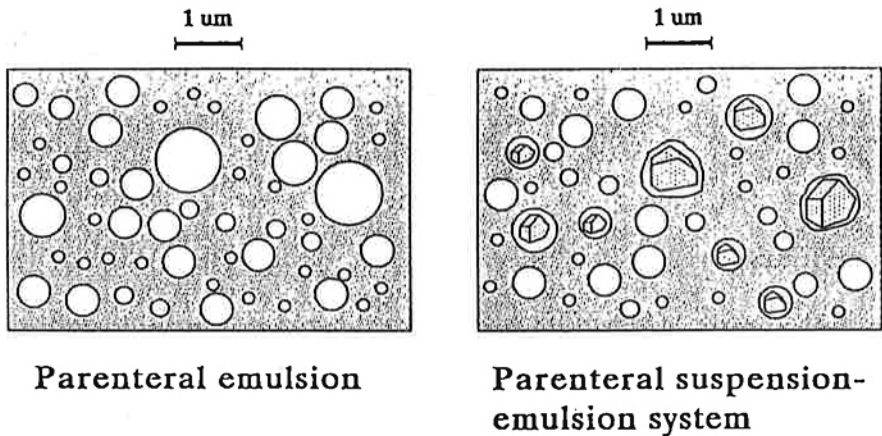


Figure 1. O/w emulsion for intravenous use and a drug-containing suspension-emulsion system.

We had some hints too, that it could be advantageous, not to inject water based suspensions of hydrophobic drugs directly into the blood stream, but to hide the real surface of the drug particles from the organism:

1. Initial experiments in mice with S 830544 as aqueous suspensions, described later.
2. Hydrophobic surfaces of particles lead to a rapid clearance from the blood stream, caused by opsonisation and macrophage uptake (7).
3. Persorption is a biological phenomena and is an expression for the natural route of particles from the gastro intestinal tract to the blood stream. From persorption experiments we knew, that hydrophobic particles were coated with hydrophilic layers during persorption, thus resulting in a reduced antigenity (8, 9).

## 2. EXPERIMENTAL

### 2.1. Material

**Drugs.** S 83544 (1,4-Bis- (dl-2,3-oxido propoxi)-anthraquinone) was used as obtained from Behringwerke AG, D-Marburg (physicochemical data, see ref. 2). Spironolacton (physicochemical data, see ref. 11) was chosen as a commercial drug (Hoechst AG, D-Frankfurt) for testing the suspension emulsion system in animal experiments. Spironolacton shows low solubility in oils and in water and for this reason no intravenous application form is available on the market. The potassium salt of canrenoate is used instead.

**Oils.** Medium chain triglycerides DAB9 (Miglyol 812, Dynamit Nobel, D-Witten), cottonseed oil NF17 (Aldrich Chemie, D-Weinheim) and soybean oil NF17 (Henry Lamotte, D-Bremen).

**Additives.** Lecithin NF17 was used from several suppliers (see tables 4 and 5) as Epikuron (R) (Lukas Meyer, D-Hamburg) and Lipoid-types (Lipoid KG, D-Ludwigshafen). Cholesterol (Mainland, D-Frankfurt), Glycerol and Sodium chloride were of analytical grade (E. Merck, D-Darmstadt).

TABLE 4

**Formulation of S 830544  
as suspension-emulsion system (g)**

S 830544	0.02
Medium chain triglycerides	4.98
Lecithin (Epikuron 170)	0.60
Cholesterol	0.06
Sodium chloride	0.40
Water for injection	50.00

### 2.2. Methods

#### 2.2.1. Preparation

The suspension-emulsion systems were prepared as followed (2, 10, 11):

First a drug suspension in oil was prepared by wet milling, then the emulsifiers were dissolved in the oil using a magnetic stirrer (Ikamag RCT, Janke & Kunkel, D-Staufen).

Wet milling was carried out in a special small scale mill (30 ml) and a conventional agitated ball mill (300 ml horizontal milling chamber, Dyno

TABLE 5

**Formulation of drug-free and spironolactone  
containing emulsions (g)**

<i>Drug-free emulsions:</i>			
Soybean oil			10.00
Lecithin			0.75
Glycerol			2.50
Water for injection	ad		100.00
<i>Drug-loaded emulsions:</i>			
Cottonseed oil-			
spironolactone-suspension			10.00
Emulsifer			3.6 - 6.0
Glycerol			~ 2.0
Water for injection	ad		100.00

*Emulsifiers: Lecithins (NF17):*

Lipoid E80  
 Lipoid E80E  
 Lipoid S75  
 Lipoid S45  
 Lipoid R45  
 Epikuron 170 (70%)

(number indicates the approx. phosphatidylcholine content, E is an egg lecithin, S a soybean lecithin and R a rapessed lecithin).

*Poloxamer:*

Pluronic F68

Mill, type KDL, Willy A. Bachofen, CH-Basel). For details of wet milling see ref. 11.

Pre-emulsification was carried out on a magnetic stirrer by adding water in small amounts. Then NaCl or Glycerol was added for isotonzation. For homogenization a French Pressure Cell apparatus (Colora, D-Lorch), fitted with a fine metering valve (Nova Swiss, CH-Effretikon) was used. With this equipment it was possible to homogenize volumes between 5 and 40 ml with pressures up to 1200 bar.

The formulation of our early experiments with the drug S 830544 is listed in table 4, whereas table 5 shows the formulations of our subsequent experiments with drug-free and spironolactone containing emulsions to optimize the particle size and the stability of the systems.

### 2.2.2 Particle size

Particle size measurements of the emulsions containing S 83544 as active ingredient were carried out with a Coulter Counter, model ZB (Coulter, D-Krefeld) equipped with a 25 mm capillary in isotonic sodium chloride solution. In later optimizing experiments and for spironolactone containing emulsions a Malvern MasterSizer BO (Laser diffraction, Malvern Instruments, GB-Malvern) was used.

The emulsions were thinned with distilled water and Mie-Correction (presentation 0407) was carried out. Some other particle size measurements were carried out with photon correlation spectroscopy (Malvern ZetaSizer III, Malvern Instruments, GB-Malvern) mainly at an angle of 90°, although values under angles were measured, too.

### 2.2.3 Zeta potential

Measurements of zeta potential were done with laser doppler anemometry, using a ZetaSizer III (Malvern Instruments, GB-Malvern). As dilution medium a pH 6.88 phosphate buffer (Merck Nr. 7294, Merck, D-Darmstadt) was prepared, thinned 1:25 with distilled water. For further details see ref. 11.

### 2.2.4 Animal experiments

Suspension-emulsion systems containing S 830544:

Groups of six female BDF1-mice (~20 g) were inoculated i.p. with 10<sup>6</sup> L 1210 leukemia cells per mouse 24 h prior to the injection of the formulations, given i.p.. One group was untreated as a control group, another group received a placebo formulation. The antineoplastic effect was determined by the "medium survival time" (MST).

$T = \text{MST}_t / \text{MST}_u \times 100 (\%)$ , where  $\text{MST}_t$  = MST of treated group and  $\text{MST}_u$  = MST of untreated group.

Absence of ascitis was an indication of efficacy, as well as T-values greater than 125%.

Suspension-emulsion systems containing spironolactone:

Groups of six male rats (Charles River Wiga) (380-420 g) were used for the experiments. Always two animals were kept together in metabolism cages, and the daily urin secretion was measured as medium value. After a two-day adaption time, the animals received 60 and 120 mg spironolacton particles / kg, prepared in suspension-emulsion systems, containing 0.5% and 1.0% of spironolacton, thus resulting in an injection volume of 4.56-5.04 ml per rat. The amount was devided in four parts, each quarter given i.v. within 2h-intervals. The injections of the placebo formulation (drug-free) occurred in the same way. Over a period of seven days the daily urin secretion was measured.

### 3. RESULTS AND DISCUSSION

#### 3.1. Particle Size of the emulsions

If intravenous dosage forms with drug particles are used, they must fulfill certain requirements in addition to those usually demanded of parenterals. To avoid the danger of pulmonary embolism, the maximum safe size of the fat droplets, is 5  $\mu\text{m}$  (12). This requirements is particularly important in the case of the less deformable drug-loaded droplets. In practice, all commercial suppliers of emulsions for parenteral nutrition try to produce systems with a "medium particle size" below 1  $\mu\text{m}$ , in order to be far lower than the particle sizes of the natural blood components (table 6).

TABLE 6

Size of natural blood "particles"

	$\mu\text{m}$
Erythrocytes	7 - 8
Leucocytes	
Lymphocytes (immunoreact.)	7 - 9
Monocytes (phagocyt.)	12 - 20
Granulocytes (phagocyt.)	12 - 15
Thrombocytes	3 - 4

Our first suspension-emulsion systems (2, 10) showed particle size distributions like in figure 2. At that time, a Coulter Counter, Model ZB, was used for analysis. Meanwhile, we optimized our systems with special aspects of particle size and stability (zeta-potential). Particle size measurements were now carried out by laser diffraction (Malvern MasterSizer BO) and photon correlation spectroscopy (Malvern ZetaSizer III).

Figure 3 shows the particle size distributions of a drug-free emulsion after the three passages of homogenization in the French Pressure Cell. After the third passage, homogenization is complete. The use of poloxamer 188 instead of lecithin leads to smaller particle sizes (Fig. 4), and also a combination of poloxamer and lecithin is advantageous from the aspect of particle size (Fig. 5). In all cases the addition of drug particles to an emulsion leads to slightly higher particle sizes (Fig. 5 and 6). More sophisticated experiments concerning particle size can be carried out with the photon correlation spectroscopy. Figure 7 reveals the fact, that only the biggest oil droplets contain drug particles. Figure 5 also shows, that we are able to produce suspension-emulsion systems with a maximum particle size below 1  $\mu\text{m}$ .

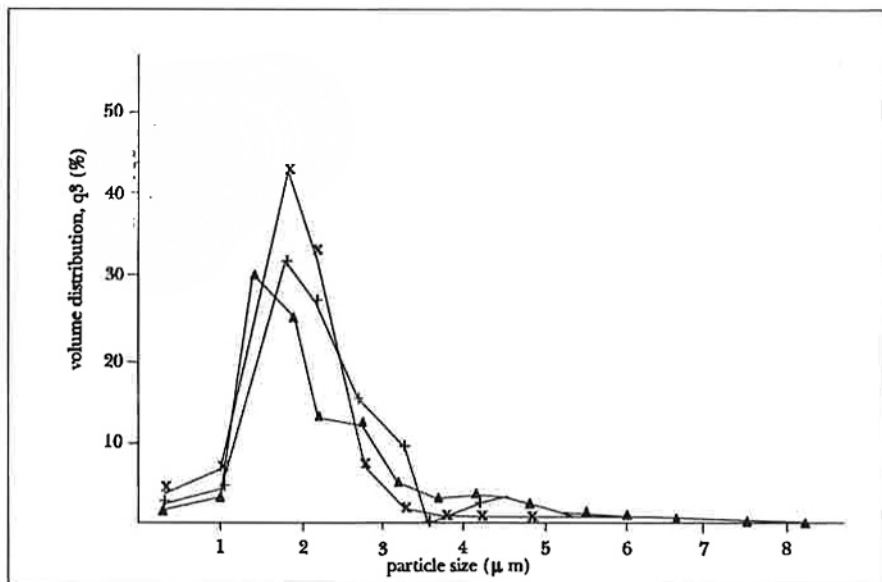


Figure 2. Particle size distributions (Coulter-Counter) of suspension-emulsion systems, containing S 830544 (x), spironolactone (▲) and 1,4-dihydroxyanthraquinone (+) as drug particles (first experiments).

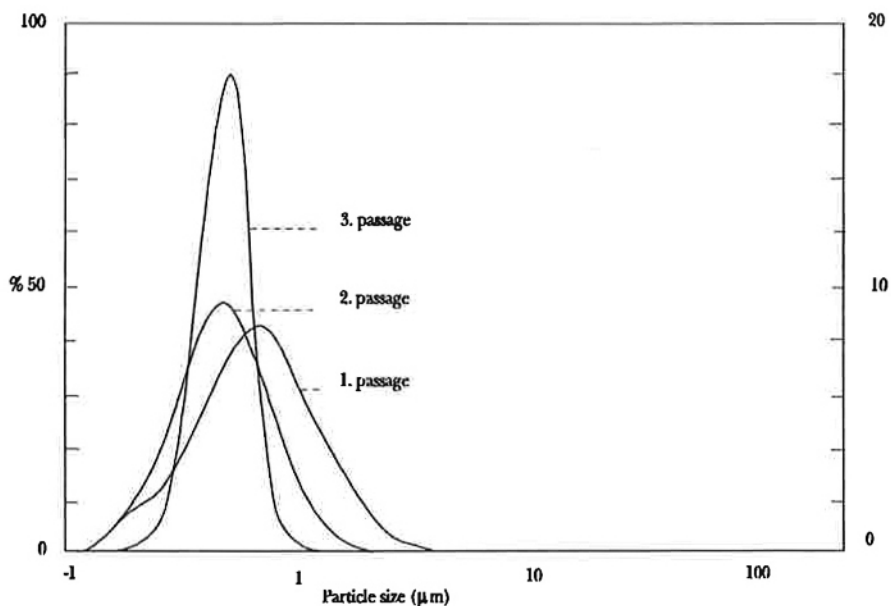


Figure 3. Particle size volume distributions (laser-diffraction) of a drug-free emulsion after passages of high pressure homogenization (MasterSizer, presentation 0407).

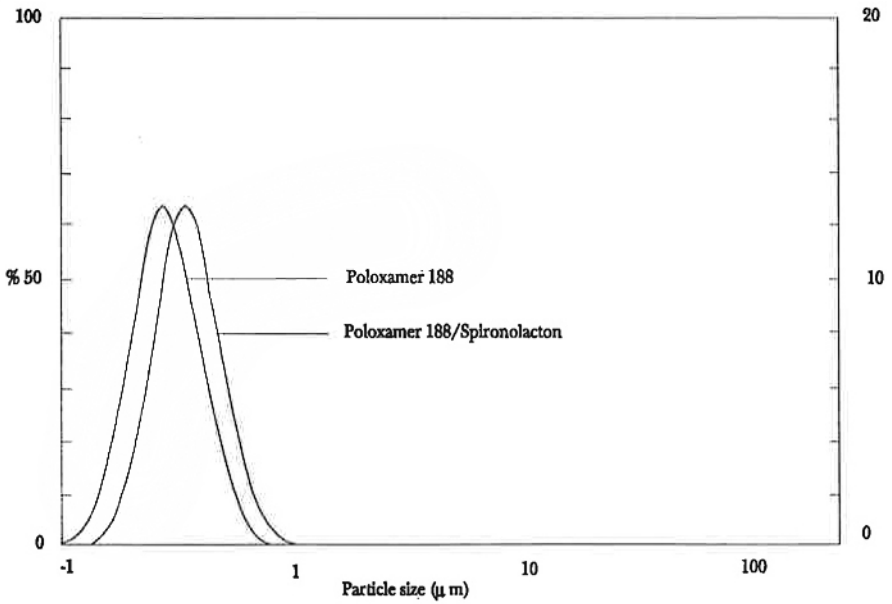


Figure 4. Particle size volume distributions (laser-diffraction) of a drug-free emulsion, prepared with poloxamer and the same emulsion with 0.5% of spironolactone particles.

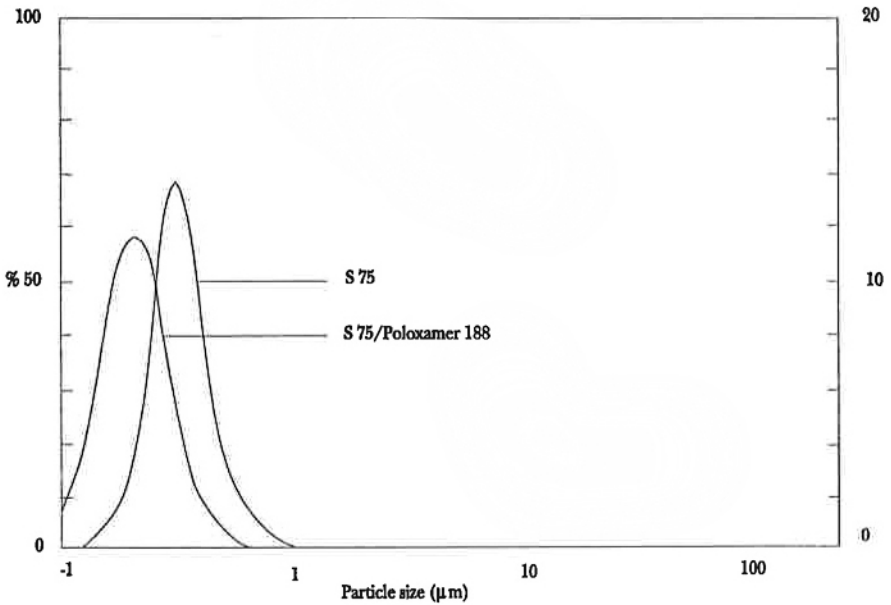


Figure 5. Particle size volume distributions (laser-diffraction) of drug-free emulsions, prepared with lecithin Lipoid S75 and with a combination of poloxamer and Lipoid S75.

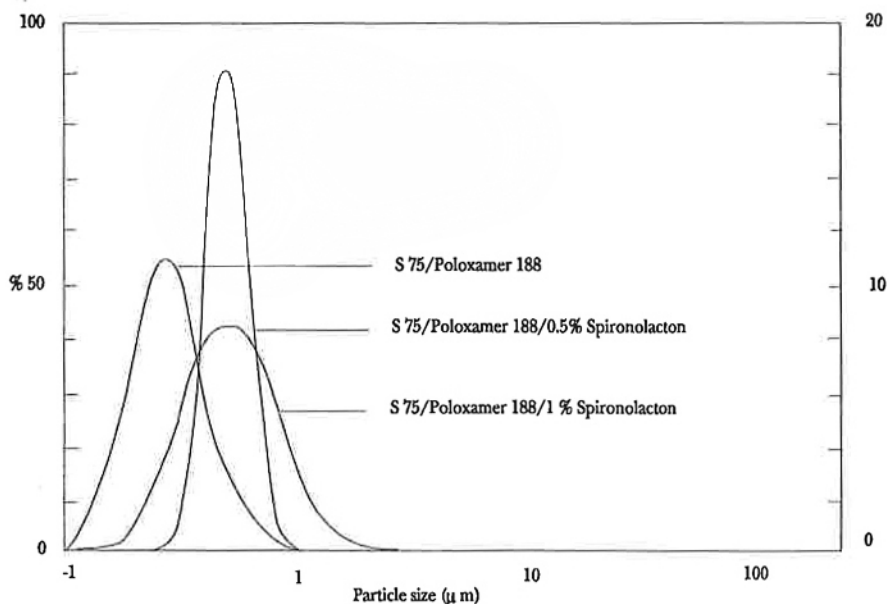


Figure 6. Particle size distributions (laser-diffraction) of a drug-free emulsion, prepared with a combination of poloxamer and Lipoid S75 and the influence on the distribution, when 0.5 or 1.0% of spironolactone particles were added (MasterSizer, presentation 0407).

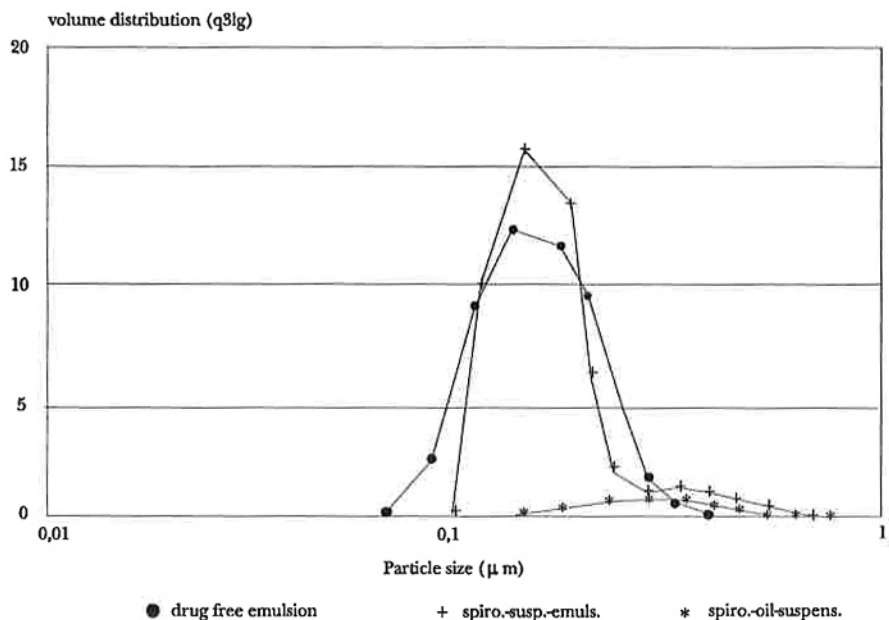


Figure 7. Particle size distributions (photon correl. spectr.) of a drug-free emulsion, containing 0.5% of spironolacton and of the spironolacton-oil suspension.



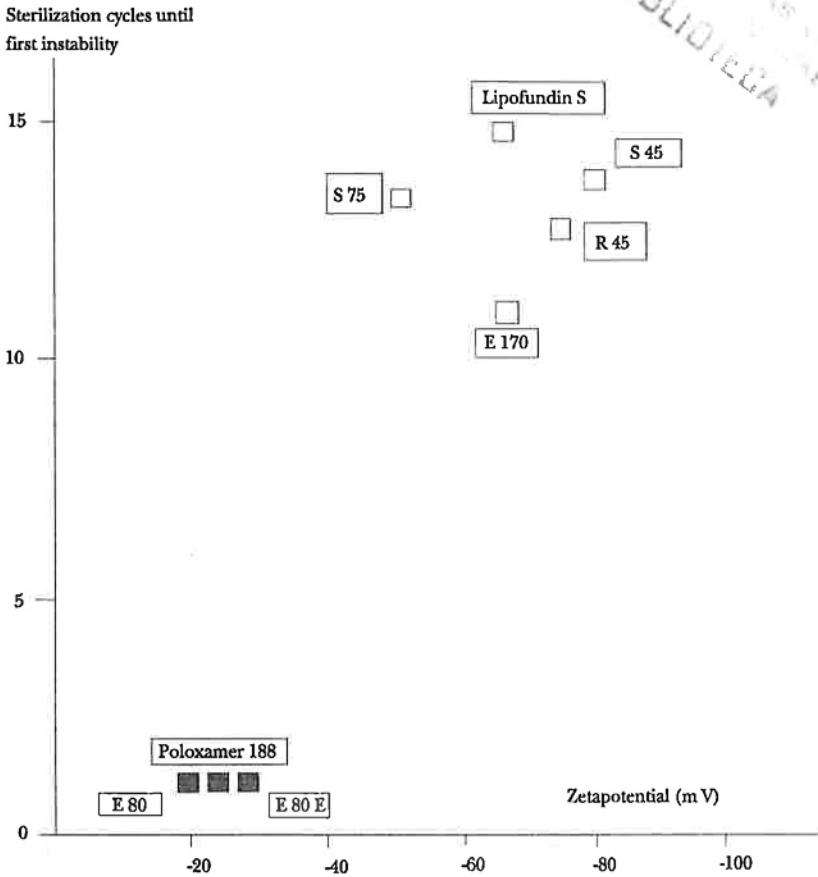


Figure 8. Zeta-potential of the oil droplets versus physical stability of emulsions, produced with different emulsifiers. The stability was measured as the number of steam sterilization cycles, until the first change in particle size could be detected. Lipofundin S is a commercial emulsion for parenteral nutrition, stabilized with soybean lecithin. The emulsifiers are the same as in table 5.

### 3.2. Stability of the emulsions

Regarding physical stability, suspension-emulsion systems proved to be extremely critical. The amount of emulsifier therefore has to be higher than in drug-free emulsions (table 5). In our initial experiments with the drug S 830544 the formulations were physical stable for 1 to 2 days. Afterwards particle separation occurred. After optimization of the emulsifier we now achieve stabilities up to 4 weeks. The optimization was carried out first with drug-free emulsions, containing different emulsifiers. Figura 8 shows the influence of the type of emulsifier on the physical stability of such emulsions

and on the zeta potential of the oil droplets. We used several steam sterilization cycles (DAB 9, 15 min, 121°C) to stress the emulsions.

In figure 8, the number of sterilization cycles—until the first instability of an emulsion could be detected by particle size measurement—is drawn on the Y-axis. Figure 9 shows the difference in particle size distribution for an emulsion before and after the 12 (th) sterilization cycle.

Unexpectedly, the first instability could be detected as a general lower particle size distribution, combined with a slight deformation of the left side of the distribution (Fig. 9).

Naturally, after the next sterilization cycle, the emulsion showed coalescence with extremely large oil droplets (no figures). The deformation of the particle size distribution could be detected with photon correlation spectroscopy as a bimodal distribution (Fig. 10, range 1 : 10). This could not be achieved with the automatic mode of the ZetaSizer III (Fig. 10, range 1 : 100). The nature and origin of this deformation response bimodal distribution is subject to further investigations.

The question, whether laser diffraction or photon correlation spectroscopy is the better method to characterize the particle size of such emulsions, is not a very simple one. On one side, measurements with laser diffraction proved to be more stable and reproducible, on the other side, photon correlation spectroscopy allowed more detailed information on particle size distribution, but combined with the possibility that the operator, by changing the measuring parameters, can produce nearly any particle size distribution with the same sample. For detailed discussion of this point see ref. 11.

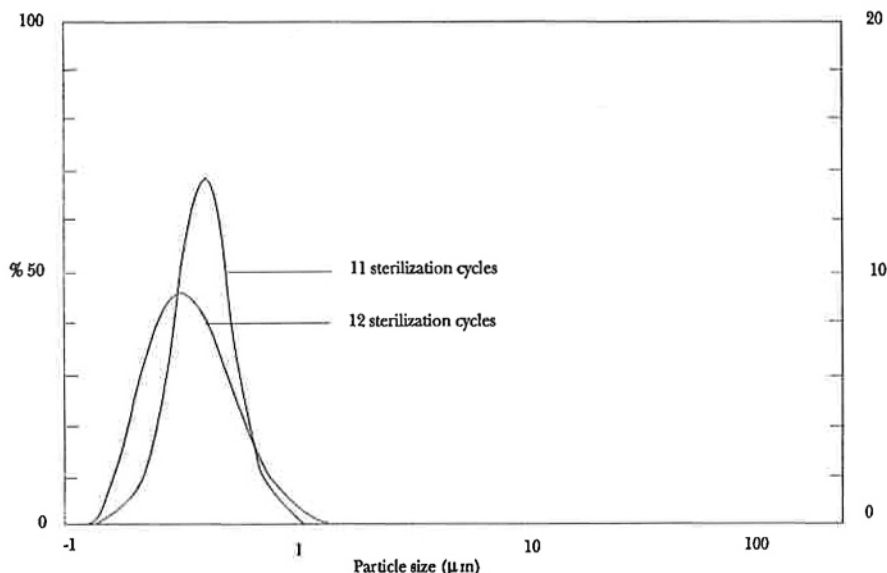


Figure 9. First change in the particle size distribution of a steam sterilization stressed emulsion (laser diffraction).

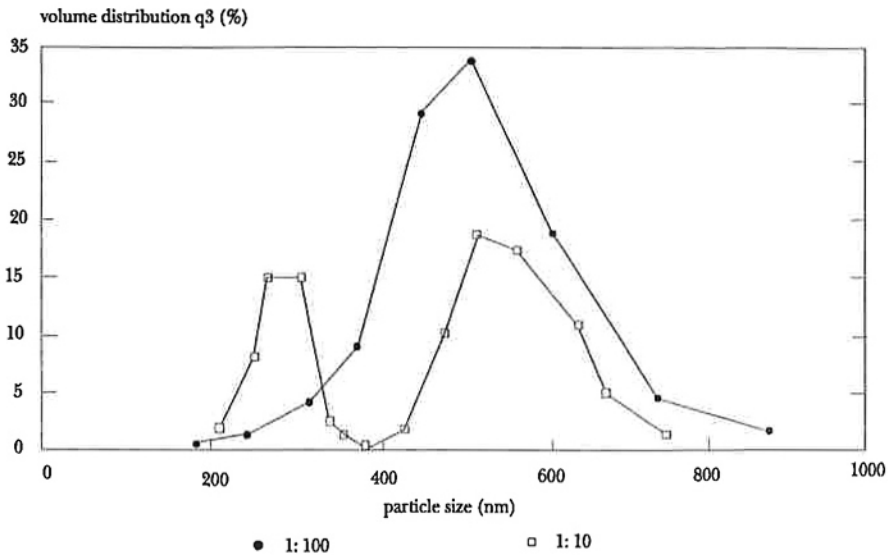


Figure 10. Particle size distributions of the emulsion of Fig. 9, after 12 sterilization cycles, measured by photon correlation spectroscopy. Ranges 1:10 and 1:100 for approximating the measured correlation function are used.

In figure 8 also the zeta potential of the emulsion oil droplets is shown for the several emulsifiers used. Thus, the lecithins with a low contents of phosphatidylcholine (table 5) allow more stable emulsions. Furthermore, this is in accordance with the measured zeta potential. When the amount of phosphatidylcholine in a lecithin is low then, the other side, the amount of ionic components is high. A high zeta potential of more than 40 mv builds up strong repulsion forces, leading to extremely heat stable emulsions. Poloxomer 188 is a nonionic tenside and its use as an emulsion stabilizer is restricted by a low zeta potential. Unfortunately, the use of an emulsifier, producing a high zeta potential, does not lead to emulsions with a low particle size. This can be seen in figure 4 and 5 and more clearly on figure 11, where the zeta potential of the oil droplets is drawn versus their maximum particle size. This can be explained by regarding the homogenization process. There, oil droplets are accelerated to extremely high speeds. One mechanism to lower droplet size is the collision of oil droplets at high speed. It is clear, that a high zeta potential might be an obstacle for the collision.

Thus, the choice of an optimal emulsifier for practical use is a balance between the requests of particle size and stability.

### 3.3. Animal experiments

Suspension-emulsion systems containing S 830544:

As it was mentioned before, initial experiments with an aqueous suspen-

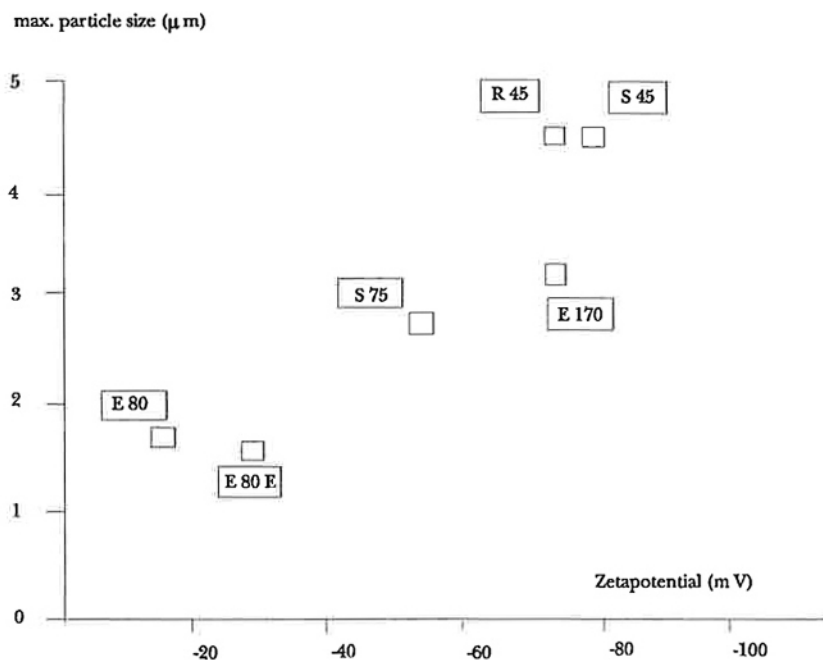


Figure 11. Zeta-potential of the oil droplets versus maximum particle size of emulsions, produced with the same emulsifiers as on Fig. 8 and in Table 5.

sion of S 830544 i.p. were carried out. The results are given in table 7. There is no efficacy to be seen, even with a high dose of 1000 mg/kg.

On the contrary, the application of a suspension-emulsion system was effectively with a dose of 4.65 mg/kg. Higher doses lead to unacceptable toxicity (table 8). The placebo formulation was tolerated without side effects.

TABLE 7

**Cytostatic activity in mice of S 830544  
as aqueous suspension**

Dosage (mg/kg)	T-value (%)	Ascitis (no.) <sup>1</sup>
1000	81	1
800	81	3
600	95	6
400	95	6
200	100	6

<sup>1</sup>n = 6.

TABLE 8

**Cystostatic activity in mice of S 830544  
as suspension-emulsion**

Dosage (mg/kg)	T-value (%)	Ascitis (no.) <sup>1</sup>
7.75	114	4
4.65	143	5
1.55	129	6

<sup>1</sup>n = 6.

### Suspension-emulsion systems containing spironolactone

The results of the diuretic efficacy of spironolactone, formulated as a suspension-emulsion system is shown in figures 12-15. As it was mentioned before, the criteria of choice for the stabilizing emulsifier are particle size and stability of the system. For these experiments particle size was the more important parameter.

Thus, we decided, to prepare one part of the suspension-emulsion systems with lecithin Lipoid E 80 E, another part with Poloxamer 188 and a third part with Lecithin Lipoid S 75 in combination with Poloxamer 188 to lower

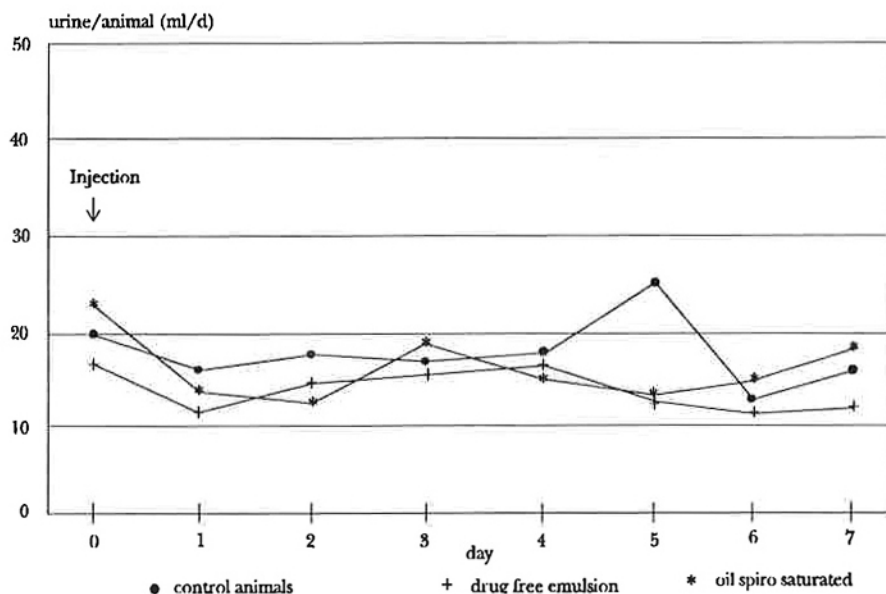


Figure 12. Medium daily urine secretion of rats, control experiments with an untreated group, a placebo formulation and an emulsion with spironolactone saturated oil phase (n=6). Emulsions were prepared with 3,6% lecithin Lipoid E 80 E.

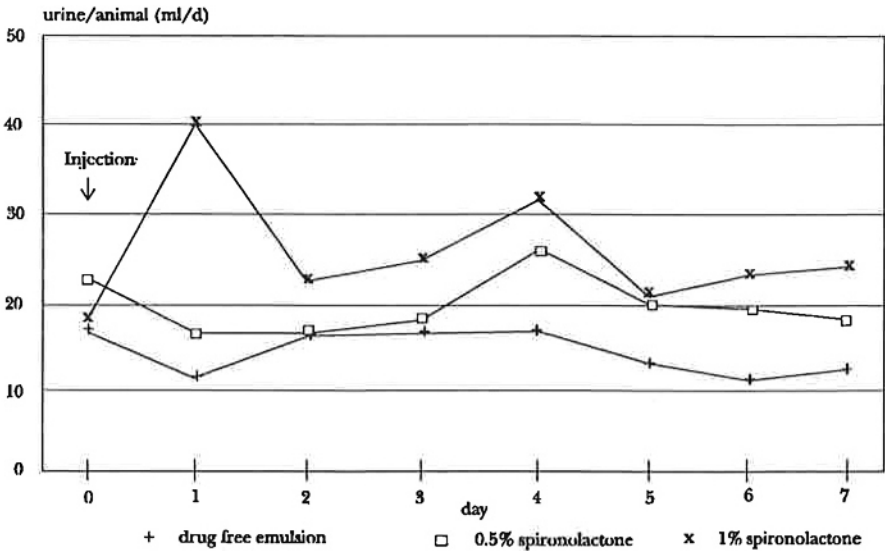


Figure 13. Medium daily urine secr. of rats, suspens.-emulsion systems were prepared with 3,6% lecithin Lipoid E 80 E (n=6).

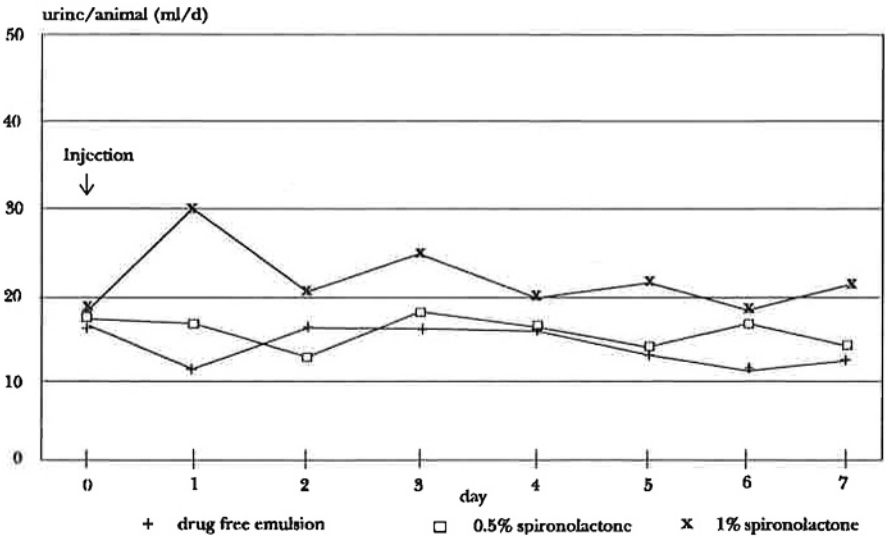


Figure 14 as Fig. 13, systems were prepared with 3,6% lecithin Lipoid S 75 and with 1,2% Poloxamer 188 (n=6).

the sizes of the oil droplets. Most of the animals received a dose of 60 mg/kg spironolacton (0.5%-systems).

Due to small effects, we doubled the dose from 60 to 120 mg/kg during the animal experiments (1%-systems). This was the reason for some side effects, explained later on.

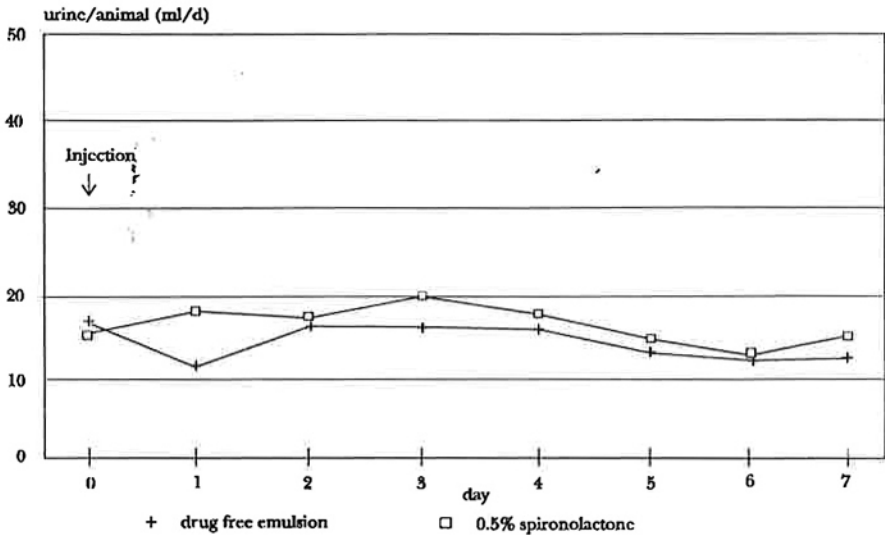


Figure 15. Medium daily urine secretion of rats, suspension-emulsion systems were prepared with 6% Poloxamer 188 (n=6).

Figure 12 shows the control experiments. One group of rats was untreated, the other received a placebo formulation and the third group an emulsion, wherein the oil phase was saturated with spironolactone, to exclude that the diuretic effect, measured with the suspension-emulsion systems, was not caused by the small amount of spironolactone, dissolved in the oil droplets. The solubility of spironolactone in cottonseed oils is 466 mg/l, thus the animals received a dose 5.8 mg/kg. As it is to be seen, no diuretic effect could be measured with these emulsions, compared to the untreated control animals. The mean value of the daily urine secretion was about 18 ml/d.

Figure 13 shows the effects of suspension-emulsion systems, stabilized with lecithin Lipoid E 80 E. A dose of 60 mg/kg (0.5% spironolactone) produced a significant higher diuresis from the third day on. When the dose was doubled, a diuresis over one week with two peaks was observed. The second peak was equal to the lower dose, but slightly higher. The first peak indicates an urine secretion of 40 ml on the first day. The application of this high dose system was combined with severe side effects. During the first 20 min after injection, the rats suffered from ataxias together with severe convulsions. When examining these suspension-emulsion systems under a microscope, it could be observed, that we had "overloaded" the system. Many of the drug particles were outside the oil droplets as a suspension in the water phase. Thus, the strong diuresis on the first day is certainly due to these "free" particles. We are sure, that the side effects are also caused by these particles, because they were not covered with oil. The hydrophobic surfaces, as mentioned above, are at once recognized as "foreign" by the immunogenic

defence system. This reaction of the body is induced by opsonization of the particles and followed by phagocytosis. These results are another hint that drug particles, coated with "biofriendly" layers, are better tolerated by the organism than pure drug crystals.

In the same way, the results in figure 14 can be explained. Here, the systems were stabilized with a combination of lecithin Lipoid S 75 and Poloxamer 188. In general, the diuretic effect was smaller than in the first experiments. When Poloxamer 188 was used as an emulsifier alone the diuresis was not significant higher, compared to the control groups (Fig. 15).

From the experiments of figures 14 and 15, one might draw the conclusion, that the bioavailability of spironolactone is reduced, if Poloxamer as a nonionic emulsifier is used for stabilization. This may be due to another (organ-) distribution of the oil droplets in the animals and is subject to our further investigations.

### References

1. BURY M., BOYMOND C., S.T.P. *Pharma* 6 (7), 474 (1990).
2. PERSCHBACHER H. *Parenterale Zubereitungen schwerlöslicher Wirkstoffe für Screeningversuche am Tier*, Dissertation, University of Marburg (FRG), 1986.
3. ESSIG D., STUMPF H. (ed.), *Flüssige Arzneiformen schwerlöslicher Wirkstoffe*, International Association for Pharmaceutical Technology, Paperback APV, Vol. 23, Wiss. Verl.-Ges., Stuttgart, 1990.
4. YALKOWSKY S.H. in: *Techniques of Solubilizing Drugs*, Yalkowski, S.H. (Ed.), Marcel Dekker, New York, 1981, p. 91.
5. REPTA A.J. *Topics in Pharmaceutical Sciences*. Breimer D.D. and Speiser P. (Eds.), Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam, 1981, p. 131.
6. HUSSEY E.K. *et al. DICP Ann. Pharmacother.* 24, 678 (1990).
7. DAVIS, S. S., ILLUM, L., *Acta Pharm. Technol.* 32, 4 (1986).
8. STEFFENS K.-J. *Partikuläre Verunreinigungen als unvermeidliche Risikofaktoren der Infusionstherapie*, *Habilitation*, University of Marburg (FRG) (1987).
9. STEFFENS K.-J. *Anforderungen von medizinischer Seite an die Reinheit von Infusionslösungen und Medikamenten*, *Journal Pharma Technologie*. (Ed. CONCEPT, Heidelberg, FRG) 9, (5) 68 (1989).
10. SCHMIDT P.C., PERSCHBACHER H., STEFFENS, K.J., KRAEMER H.P. *Acta Pharm. Technol.* 35, 34 (1989).
11. LICH A. *Intravenös applizierfähig O/W-Emulsionen als Vehikel für schlechtlösliche mikronisierte Wirkstoffe*, Dissertation, University of Marburg (FRG), 1991.



## BIODISPONIBILIDAD DE MEDICAMENTOS CON METABOLITOS ACTIVOS

*Alfonso Domínguez-Gil Hurlé\**

La biodisponibilidad es un parámetro farmacocinético fundamental para establecer las bases de utilización clínica de los medicamentos. Las distintas definiciones establecidas para este parámetro (FDA, CE, etc.) hacen referencia al término "fracción terapéuticamente activa o equivalente" lo que obliga a tomar en consideración aquellos productos dotados de actividad farmacológica que se originan en los procesos de biotransformación de numerosos medicamentos. El importante desarrollo experimentado por las técnicas de separación, instrumentación analítica y métodos de evaluación de la respuesta, ha permitido demostrar la existencia de metabolitos activos en la mayoría de los grupos terapéuticos (antibióticos, psicofármacos, antiarrítmicos, antihipertensivos, etc.).

La contribución de los metabolitos activos a la eficacia y seguridad de los tratamientos farmacológicos depende fundamentalmente de la fracción de medicamento metabolizada, de la actividad intrínseca del metabolito y de su perfil farmacocinético.

La fracción de dosis de medicamento administrado que se transforma en metabolitos dependé, fundamentalmente, de su configuración estructural. Así, por ejemplo, son claras las diferencias de comportamiento entre las fluoroquinolonas, en las cuales la metilación del anillo de la piperazina es un factor clave en el grado de biotransformación y en los metabolitos formados.

Son numerosos los factores que pueden modificar la formación de metabolitos destacando, especialmente, farmacotécnicos y fisiopatológicos. La dosis administrada puede modificar significativamente la producción de metabolitos como ocurre en aquellos medicamentos que presentan una cinética no lineal por la saturación de los sistemas enzimáticos dentro del rango de dosis terapéutica. Así, para la nitroglicerina, la saturación del efecto de primer paso que se produce cuando se recurre a la administración por vía oral compromete su eficacia clínica. A dosis bajas prácticamente no se detecta fármaco inalterado en la circulación sistémica, mientras que al aumentar la dosis, cantidades más elevadas de nitroglicerina escapan de la biotransformación hepática.

\*Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Salamanca, España.

La formulación puede condicionar la fracción de medicamento metabolizado. Un ejemplo representativo se observa con el dinitrato de isosorbida. Este medicamento se transforma rápidamente en 2-mononitrato y 5-mononitrato; este último posee una importante acción vasodilatadora, estando comercializado en diversos países para el tratamiento de la angina. La tabla I recoge la relación metabolito/medicamento para diferentes formulaciones a tiempos variables tras su administración. Cuando se recurre a la administración intravenosa se producen, inicialmente, altas concentraciones de dinitrato de isosorbida, aunque la proporción de metabolito aumenta a medida que desciende la concentración de medicamento. En contraste, cuando el fármaco se administra por vía oral y debido al elevado efecto de primer paso, se incrementa significativamente la concentración de metabolitos. Este comportamiento se produce igualmente con formulaciones de liberación controlada y sistemas transdérmicos.

TABLA I

**Relación de concentraciones metabolito/medicamento  
obtenidas con diferentes formulaciones de dinitrato de  
isosorbide**

TIEMPO (horas)	2-MONONITRATO					5-MONONITRATO				
	I.V.	ORAL			S.T.	I.V.	ORAL			S.T.
		SOL	LI	LC			SOL	LI	LC	
0,5	0,50	2,18	1,35	2,75	—	2,34	16,0	4,68	6,44	—
1,0	0,75	4,21	3,29	—	—	3,01	35,4	13,3	—	—
2,0	—	6,67	1,00	3,65	—	—	63,2	4,65	20,7	—
4,0	—	—	0,57	—	—	—	—	3,90	—	2,95
6,0	—	—	1,96	—	0,84	—	—	25,4	—	4,85
12,0	—	—	—	—	1,64	—	—	—	—	6,65

Con formulaciones de liberación controlada se producen importantes variaciones en el efecto de primer paso con consecuencias clínicas evidentes. El descenso en la velocidad de absorción provoca una mayor eficacia de los procesos de biotransformación que conducen a un descenso de la biodisponibilidad. La figura 1 representa la relación de área bajo la curva obtenida con una formulación convencional y una de liberación controlada en función de la dosis de propranolol administrada. A dosis bajas los valores de ABC de propranolol son equivalentes, pero cuando la dosis se aumenta, la relación de áreas disminuye de forma significativa. Cuando la velocidad de absorción es alta, como ocurre con las formulaciones de liberación inmediata una mayor cantidad de propranolol escapa de la biotransformación hepática

debido a la saturación de los sistemas enzimáticos. A dosis elevadas, la relación de áreas se aproxima de nuevo a la unidad debido a que cantidades comparables de fármaco escapan a la biotransformación hepática independientemente de la velocidad de entrada, es decir se produce una saturación de los sistemas enzimáticos con ambas formulaciones. Estos datos indican que la respuesta farmacológica del propranolol puede variar ampliamente cuando se administran dosis comparables en diferentes formulaciones.

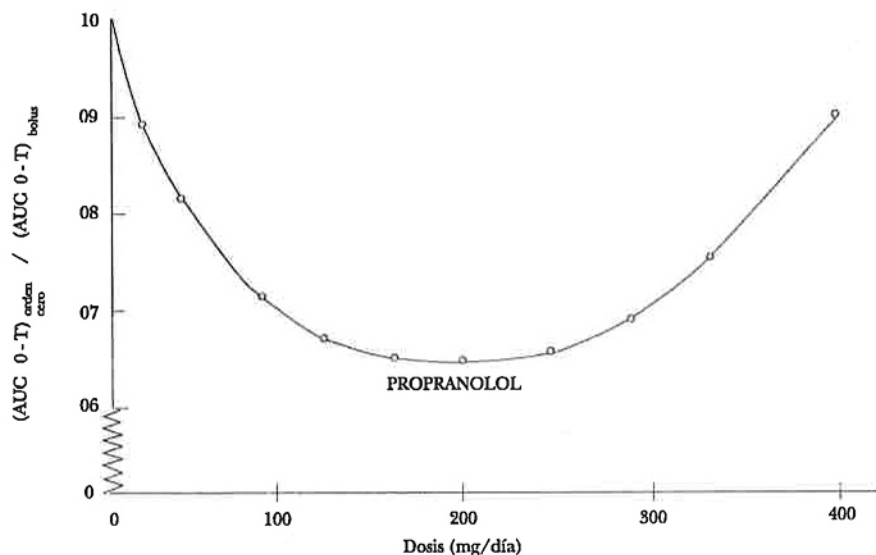


Figura 1. Relación ABC de propranolol para formulaciones de acción sostenida y formulaciones de liberación inmediata.

La edad y algunas enfermedades hepáticas pueden modificar la proporción final de los productos de biotransformación y alterar la respuesta del medicamento. La producción de algunos metabolitos se ha utilizado, incluso, como test dinámico para la evaluación de la función hepática.

El notable desarrollo experimentado por la instrumentación analítica ha permitido la identificación de metabolitos en los fluidos biológicos, aunque se requieren estudios adicionales para establecer su significación clínica. Se ha señalado que la probabilidad de actividad farmacológica del metabolito depende de la vía metabólica implicada en su formación. Así, puede sospecharse la existencia de algún metabolito activo cuando se producen reacciones de desalquilación, hidroxilación o acetilación; sin embargo, es poco probable con las reacciones de conjugación. Otros hechos pueden hacer sospechar la existencia de metabolitos activos como son las diferencias de actividad farmacológica "in vitro" e "in vivo" o la falta de correlación entre la

duración de efectos y la presencia del fármaco en el organismo. Sin embargo, la evidencia de existencia de metabolitos activos exige su cuantificación química, la demostración de su actividad farmacológica "in vivo" e "in vitro" y la confirmación de su presencia en los fluidos biológicos.

La contribución de los metabolitos a la actividad farmacológica puede conocerse a partir de la representación de la evolución del efecto con la concentración plasmática. Cuando la gráfica presenta una histéresis en contra de las agujas del reloj es probable que se formen metabolitos activos, incrementándose con el tiempo la relación metabolito/medicamento. La figura 2 recoge una representación de este tipo para un medicamento hipotético que produce metabolitos activos.

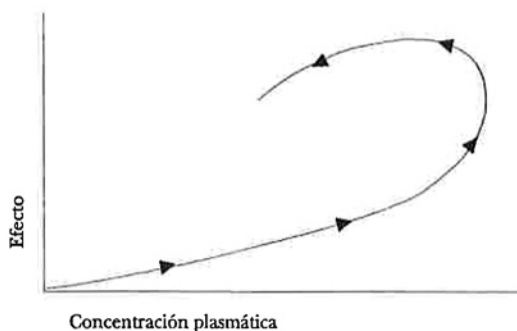


Figura 2. Relación efecto/concentración plasmática para un medicamento hipotético.

Esta prueba no es definitiva ya que, también, pueden presentarse estos ciclos de histéresis en casos de sensibilización o bien cuando no se ha alcanzado el equilibrio entre el compartimento muestreado y en el que se produce el efecto farmacológico. El tiempo que se precisa para alcanzar el equilibrio en un compartimento va a depender del flujo de sangre por unidad de masa de tejido, del coeficiente de reparto, del coeficiente de difusión, pH, etc.

En la tabla II se recoge la posible influencia de los metabolitos activos sobre la eficacia y seguridad de los tratamientos farmacológicos.

Una situación particular es la que se produce cuando los metabolitos son los responsables únicos de la actividad farmacológica y el medicamento administrado se comporta como un profármaco o bioprecursor. En estos casos la eficacia del tratamiento está directamente condicionada por la eficacia de los procesos de biotransformación. El prazepam, por ejemplo, puede considerarse esencialmente como un precursor del nordiazepam ya que sufre un completo proceso de biotransformación por efecto de primer paso.

Sin embargo, la situación más frecuente es que tanto el medicamento como los metabolitos contribuyan a la respuesta clínica. Normalmente los

TABLA II

**Contribución de metabolitos a la eficacia y seguridad de los tratamientos farmacológicos**

1.	Responsables únicos de la respuesta
2.	Contribución mayoritaria a la respuesta
3.	Prolongación en la duración del efecto
4.	Modificación cualitativa de la respuesta
5.	Producción de efectos sinérgicos
6.	Producción de efectos antagónicos
7.	Producción de efectos adversos

metabolitos activos contribuyen al efecto terapéutico a través de un mecanismo de acción análogo. En este caso, la contribución puede limitarse a prolongar los efectos terapéuticos de los medicamentos como ocurre con algunos metabolitos de benzodiazepinas. En efecto, las benzodiazepinas de larga duración lo son debido a que sus metabolitos N-desalquilados (nordiazepam, N-desalquilflurazepam, N-desmetilclobazam, etc.) presentan una semivida de eliminación más elevada que el medicamento original, acumulándose en el organismo al cabo de unos días de tratamiento.

En algunos casos, los metabolitos pueden presentar características farmacológicas más diferenciadas. Así, los derivados desmetilados de los antidepresivos tricíclicos son inhibidores de la recaptación de noradrenalina, a diferencia de sus precursores que actúan preferentemente sobre serotonina. Otro ejemplo podría ser la desacetilcefotaxima, cuyas características antimicrobianas corresponden al perfil de una cefalosporina de 2ª generación, mientras que cefotaxima es el antibiótico de referencia dentro de las cefalosporinas de 3ª generación.

Una situación muy interesante es la producción de un efecto sinérgico entre el medicamento y metabolitos activos.

La Claritromicina, un macrólido introducido recientemente en terapéutica, experimenta un complejo proceso de biotransformación hepática, produciéndose el 14-hidroxiderivado dando lugar a un fenómeno de sinergia de gran interés en el tratamiento de infecciones por *H. Influenzae*.

De forma análoga se han detectado, especialmente, en el campo de la psicofarmacología, situaciones de antagonismo entre fármacos y metabolitos. Estudios realizados con trazodona o buspirona ponen de manifiesto el efecto antagónico de sus metabolitos, por lo cual la relación metabolito/medicamento es un parámetro clave para establecer la eficacia o la incidencia de efectos adversos.

La contribución de los metabolitos activos a la eficacia de un agente

terapéutico dependerá de su perfil farmacocinético. Algunos metabolitos son rápidamente conjugados y excretados, pero otros alcanzan concentraciones séricas dentro del mismo rango o, incluso, más elevadas que el fármaco precursor.

El metabolismo de fármacos está relacionado con cambios estructurales en la molécula y los productos de biotransformación presentan propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas diferentes. Así, cambios en el coeficiente de reparto, constantes de ionización y fijación a las proteínas plasmáticas modifican las características de disposición del metabolito y particularmente el acceso a determinados compartimentos especializados. Esto ocurre, por ejemplo, con el acceso al sistema nervioso central de los psicofármacos y sus metabolitos. Como consecuencia de los cambios producidos en la distribución tisular de muchos metabolitos con respecto a los fármacos precursores, no siempre la relación de concentraciones metabolito/fármaco medidas en sangre o en otros fluidos tisulares, reflejan la relación existente en el lugar de acción específico.

En algunos casos es la vía de administración la que determina las mayores diferencias en la relación metabolito/medicamento, particularmente si el medicamento presenta un marcado efecto de primer paso. Está bien documentado el efecto del metabolismo por primer paso hepático en la baja biodisponibilidad oral de numerosos medicamentos. Sin embargo, está menos estudiada su contribución a la respuesta farmacológica cuando se producen metabolitos activos. Algunos estudios sobre la relación concentración/efecto de quinidina, propranolol y alprenolol han demostrado la importancia de los metabolitos activos tras la administración oral pero no intravenosa. Es decir, los perfiles concentración-tiempo de metabolitos activos y por tanto la respuesta farmacológica, son en muchos casos, dependientes de la vía de administración.

La dependencia de la vía de administración en la relación metabolito/medicamento se observa siempre que el factor determinante de la cinética del metabolito sea su constante de formación y el aclaramiento hepático del medicamento sea de moderado a alto ( $Cl_h > 25$  l/h). La magnitud en las diferencias de las concentraciones máximas de metabolito es directamente proporcional al aclaramiento hepático del medicamento debido a la producción de metabolitos por efecto de primer paso relacionándose, por tanto, estas diferencias con la biodisponibilidad sistémica.

El comportamiento cinético del metabolito que alcanza la circulación sistémica por efecto de primer paso será similar al encontrado si el metabolito hubiese sido administrado directamente por vía intravenosa. De tal forma que, cuando este efecto es importante, el descenso inicial de los niveles séricos del metabolito quedan influenciados ampliamente por su semivida intrínseca de eliminación. Cuando la velocidad de formación de metabolito a partir del medicamento es el paso limitante de la eliminación del metabolito, la segunda fase descendente, o el último tramo de la curva de eliminación

es paralela a la fase terminal de la eliminación del medicamento, es decir, se produce un fenómeno de "flip-flop". En consecuencia, el efecto farmacológico será primero paralelo a los niveles séricos del metabolito y al cabo de un tiempo será función de los niveles séricos de medicamento precursor.

Las múltiples situaciones que pueden plantearse en la caracterización de medicamentos y metabolitos hacen demasiado complejo su tratamiento, siendo muy útil recurrir al empleo de modelos simplificados que faciliten el tratamiento de los datos experimentales disponibles. La caracterización del perfil farmacocinético de un metabolito mediante técnicas modelo-dependientes exige su administración al organismo, lo que permitirá el cálculo de sus parámetros intrínsecos. No obstante se plantean algunas limitaciones de tipo práctico:

- Dificultad de obtención del metabolito.
- La mayor polaridad de los metabolitos puede limitar o llegar a suprimir su absorción intestinal.
- Algunos metabolitos son inestables en disolución acuosa.
- Existen limitaciones éticas y legales.

Por todo ello, la situación más habitual es que se disponga únicamente de los niveles séricos del metabolito obtenidos cuando se ha administrado el medicamento. A partir de estos valores experimentales se establecen los parámetros aparentes del metabolito que frecuentemente no se corresponden con sus parámetros intrínsecos. Así, la semivida de eliminación de N<sub>4</sub>-acetil sulfametoxazol es de 3,5 horas, mientras que el valor de la semivida de eliminación aparente, obtenida cuando se administra la sulfamida precursora se aproxima a las 12 horas. No obstante, debe destacarse la utilidad de los parámetros aparentes por su significación clínica cuando se establecen regímenes posológicos en base a criterios farmacocinéticos.

Cuando un profármaco es farmacológicamente inactivo y está sujeto a una importante biotransformación presistémica, es correcto administrar el metabolito por vía intravenosa como forma farmacéutica de referencia. Resulta evidente que los parámetros que definen su disposición, aclaramiento plasmático y volumen de distribución son análogos por ambas formas de administración. La relación de valores del área bajo la curva de niveles séricos obtenidos tras la administración por vía oral e intravenosa expresa la biodisponibilidad de la fracción responsable de la respuesta terapéutica. Éste es el procedimiento utilizado con ampicilina y sus profármacos bacampicilina y pivampicilina.

En los últimos años se han desarrollado métodos modelo-independientes basados fundamentalmente en la teoría de los momentos estadísticos que permiten la caracterización del comportamiento cinético de los metabolitos sin necesidad de recurrir a su administración directa. La aplicación de esta metodología para la estimación tanto del efecto de primer paso como de la biodisponibilidad está mucho menos desarrollada.



Se ha propuesto un método gráfico para estimar el efecto de primer paso tras la administración de una dosis única por vía oral a partir de los niveles séricos del medicamento y del metabolito, calculando sus respectivos tiempos medios de residencia (TMR). El método consiste en realizar un análisis de regresión lineal entre los tiempos medios de residencia del metabolito y medicamento, obteniéndose de la pendiente de dicha recta un valor medio de biodisponibilidad ( $F$ ).

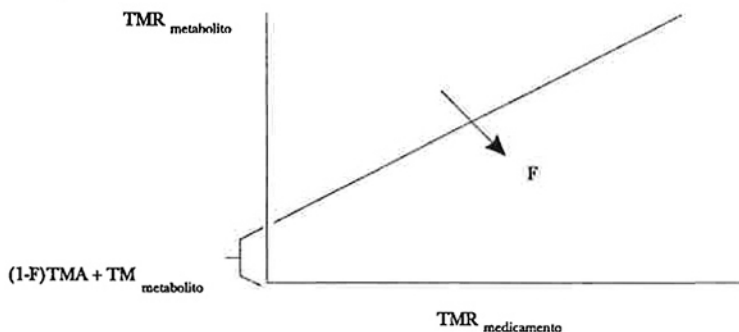


Figura 3. Análisis de regresión lineal entre TMR metabolito/TMR medicamento.

La ventaja teórica de este método radica en no precisar la administración intravenosa del medicamento. Sin embargo, el método asume absorción completa y que el tiempo medio de absorción es constante. La aplicación del método a los datos experimentales para tres medicamentos (moldisomina, nortriptilina y propranolol) encuentra valores de biodisponibilidad mayores que los obtenidos por el método convencional de comparación de áreas.

Con posterioridad se ha discutido la utilidad de este tipo de solución fundamentalmente cuando la diferencia entre los tiempos medios de residencia de metabolito y medicamento por vía oral es positiva, en cuyo caso puede existir o no, efecto de primer paso. Un valor negativo para dicha diferencia es siempre indicativo de primer paso.

Una importante limitación de los estudios convencionales de biodisponibilidad a partir de la relación de ABC del medicamento por vía oral e intravenosa es que no permiten diferenciar si una baja biodisponibilidad oral es debida a una absorción incompleta o a un significativo efecto de primer paso. Recientemente se ha señalado (Weiss, 1990) que dicha diferenciación es posible a partir de la determinación adicional de ABC de cualquier metabolito primario del fármaco por ambas vías. La biodisponibilidad ( $F$ ) de un fármaco viene determinada por la fracción de medicamento absorbido en la vena porta ( $F_{\text{abs}}$ ) y por la fracción que escapa al efecto de primer paso por el hígado ( $F_{\text{H}}$ ). Convencionalmente, este valor es estimado a partir de la relación de áreas bajo la curva del medicamento tras su administración oral e intravenosa.



$$F = F_{abs} \cdot FH = \frac{ABC_{med/D}^0}{ABC_{med/D}^{i.v.}}$$

La relación de áreas correspondientes a cualquier metabolito primario del fármaco por ambas vías de administración vendrá dada por:

$$\frac{ABC_{med/D}^0}{ABC_{med/D}^{i.v.}} = R_m = F_{abs} [FH + (1-FH)/f_m]$$

Siendo  $f_m$  la fracción de medicamento eliminada por metabolismo tras su administración intravenosa ( $f_m=1-f_e$ ;  $f_e=U^\infty/D$ ). Reordenando la ecuación anterior y considerando  $F=F_{abs} \cdot FH$ , puede obtenerse una ecuación general que permite el cálculo de la fracción de medicamento absorbida y de la fracción que escapa al efecto de primer paso, en función de la relación de ABC de medicamento ( $F$ ) y del metabolito ( $R_m$ ) por dos vías, oral e intravenosa y a partir de un valor de  $f_m$  conocido previamente.

$$F_{abs} = F + f_m (R_m - F); FH = F/F_{abs}$$

Existen dos situaciones en la que la resolución de la ecuación es inmediata:

a) Cuando el medicamento se elimina exclusivamente por metabolismo

En esta situación  $f_m=1$  de donde se deduce que  $F_{abs}=R_m$ . Esto significa que una relación de ABC del metabolito por las dos vías de administración próxima a la unidad confirma absorción completa para aquellos medicamentos que se eliminan exclusivamente por biotransformación ( $f_e \leq 0,01$ ) como se ilustra en la figura 4.

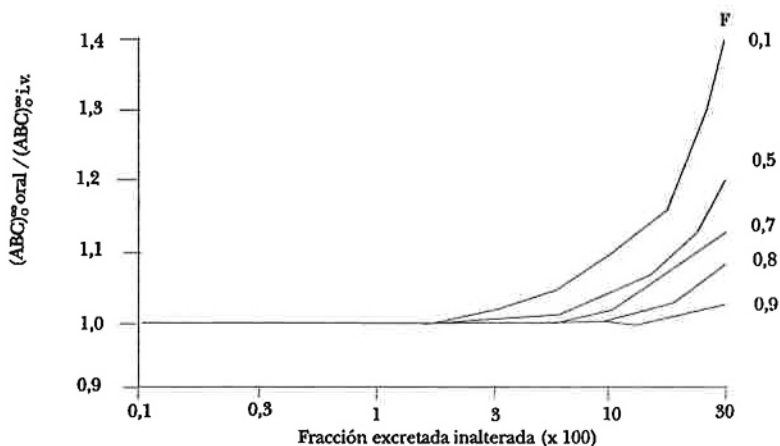


Figura 4. Relación entre el cociente de ABC del metabolito tras administración oral e intravenosa del medicamento y la fracción de dosis excretada inalterada para diferentes valores de biodisponibilidad.

b) Cuando la biodisponibilidad es completa (F=1)

Eso significa que  $F_{abs}=F_H=1$  lo que implica según la ecuación general  $R_m=1$ . Debe señalarse que un valor de  $R_m$  próximo a la unidad no supone una biodisponibilidad completa si el valor de la relación ABC para el medicamento no es, también, próximo a 1. Esto implica, asimismo, que para aquellos medicamentos que no se eliminan totalmente por biotransformación ( $f_m < 1$ ) y cuya biodisponibilidad no es completa ( $F < 1$ ) la relación de ABC del metabolito debe ser siempre mayor que 1 tendiendo a aumentar a medida que  $f_m$  y  $F$  disminuyen.

En todas las demás situaciones (medicamentos que se eliminan significativamente por el riñón y con baja biodisponibilidad oral) debe aplicarse la ecuación general.

El método, desarrollado dentro de un contexto general de evaluación de la cinética de metabolitos se basa en el concepto de aclaramiento, es decir, que la velocidad de eliminación es proporcional a la concentración plasmática, asume un comportamiento cinético de tipo lineal y que la eliminación del fármaco se produce solamente por vía renal y hepática. Además se considera que el hígado es el único órgano implicado en el efecto de primer paso y cualquier metabolito mayoritario o primario puede ser válido. Es importante señalar, asimismo, que los datos de excreción urinaria pueden ser utilizados de igual modo que los valores del área bajo la curva de niveles séricos.

La obtención de este tipo de datos en estudios de biodisponibilidad presenta otras ventajas adicionales:

1. Caracterización del comportamiento cinético del metabolito sin necesidad de su administración directa mediante el cálculo de los tiempos medios de residencia.

2. Cálculo de la fracción de metabolito que no es formada por efecto de primer paso (fpo).

$$fpo = \frac{ABC_{med}^0 / ABC_{med}^{i.v.}}{ABC_{metab}^0 / ABC_{metab}^{i.v.}} = \frac{F}{R_m} = \frac{f_m \cdot F_H}{1 - (1 - f_m)F_H} = \frac{f_m \cdot F_H}{EH + f_m \cdot F_H}$$

En el caso de eliminación hepática exclusivamente  $fpo = F_H$  y  $1 - fpo = EH$ .

3. Cálculo de la relación de concentraciones medicamento/metabolito en el estado de equilibrio.

$$\frac{C_{metab}^{ss}}{C_{med}^{ss}} = \frac{1}{fpo} = \frac{ABC_{metab}^{i.v.}}{ABC_{med}^{i.v.}}$$

4. Cálculo del coeficiente de extracción hepática ( $EH = 1 - F_H$ ).

La aplicación de este método a distintos medicamentos demuestra una buena concordancia entre modelo y datos experimentales tal como se recoge en la tabla III.

TABLA III

**Aplicación del método de Weiss para diferentes fármacos frente a las evidencias experimentales**

	Parámetros calculados						Evidencias experimentales	
	F	fml	Rml	Fabs	FH	EH	Absorción	Efecto de primer paso
CLOMI/DMCLOMI	0,48	0,99	1,3	1,29	0,37	0,63	Completa	0,4-0,7
AM/NOR	0,48	0,99	0,95	0,95	0,50	0,50	Completa	0,3-0,6
AMOX/OHAMOX	0,67	0,99	1,08	1,08	0,62	0,38	Completa	0,4-0,8
MIDAZOLAN/ $\alpha$ -OHMI*	0,52	0,99	0,93	0,91	0,57	0,43	Completa	0,35-0,6
NALTREXONA/ $\beta$								
NALTREXOL	0,40	0,92	0,61	0,59	0,67	0,33	—	0,4-0,95
NOMIFENSINA/4-OH	0,27	0,50	0,94	0,60	0,44	0,56	Completa	0,74
CIPRO/METAB**	0,51	0,38	0,90	0,66	0,77	0,23	—	Posible

\*Vías i.v. y rectal.

\*\*Datos urinarios.

La introducción de datos farmacológicos en la evaluación de la biodisponibilidad de fármacos con metabolitos activos debe permitir superar algunas limitaciones del cálculo a partir de los niveles séricos. Para ello, se introduce el concepto de biodisponibilidad efectiva que es la relación existente entre la dosis intravenosa y la dosis oral necesarias para producir la misma respuesta.

La potencia de un compuesto puede ser definida como la concentración libre del mismo en el lugar de acción que produce un 50% de la respuesta máxima. En situación de "steady-state" las concentraciones libres en el lugar de acción y en el plasma son iguales, pudiendo definirse entonces la potencia como la concentración libre en plasma que produce un 50% de la respuesta máxima.

Asumiendo que fármaco y metabolito producen la misma respuesta máxima, puede compararse su potencia a partir de la relación:

$$\frac{C_{\text{libre fármaco plasma 50\%}}}{C_{\text{libre metabolito plasma 50\%}}}$$

Cuanto mayor sea el valor de esta relación, mayor es la potencia del metabolito con respecto a la del fármaco.

Otro índice de potencia es el denominado MDIDRPR que expresa la relación entre la dosis intravenosa del fármaco y la dosis intravenosa del metabolito que producen la misma respuesta. Esta relación es hipotética ya que asume que sólo el fármaco o sólo el metabolito están presentes en el organismo.

$$\text{MDIDRPR} = \frac{\text{Dosis i.v. fármaco}}{\text{Dosis i.v. metabolito}} = \frac{\text{Cl libre fármaco}}{\text{Cl libre metabolito}} = \frac{C^{ss} \text{ fármaco plasma } 50\%}{C^{ss} \text{ libre metabolito plasma } 50\%}$$

El parámetro P, define la relación entre la concentración libre del metabolito en el "steady state" que produce un 50% de la respuesta máxima y la concentración libre del fármaco en el "steady-state" que produce un 50% de la respuesta máxima.

$$P = \frac{C^{ss} \text{ libre metabolito plasma } 50\%}{C^{ss} \text{ libre fármaco plasma } 50\%}$$

Si  $P > 1$  el metabolito es menos potente que el fármaco y si  $P \leq 1$ , la potencia del metabolito es comparable o mayor que la del fármaco.

El parámetro  $\emptyset$  es la relación existente entre el aclaramiento de la fracción libre del metabolito y el aclaramiento de la fracción libre de fármaco.

$$\emptyset = \frac{\text{Cl libre metabolito}}{\text{Cl libre fármaco}}$$

Por ello, el valor de MDIDRPR es:

$$\text{MDIDRPR} = \frac{\text{Dosis i.v. fármaco}}{\text{Dosis i.v. metabolito}} = \frac{1}{\emptyset \cdot P}$$

En consecuencia, al incrementarse el valor de este parámetro aumenta la contribución del metabolito a la respuesta.

La comparación de la dosis intravenosa y oral de fármaco que producen la misma respuesta, expresa la biodisponibilidad efectiva.

$$\frac{\text{Dosis i.v. fármaco}}{\text{Dosis oral fármaco}} = \frac{F + \text{MDIDRPR}}{1 + \text{MDIDRPR}} = \frac{F + \emptyset \cdot P}{1 + \emptyset \cdot P} \quad (1)$$

La figura 5 muestra la influencia de las variaciones de MDIDRPR en la biodisponibilidad efectiva, modificando la biodisponibilidad. Cuando el valor de MDIDRPR es bajo, lo que supone que el metabolito contribuye poco a la respuesta, la biodisponibilidad (F) es una buena estimación de la biodisponibilidad efectiva. Cuando el valor de MDIDRPR aumenta, el metabolito contribuye de forma más o menos importante a la respuesta, la biodisponibilidad efectiva llega a ser menos sensible a los cambios de biodisponibilidad del fármaco.

Aunque en la práctica clínica la biodisponibilidad efectiva puede ser un parámetro más útil que la biodisponibilidad, existen muchas dificultades para su evaluación. La más importante es, posiblemente, la variabilidad inter e intraindividual, que es mayor desde el punto de vista farmacodinámico que farmacocinético. En consecuencia, la biodisponibilidad efectiva puede ser determinada con menos precisión. En segundo lugar, los experimentos en el "steady-state" son difíciles de llevar a cabo, especialmente, cuando el fármaco

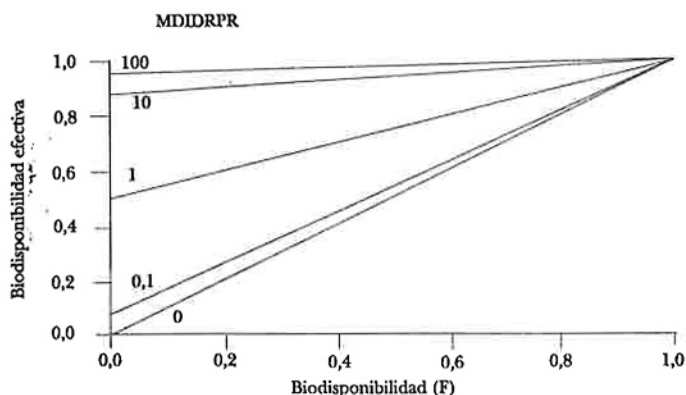


Figura 5. Relación entre la biodisponibilidad efectiva y biodisponibilidad química para diferentes valores de MDIDRPR.

o los metabolitos activos presentan valores elevados de semivida. Finalmente, la administración del fármaco por vía intravenosa durante períodos prolongados podría plantear problemas de tolerancia.

En determinadas situaciones es posible calcular la biodisponibilidad efectiva a partir de experiencias en dosis única, lo cual simplifica el desarrollo metodológico.

Para evaluar la biodisponibilidad efectiva se fija previamente la dosis oral de un fármaco que va a producir una determinada respuesta. Después se inicia una experiencia piloto con una dosis intravenosa igual a  $F$  veces la dosis oral administrada, para asegurarnos que la respuesta obtenida tras la administración intravenosa no sea mayor que la que se obtiene con la administración oral. Si no existen diferencias en los perfiles tiempo-respuesta después de la administración oral (Doral) y de la administración intravenosa ( $F \cdot$  Dosis), los metabolitos son inactivos o no alcanzan concentraciones suficientes para producir respuesta. En esta situación, la relación existente entre la dosis oral y la dosis intravenosa es la biodisponibilidad efectiva y coincidirá con la calculada a partir de los niveles séricos del fármaco.

Si se observan diferencias entre las respuestas obtenidas tras la administración oral e intravenosa, el metabolito contribuye a la respuesta. Cuando esto ocurre, debido a la complicada relación no lineal que existe entre respuesta y concentración de fármaco y metabolito y tiempo, es conveniente utilizar el valor del ABC respuesta-tiempo, en lugar de utilizar el valor de la respuesta obtenida a un determinado tiempo.

La figura 6 muestra cómo se puede estimar la biodisponibilidad efectiva en la práctica para un fármaco con un bajo valor de biodisponibilidad ( $F=0,046$ ). Se precisan, al menos dos dosis intravenosas, una de ellas debe producir un ABC respuesta-tiempo mayor que la dosis oral y la otra debe

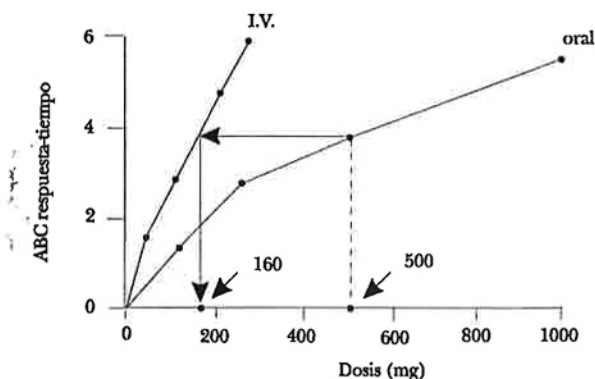


Figura 6. Estimación de la biodisponibilidad efectiva para un medicamento con biodisponibilidad de 0,046.

producir un ABC respuesta-tiempo menor que la producida por la dosis oral. La dosis intravenosa que produce el mismo ABC respuesta-tiempo que la dosis oral se estima por interpolación. La relación entre ambas dosis es la biodisponibilidad efectiva.

De acuerdo con los datos recogidos en la figura, la biodisponibilidad efectiva sería  $160/500=0,32$ . El cálculo de este parámetro podría realizarse a partir de la expresión (1):

$$\text{Biodisponibilidad efectiva} = \frac{0,046 + 1/1,1}{1 + 1/1,1} = 0,52$$

Debe tomarse en consideración que este resultado se ha obtenido admitiendo una serie de circunstancias que no se cumplen en muchos casos. Así, se ha considerado que fármaco y metabolito presentan los mismos valores de potencia y aclaramiento y que la fracción de fármaco que se excreta inalterada es prácticamente nula.

El importante desarrollo experimentado por los métodos de evaluación de respuesta a los fármacos y la introducción de modelos farmacocinético-farmacodinámicos es previsible que permita alcanzar buenas aproximaciones en la evaluación de la biodisponibilidad de fármacos con metabolitos activos.

### Bibliografía

1. BROCKMEIER D., OSTROWSKI J. *Mean time and first-pass metabolism*. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1985, 29: 45-8.
2. CACCIA S., GARATTINI S. *Formation and active metabolites of psychotropic drugs. An updated review of their significance*. Clin. Pharmacokin. 1990, 18 (6): 434-59.

3. COSTA E. *The benzodiazepines. From molecular biology to clinical practice.* Raven Press. New York, 1983.
4. CHAN K.K.H., GIBALDI M. *Effects of first-pass metabolism on metabolite mean residence time determination after oral administration of parent drug.* *Pharmaceutical Research.* 1990, 7: 59-63.
5. EL KAYAM U., ARONOW W.S. *Glyceryl trinitrate (nitroglycerin) ointment and isosorbide dinitrate: A review of their pharmacological properties and therapeutic use.* *Drugs.* 1982, 23: 164-94.
6. HOLFORD N.H.G., COATES P.E., GUENTERT T.W., RIEGELMAN S., SHEINER L.B. *The effect of quinidine and its metabolites on the electrocardiogram and systolic time intervals: concentration-effect relationships.* *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1981, 11: 187-95.
7. HOLFORD N.H.G., SHEINER L.B. *Understanding the dose-effect relationship: clinical application of pharmacokinetic-pharmacodynamic models.* *Clin. Pharmacokin.* 1981, 6: 429-53.
8. HOLFORD N.H.G., SHEINER L.B. *Kinetics of pharmacological responses.* *Pharmacol. Ther.* 1982, 16: 143-66.
9. HOUSTON J.B. *Drug metabolite kinetics.* *Pharmacol. Ther.* 1981, 15: 521-52.
10. HOUSTON J.B., TAYLOR G. *Drug metabolite concentration-time profiles: influence of route of drug administration.* *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1984, 17: 385-94.
11. LEVY G. *Variability in animal and human pharmacodynamic studies.* In M. Rowland L., B. Sheiner and J.L. Steimer (eds.), *Variability in Drug Therapy*, Raven Press, New York 1985, pp. 125-38.
12. POND S., TOZER T.N. *First pass elimination: Basic concepts and clinical consequences.* *Clin. Pharmacokin.* 1984, 9: 1-25.

# PROFÁRMACOS

## Conceptos, objetivos y fundamento teórico

Rafael Cadorniga Carro\*

### INTRODUCCIÓN

El término "profármaco" (prodrug) fue introducido por Albert en 1958<sup>1</sup> para designar a derivados biorreversibles que experimentan una biotransformación antes de originar la esperada respuesta terapéutica. En general, el profármaco no es activo "per se", sino que se activa en el organismo como resultado de un proceso metabólico en el que se regenera el producto de partida. Esto justifica otra denominación, también frecuente, como es la de "derivados biorreversibles", ya que la activación es consecuencia de la reversibilidad de la modificación química introducida en el fármaco original (Fig. 1).

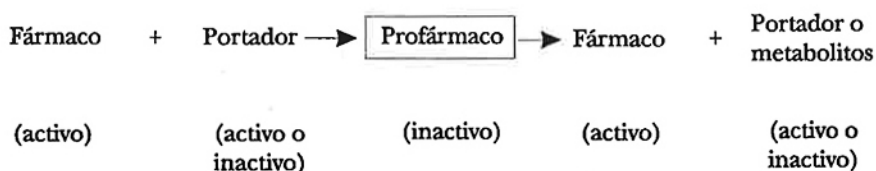


Figura 1

Es necesario diferenciar lo que se proyecta como profármaco de lo que resulta ser un precursor de un compuesto activo. La transformación "in vivo" de un compuesto activo en otro de análoga actividad no permite conferir al primero el carácter de profármaco, ya que no se da la condición de biorreversibilidad. Habrá que considerar el primero como un precursor y al segundo como su metabolito activo. Así, la fenilbutazona es un precursor de su p-OH derivado, al igual que los nor-derivados de las diazepinas N-metiladas son metabolitos de éstas, sin que en ninguno de los dos casos se dé la condición de biorreversibilidad.

\*Universidad Complutense, Madrid.



En el diseño de un profármaco encontramos, habitualmente, un carácter de intencionalidad. Se proyecta, y se sintetiza, para modificar alguna cualidad poco deseable del fármaco desde el punto de vista de su formulación o absorción. Se puede argüir, y ello es cierto, que el Prontosil Rubrum es un profármaco de la sulfanilamida, aunque aquél no se sintetizó, ni formuló, con tal finalidad, cosa que, por otra parte, sería innecesaria en este caso concreto. Pero la activación biológica del Prontosil por la acción de una azo-reductasa, liberando sulfanilamida, le confiere "in vivo" la actividad de que carecía "in vitro". Es un ejemplo más, entre los citados por Stella<sup>2</sup> de profármaco "accidental", ya que la regeneración de la forma activa no responde a un objetivo premeditado.

### *Objetivos*

Una somera revisión de la literatura revela la multiplicidad de objetivos que pueden justificar el diseño y preparación de profármacos. Vamos a restringir nuestra relación y comentario a los que consideramos de mayor interés.

1. *Enmascarar características organolépticas desagradables.* La introducción de cadenas alquílicas de longitud variable en productos con caracteres organolépticos desagradables, o baja estabilidad en medio acuoso, ha supuesto una notable mejora en problemas de palatabilidad y estabilidad. Ello se logra merced a un descenso de la solubilidad, que alcanza valores inferiores a los de su umbral de percepción gustativa, ya que la modificación de la geometría molecular disminuye la interacción del producto con los receptores específicos de este tipo de respuesta.

Tal ocurre con el cloranfenicol y sus ésteres palmítico y esteárico, o con la lincomicina y clindamicina. Los 2-acil ésteres de la lincomicina, con longitud de cadena superior a C<sub>12</sub>, son prácticamente insípidos. Los ésteres se hidrolizan por la acción de esterasas intestinales y el antibiótico (cloranfenicol o lincomicina) se absorben por idéntico mecanismo que si se hubiesen administrado no esterificados.

2. *Estabilidad en medio acuoso.* Un descenso de hidrosolubilidad lleva aparejada una mayor estabilidad en medio acuoso. En otras ocasiones, la formación de un producto de condensación le confiere mayor estabilidad al estado sólido sin afectar sustancialmente a la solubilidad. Tal es el caso de la Hetacilina, producto de condensación de la ampicilina con la acetona, estable al estado seco pero susceptible de hidrolizarse en medio acuoso para regenerar la ampicilina. El indanil-éster de la carbenicilina es una forma ácido-estable de la carbenicilina, que la hace resistente a la degradación en medio gástrico. Tras su absorción como éster, se libera carbenicilina por la acción de las esterasas séricas y tisulares<sup>3</sup>.

3. *Posibilitar otras vías de administración.* Sustancias de baja solubilidad, como pueden ser corticoesteroides de síntesis, barbitúricos e hidantoínas, se pueden formular para administración intramuscular o endovenosa recurriendo a cosolventes, como el propilenglicol, o elevación del pH del medio. Estas soluciones presentan riesgo de precipitación si se hace dilución previa a la administración, o dolor y fuerte irritación, si se utilizan sin diluir.

Si la molécula tiene una función alcohol, se puede esterificar con un ácido polibásico y salificar las funciones libres, lo que permite su disolución en agua y administración directa. Tal ocurre con hemisuccinatos y fosfatos de cloranfenicol o corticoesteroides que, en virtud de la hidrólisis que experimentan por la acción de las esterasas plasmáticas, liberan el componente activo, ya que la modificación introducida en la molécula tiene carácter biorreversible.

La ausencia de función alcohol en la molécula obliga a seguir otra vía para lograr análogos efectos. Boucher y col.<sup>4</sup> realizan el estudio farmacocinético de una pro-difenilhidantoína (3-fosforiloximetil hidantoína), formulándola como sal disódica, a pH 8,8, en vehículo exclusivamente acuoso. Tras su administración se hidroliza en plasma con un  $t_{1/2}$  de 8,1 minutos, liberando así la difenilhidantoína. En la figura 2 se muestra la fórmula de la pro-difenilhidantoína y sus productos de hidrólisis (Fig. 2).

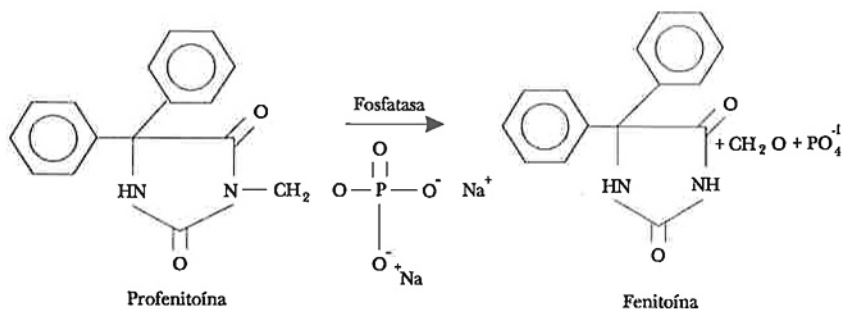


Figura 2

En la figura 3 se reproducen las curvas de concentración plasmática-tiempo dadas por los citados autores, correspondientes a uno de los individuos objeto de experimentación.

Debido a la necesaria hidrólisis del éster fosfórico, el  $t_{\text{máx}}$  de fenitoína plasmática se obtiene media hora después de la administración endovenosa del éster, y 1,5 horas postadministración si se utiliza la vía intramuscular.

4. *Modular la absorción sin afectar a la Biodisponibilidad.* Los avances que ha experimentado la tecnología farmacéutica permiten, en muchas ocasiones, modular la absorción sin recurrir a la síntesis de profármacos. No obstante,

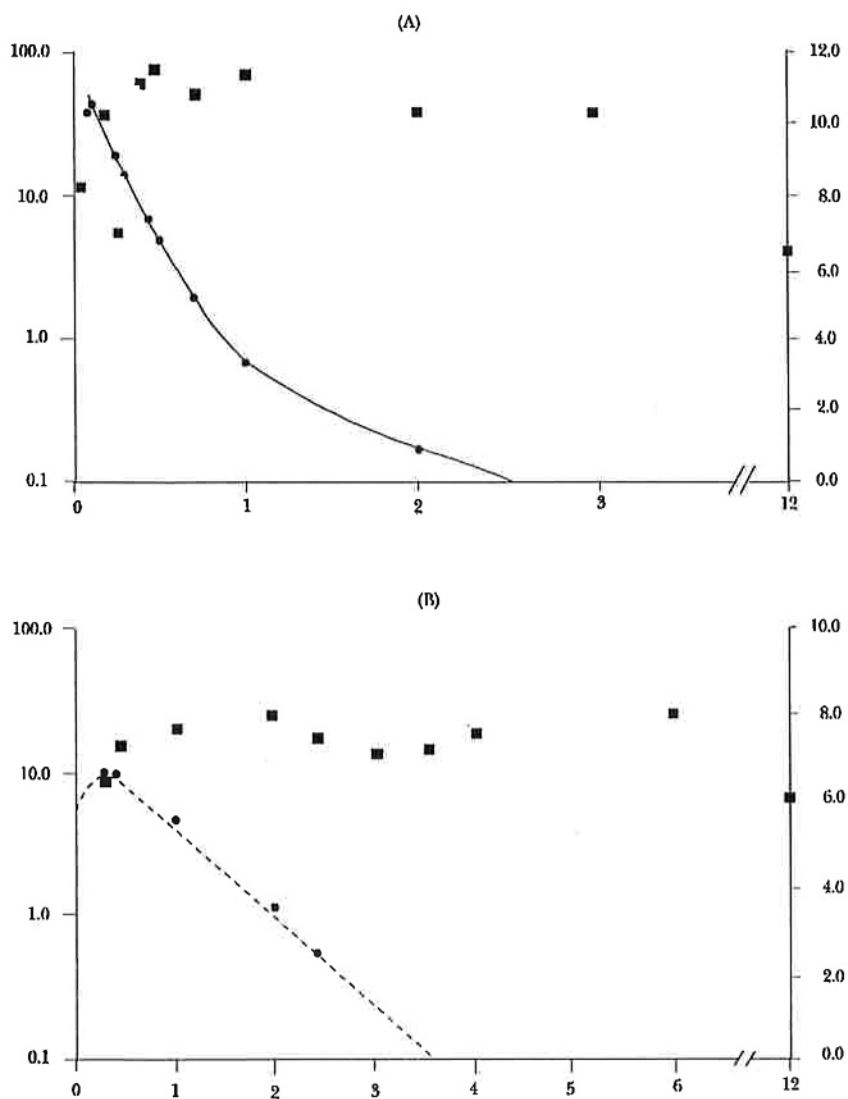


Figura 3. Curvas concentración plasmática/tiempo de 3-fosforil-oximetil-fenitoína (●) y fenitoína (■) después de la administración de 240 mg del éster i.v. (A) e i.m. (B).

conserva vigencia la formación de derivados de muy baja solubilidad para conseguir efectos sostenidos con suspensiones de administración intramuscular. Los productos de condensación de lactaminas con benzatina o procaína

tienen ya una gran tradición en terapéutica, al igual que algunos derivados fenotiacínicos como el enantato o el decanoato de flufenacina o el undecilato o palmitato de pipotiácina. Mediante estos derivados, u otros similares, se consiguen cinéticas de absorción de orden cero, siendo el valor de  $K_e$  el coeficiente de solubilidad del producto en el fluido en que se deposita.

Cabe, también, modular la absorción en administración oral mediante profármacos si se logra restringir la absorción a tramos específicos del aparato digestivo. En esta línea está, por ejemplo, el estudio realizado por Harboe y col.<sup>5</sup> referente a la biodisponibilidad del naproxen esterificado con dextranos de distinto peso molecular (10.000, 40.000, 70.000 y 500.000 D). Es de destacar el espectacular aumento que experimenta el valor de  $t_{m\acute{a}x}$ , sin variación acusada de la biodisponibilidad, como se pone de manifiesto en la tabla I, transcripción parcial de otra tabla del estudio de Harboe.

TABLA I

**Biodisponibilidad de Naproxen en administración oral a cerdos en forma de ésteres de dextrano de distinto peso molecular**

Compuesto	$C_{m\acute{a}x}$ (mcg/mL)	$t_{m\acute{a}x}$ (h)	$K_e$ h <sup>-1</sup>	Biodisponibilidad
Naproxen, i.v.	35	—	0,048	—
Naproxen, p.o.	19,7	2	0,049	91,6
Naprox-Dext. 10	15,6	14	0,052	99,4
Naprox-Dext. 40	15,5	13	0,048	106,1
Naprox-Dext. 70	11,1	16	0,045	83,1
Naprox-Dext. 500	11,6	18	0,044	88,1

5. *Exaltar la absorción.* Probablemente sea la aplicación en la que se ha hecho un mayor esfuerzo en la investigación de profármacos, orientado, fundamentalmente, a productos que presentan baja biodisponibilidad oral, como algunas lactaminas semisintéticas que comentaremos con más detalle en una sección posterior.

Por sus características, el ácido tranexámico constituye un buen ejemplo de cómo un derivado biorreversible puede exaltar su absorción. En el hombre, la biodisponibilidad del ácido tranexámico es de, aproximadamente, el 35%, y apenas experimenta metabolismo (menos del 10%), por lo que si se incrementa la biodisponibilidad es como consecuencia de una absorción exaltada. Svahn y col.<sup>6</sup> preparan y estudian el 1-(etoxicarbonil)-oxietil derivado, encontrando, en experimentación sobre hombre sano, los resultados que se recogen en la tabla II.

TABLA II

Valor de referencia	ac. tranexámico	1-(etoxicarbonil)-oxietil derivado			
Dosis (mmol)	9,6	1	2	3	3,5
$C_{m\acute{a}x}$ (mg/L)	$13,2 \pm 1,6$	$4,9 \pm 0,6$	$9,2 \pm 0,7$	$14,1 \pm 2,3$	$14,2 \pm 2,3$
$t_{m\acute{a}x}$ (h)	$2,7 \pm 0,3$	2,5	$1,5 \pm 0,5$	$1,3 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,3$
Excreción orina 48 h (% de dosis)	$37 \pm 3,5$	$84,7 \pm 12$	82,4	$89,9 \pm 4,8$	$97,5 \pm 6,8$

El aumento progresivo del  $C_{m\acute{a}x}$  y disminución, también progresiva, del  $t_{m\acute{a}x}$ , son claros indicadores de un aumento en la velocidad de absorción. El resultado queda igualmente patente en las gráficas de la figura 4, tomada, también, de los referidos autores.

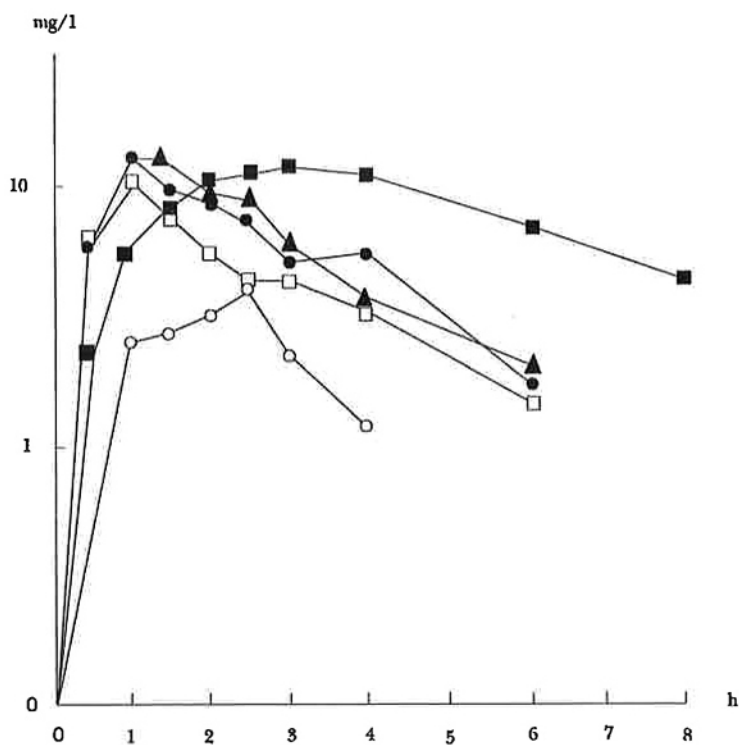


Figura 4. Niveles plasmáticos en voluntarios sanos después de administración oral de: 9,6 mmol de ácido tranexámico (■) y su 1-etoxicarbonil-oxietil derivado en dosis de 1 mmol (○); 2 mmol (□); 3 mmol (●) y 3,5 mmol (▲).

6. *Aumento de biodisponibilidad por disminución de efecto de primer paso.* La naltrexona es un antagonista de los opiáceos, no adictógeno y con muy pocos efectos adversos. Bien absorbido en administración oral, experimenta un acusado efecto de primer paso intestinal y hepático que reduce su biodisponibilidad sistémica a valores que oscilan entre el 5 y el 20%, de acuerdo con los datos aportados por distintos autores. Su formulación como pro-naltrexona puede reducir muy considerablemente este metabolismo de primer paso e incrementar la biodisponibilidad sin afectar a la absorción.

Hussain y col.<sup>7</sup> preparan cuatro ésteres de naltrexona (antranilínico, acetilsalicílico, benzoico y pivaloico) (Fig. 5) obteniendo los resultados que se indican en la tabla III.

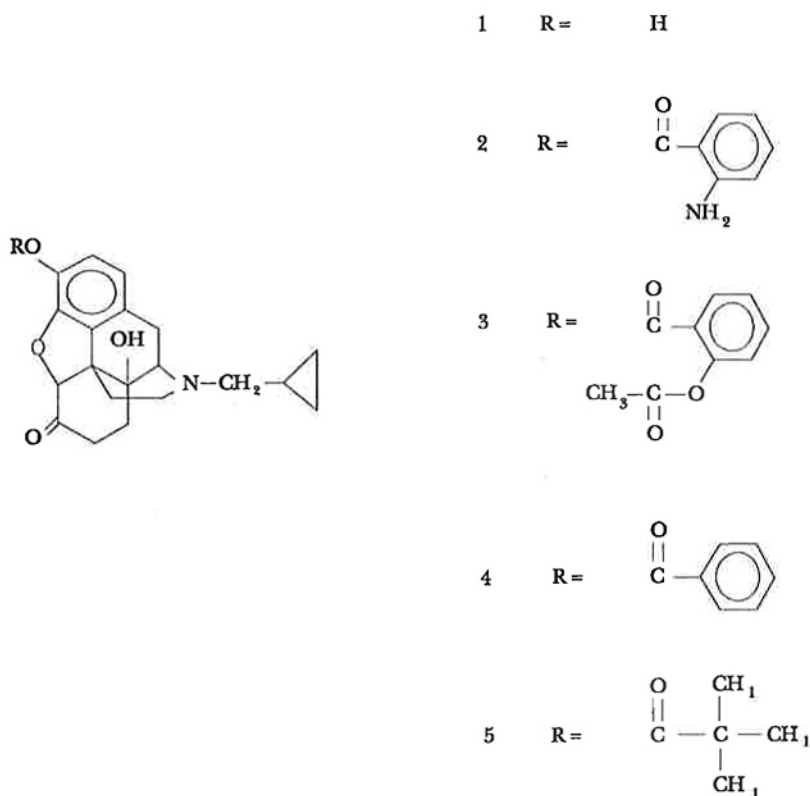


Figura 5. Naltrexona y profármacos de naltrexona.

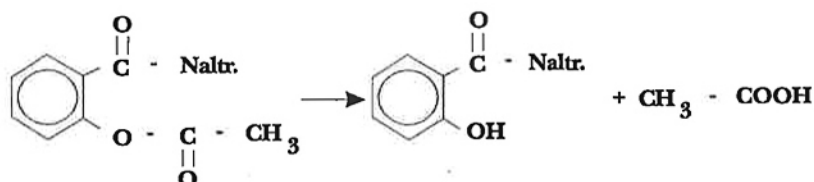
TABLA III

**Biodisponibilidad de la naltrexona después de administración oral a perros de naltrexona y cuatro ésteres, en dosis equivalentes**

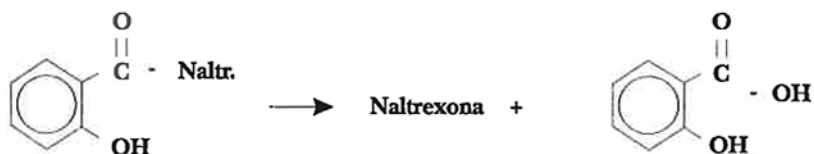
Compuesto administrado	Biodisponibilidad %
Naltrexona	1,1 ± 0,1
Éster Antranílico	49,2 ± 9,3
Éster acetilsalicílico	31,0 ± 7,0
Éster benzoico	2,7 ± 1,3
Éster pivaloico	8,0 ± 0,6

El acetilsalicilato de naltrexona experimenta dos procesos hidrolíticos:

a) Transformación en salicilato de naltrexona, con un valor de  $t_{1/2}$  en plasma humano de 0,004 horas:



b) Liberación de naltrexona, proceso que transcurre con mayor lentitud, ya que el  $t_{1/2}$  de hidrólisis en plasma se eleva a 0,5 h.:



En consecuencia, después de la administración a humanos de acetilsalicilato de naltrexona se obtienen las curvas concentración-tiempo de la figura 6. En ella se observa la rápida desaparición de acetilsalicilato, y formación de salicilato y la algo más tardía, y lenta, liberación de naltrexona.

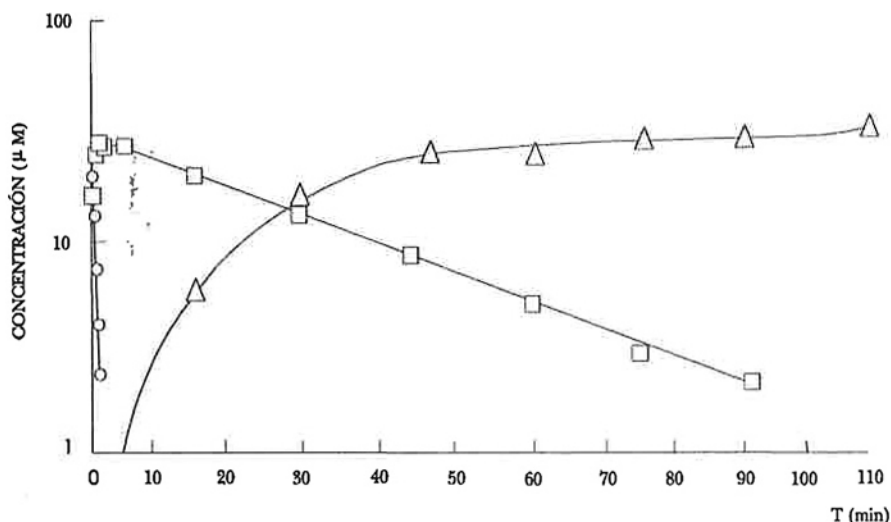


Figura 6. Hidrólisis de acetil-salicilato de naltrexona en plasma humano: (○) desaparición de acetil-salicilato de naltrexona; (□) aparición y desaparición de salicilato de naltrexona; (△) aparición de naltrexona.

Mc Clure<sup>8</sup> sugiere la utilización de pivaloiladrenalina en el tratamiento del glaucoma, ya que el bloqueo de las dos funciones fenólicas del catecol permitiría:

- Aumentar la duración de la acción.
- Aumentar la biodisponibilidad.
- Aumentar la potencia.
- Descender efectos adversos.
- Aumentar la estabilidad.

En realidad, los tres primeros puntos indicados son consecuencia del último, ya que un aumento de la estabilidad repercute de inmediato en biodisponibilidad, duración de acción y potencia.

En la misma línea, aunque con distinto producto, se sitúan las aportaciones de Murata y col.<sup>9</sup> e Ihara y los suyos<sup>10</sup> que estudian la biodisponibilidad y duración de efectos de dopamina y L-dopa, y Fix y col.<sup>11</sup> que proponen la esterificación de L-dopa con alquilo de cadena corta para absorción rectal.

7. *Lograr sinergia farmacodinámica.* Con esta finalidad se puede realizar la condensación de dos moléculas activas, de efectos complementarios, que una vez absorbidas se disocian en sus componentes básicos para ejercer su efecto independientemente. Al margen del interés, utilidad y eficacia del profármaco resultante, es necesario que ambos componentes sean activos a concentraciones equimolares, o en la misma relación que la estequiométrica del profármaco, y que ambos componentes tengan análogos valores en sus parámetros farmacocinéticos.



El benorilato, producto de condensación del ácido acetilsalicílico y el paracetamol puede constituir un ejemplo, aunque su interés es escaso porque no se mejora la biodisponibilidad de ninguno de los dos componentes activos independientemente considerados.

Más interesante resulta la asociación de lactaminas con inhibidores de beta-lactamasas, con aumento significativo de la biodisponibilidad, a las que dedicaremos más atención en su momento.

8. *Disminuir efectos adversos.* Este aspecto tiene particular importancia en la administración oral de antimicrobianos poco absorbibles. La fracción no absorbida permanece en lumen intestinal modificando el equilibrio ecológico de la flora bacteriana. En situaciones de esta naturaleza, lo más aconsejable es utilizar una vía alternativa o formular el antibiótico como profármaco de absorción exaltada, con lo que se previene la posible disbacteriosis debida a su alta concentración en los tramos finales del tracto intestinal.

#### PROFÁRMACOS Y ABSORCIÓN

Cuando una molécula dotada de actividad biológica tiene dificultades para atravesar membranas naturales en un proceso de absorción, y, en consecuencia, es solo parcialmente aprovechada por el organismo al que se administra, la modificación de sus propiedades fisicoquímicas mediante la incorporación o bloqueo, de ciertos radicales, permite sortear este obstáculo y mejorar la absorción tanto en su aspecto cuantitativo como en el cinético. La absorción de un medicamento, sea cual fuere la vía de administración utilizada, requiere su disolución y posterior transporte a través de las membranas que separan el medio circulante del lugar en el que se encuentra. Ambos procesos, disolución y transporte, dependen de las propiedades fisicoquímicas de la molécula considerada. Excluimos de estas consideraciones los mecanismos de transporte activo, y transporte facilitado, que requieren la presencia de un portador específico en la barrera de separación de los dos medios.

Así, y tomando la vía oral como ejemplo, por ser la que presenta una casuística más variada, estructuras de peso molecular elevado con predominio de grupos polares en su molécula, aunque hidrosolubles, presentan baja absorción. Por su magnitud, no pueden atravesar los poros acuosos, y por su polaridad no pasan a través de la estructura lipídica de la membrana. Entre los mecanismos de absorción, la difusión pasiva, restringida por una barrera lipídica, parece ser particularmente importante para la mayor parte de las moléculas bioactivas, excepto aquéllas que presentan analogía estructural con sustancias existentes en nutrientes naturales. Cuando la absorción obedece a un proceso de difusión pasiva, solubilidad en lugar de absorción y coeficiente de reparto lípido/agua son propiedades íntimamente relacionadas y condicionantes del fenómeno de transferencia.

Yalkowsky y Morozowich<sup>12</sup> revisan las bases fisicoquímicas para el diseño de profármacos en formas de administración oral. En el estudio de los factores que condicionan el proceso de absorción, analizan la influencia de los coeficientes de solubilidad y reparto entre fases líquidas, y resistencias de la membrana y región acuosa a la libre difusión de solutos. Según los citados autores, la velocidad de transporte de solutos a través de una membrana biológica adyacente a uno o más compartimentos acuosos, viene dada por la expresión. <sup>i</sup>

$$T = \frac{\Delta C}{\frac{R_m}{CR} + R_{aq}} \quad (\text{ec. 1})$$

o, lo que es lo mismo:

$$T = \frac{\Delta C \cdot CR}{R_m + R_{aq} \cdot CR} \quad (\text{ec. 2})$$

El recíproco de la expresión (2)

$$\frac{1}{T} = \frac{R_m}{\Delta C} \cdot \frac{1}{CR} + \frac{R_{aq}}{\Delta C} \quad (\text{ec. 3})$$

define una recta de pendiente  $R_m/\Delta C$  y ordenada al origen  $R_{aq}/\Delta C$  (Fig. 7).

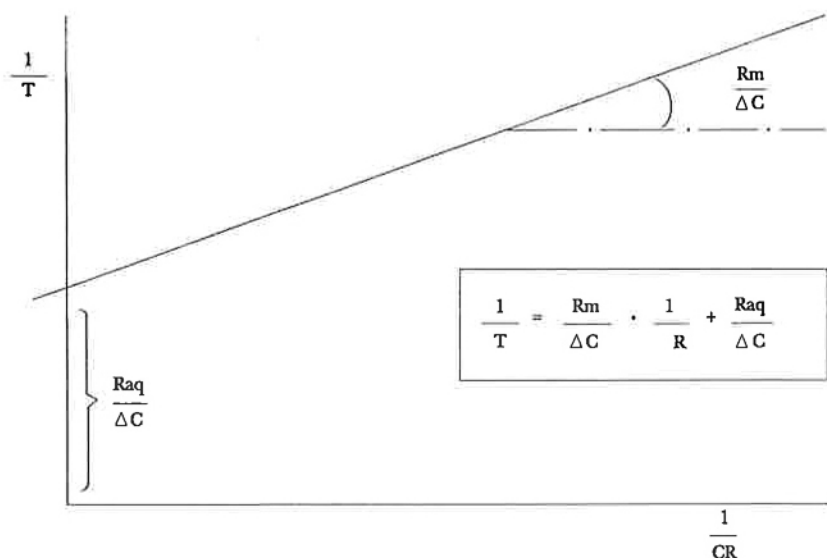


Figura 7.

Puesto que en la fase de absorción la concentración en el fluido circulante es despreciable frente a la concentración luminal, el gradiente de concentración se corresponde, a fines prácticos, con la concentración que alcanza el fármaco (o profármaco) en el lugar de absorción, cuyo límite, obviamente, es el coeficiente de solubilidad en el medio considerado.

El término  $\Delta C$  se refiere al gradiente de concentración de la forma no ionizada, que es la que es objeto de difusión pasiva. La concentración de la forma no ionizada es, a su vez, función de la concentración total, pH del medio y pK del producto transferido. Este hecho es de gran importancia en el diseño de derivados biorreversibles cuando se bloquean grupos funcionales ionizables, como sucede al utilizar el grupo carboxilo en 3 de la ampicilina en la síntesis de proampicilinas de absorción exaltada.

La resistencia de la capa acuosa se puede desdoblar en dos:  $R_{aq}^a$  y  $R_{aq}^d$  que corresponden a las fases aceptora y dadora, respectivamente. La resistencia de la membrana ( $R_m$ ) y el coeficiente de reparto (CR) guardan entre sí relación de interdependencia.

Sinkula y Yalkowsky<sup>13</sup> señalan que desde los primeros trabajos que relacionan estructura-actividad, o estructura-transporte, se reconoce el paralelismo entre log de respuesta biológica (RB) —o transporte (T)— y coeficiente de reparto. Se proponen ecuaciones del tipo:

$$\text{Log (RB)} = a + b \cdot \text{log (CR)} \quad (\text{ec. 4})$$

que describen las llamadas relaciones lineales estructura-actividad. Según Hansch<sup>14</sup>, el trazado se ajusta mejor a una función parabólica de ecuación.

$$\text{log (RB)} = a + \text{log (CR)} + c \cdot (\text{log CR})^2 \quad (\text{ec. 5})$$

Si en la formulación de un profármaco se pretende aumentar la absorción (transferencia de material), habrá que armonizar coeficientes de solubilidad y reparto. Se ha sugerido que productos que tienen un coeficiente de solubilidad inferior a 10 mcg/mL en medio intestinal pueden presentar problemas de absorción. En este caso será preciso exaltar la solubilidad. Si la molécula es altamente hidrofílica, habrá que mejorar su coeficiente de reparto.

Yalkowsky y col.<sup>15</sup> deducen, a partir de la ecuación de Hildebrand y Scott, una expresión semiempírica que interrelaciona solubilidad y coeficiente de reparto octanol/agua admitiendo que:

- 1<sup>º</sup>. La solubilidad de solutos apolares o semipolares en octanol es igual a la solubilidad ideal.
- 2<sup>º</sup>. La solubilidad ideal puede ser estimada a partir del punto de fusión y entropía de fusión del soluto.
- 3<sup>º</sup>. Para moléculas rígidas, la entropía de fusión del soluto es constante.

- 4ª. Para un soluto dado, la relación entre solubilidad en octanol y en agua es equivalente al coeficiente de reparto de ese soluto en el sistema octanol/agua.
- 5ª. La solubilidad en agua es igual a la solubilidad en octanol dividida por el coeficiente de reparto octanol/agua.

Mediante ecuaciones de correlación múltiple que relacionan solubilidad en agua, punto de fusión del soluto y coeficiente de reparto octanol/agua, llegan a la expresión general.

$$\log S_w = -a \cdot \log CR - b \cdot Pf + c \quad (\text{ec. 6})$$

en la que  $S_w$  representa el coeficiente de solubilidad en agua, CR el coeficiente de reparto de ese soluto en el sistema octanol/agua, Pf el punto de fusión del soluto y a, b y c constantes que dependen de las características del soluto (no electrólito o electrólito débil, rigidez molecular, etc.). En todos los casos tratados por los citados autores, a es ligeramente superior a la unidad, b tiene un orden de magnitud de  $10^{-2}$ , y c es próximo a la unidad cuando se aplica a moléculas rígidas, de cadena corta y no electrólitos.

Según Yalkowsky y col., mediante esta ecuación se puede estimar la hidrosolubilidad a partir del punto de fusión y solubilidad en octanol, ya que, según los postulados 4 y 5 antes enumerados, el coeficiente de reparto octanol/agua es proporcional a la relación de solubilidades en ambos solventes.

Al representar gráficamente log de la relación de solubilidades (RS) frente al log de CR de 36 sustancias, obtienen el trazado de la figura 8, que satisface la ecuación

$$\begin{aligned} \log CR &= 0,9 \cdot \log RS + 0,36 \\ r &= 0,985 \;; \; s = 0,233 \;; \; n = 36 \end{aligned} \quad (\text{ec. 7})$$

si la función de regresión se fuerza a pasar por el origen

$$\begin{aligned} \log CR &= 1,027 \log RS \\ r &= 0,992 \;; \; s = 0,326 \;; \; n = 36 \end{aligned} \quad (\text{ec. 8})$$

Esta expresión constituye una buena aproximación para estimar el efecto de modificaciones estructurales sobre la hidrosolubilidad y coeficiente de reparto, valores que, como hemos visto, condicionan la transferencia a través de membranas biológicas.

Madroño<sup>16</sup>, en una revisión sobre derivados biorreversibles, hace una representación esquemática de algunos grupos funcionales existentes en un elevado número de fármacos que confieren a la molécula carácter polar (lo

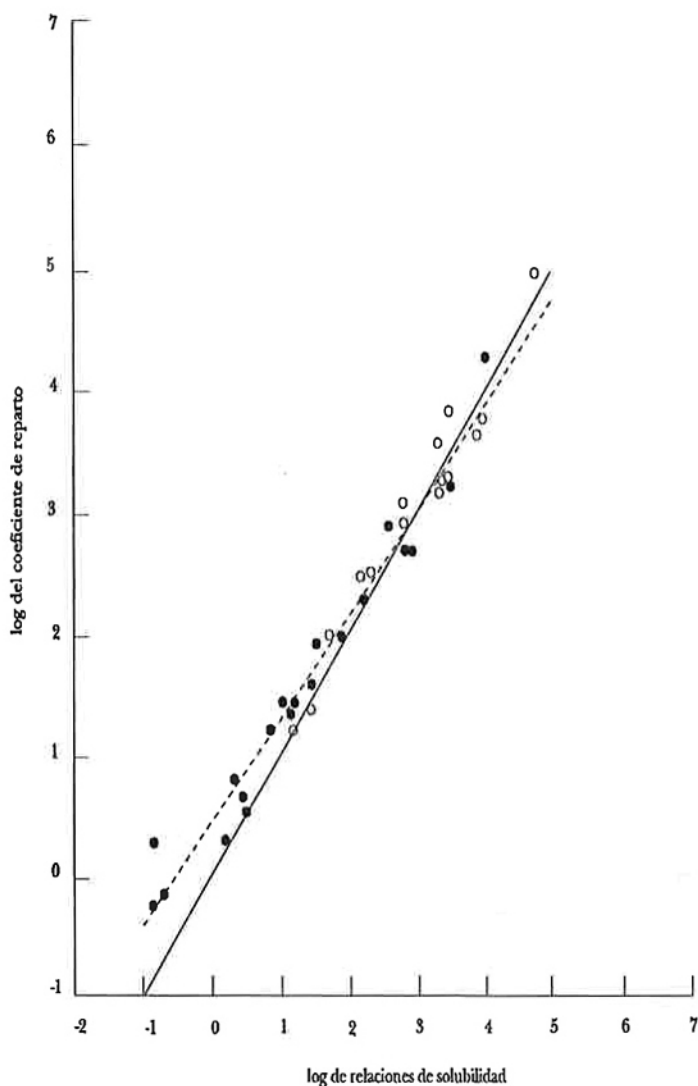


Figura 8. Coeficientes de reparto y relaciones de solubilidad de no-electrolitos (○) y electrolitos débiles (●).  
 (—) Recta teórica que cumple la ecuación 7.  
 (- -) Recta de regresión que cumple la ecuación 8.

cual disminuye su coeficiente de reparto octanol/agua), y los posibles sustituyentes que modifican su hidrosolubilidad (Fig. 9).

Sobre una entidad química dada se pueden introducir sustituyentes de características y longitud variables, capaces de modificar su solubilidad y coeficiente de reparto. Flynn y Yalkowsky<sup>17</sup>, en su estudio de la influencia de la esterificación con ácidos grasos en el transporte de masas a través de membranas, desarrollan ecuaciones que, con gran sencillez, ilustran la in-

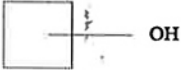
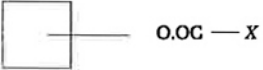

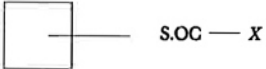

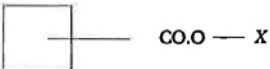
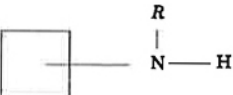
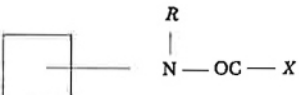
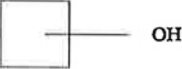
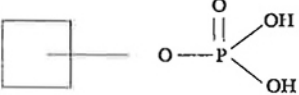
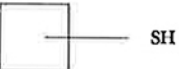
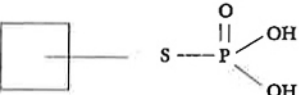
Fármaco	Forma de transporte
	
	
	
	
	
	

Figura 9. Representación esquemática de algunas moléculas hipotéticamente activas y de posibles formas de transporte.

fluencia de la longitud de la cadena alquílica sobre el flujo a través de membranas.

El coeficiente de solubilidad de miembros de una serie homóloga desciende con la longitud de la cadena hidrocarbonada. La hidrosolubilidad de congéneres homólogos se puede ajustar a la expresión:

$$\log S_n = \log S_0 - \delta_n \quad (\text{ec. 9})$$

donde  $S_n$  es la solubilidad del enésimo miembro de la serie,  $S_0$  la de la molécula no sustituida, y  $n$  el número de átomos de carbono de la cadena alquílica.

Según Saracco y Marchetti<sup>18</sup>, la solubilidad en agua de series homólogas desciende regularmente por cada grupo metilénico de la cadena hidrocarbonada. El descenso de solubilidad es menos acusado cuando se introducen restos alquílicos ramificados en lugar de cadenas lineales.

El coeficiente de reparto presenta correlación de signo opuesto:

$$\log CR_n = \log CR_0 + \pi n \quad (\text{ec. } 10)$$

El valor del coeficiente de reparto ( $CR_0$ ) depende de la serie química y del sistema solvente, y el valor de  $\pi$  en cada elemento de la serie homóloga depende sólo de la fase lipídica utilizada.

En la figura 10 se recogen los trazados correspondientes a la representación gráfica de ambas funciones. De las expresiones 9 y 10, y la correspondiente al flujo, deducen los citados autores el flujo máximo y optimizan el valor de  $n$

$$n_{\text{optimum}} = \frac{1}{\pi} \left( \log \left[ \frac{\pi - \delta}{\delta} \right] + \log \left[ \frac{R_M}{R_{AQ}} \right] - \log (CR)_0 \right) \quad (\text{ec. } 11)$$

Si  $\pi$  es menor que  $\delta$  no hay punto de optimización, y el flujo mayor en régimen estacionario corresponde a ausencia de sustituyentes<sup>17</sup>.

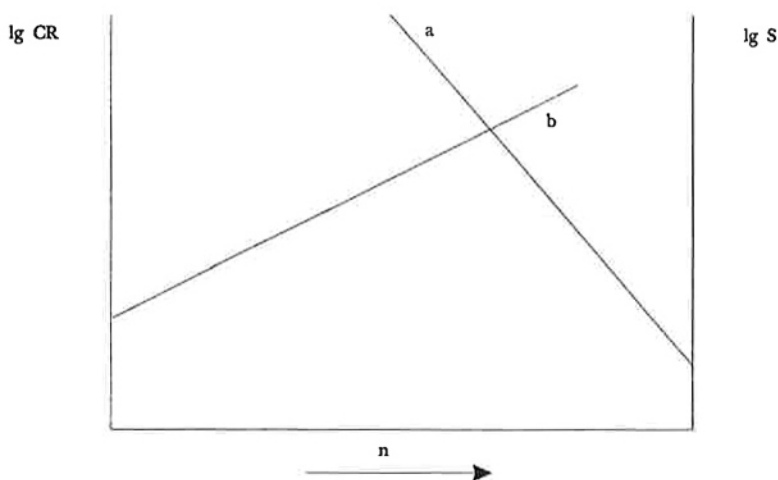


Figura 10

Al representar el log del flujo en condiciones de equilibrio dinámico de una solución saturada, en función del número de átomos de carbono de la cadena hidrocarbonada, se tiene un trazado de tipo parabólico como el representado en la figura 11, construida con los datos aportados por Flynn y Yalkowsky que se recogen en la tabla IV. Resultados análogos aportan Fletcher

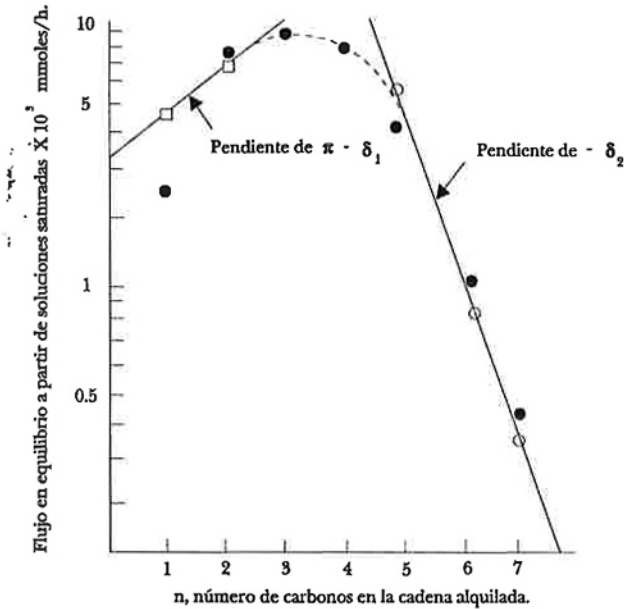


Figura 11. Flujo de equilibrio de soluciones saturadas de alquil-p-amino-benzoatos. El flujo máximo se obtiene con cadena alquilica de  $C_2$  a  $C_4$  (Ref<sup>a</sup> 17).

TABLA IV

Difusión de ésteres de p-aminobenzoico

Ester P-Aminobenzoico	Flujo medio en estado estacionario de soluciones saturadas mmol/h
Metil	$2,46 \cdot 10^{-3}$
Etil	$6,24 \cdot 10^{-3}$
Propil	$7,82 \cdot 10^{-3}$
Butil	$7,25 \cdot 10^{-3}$
Pentil	$3,15 \cdot 10^{-3}$
Hexil	$1,10 \cdot 10^{-3}$
Heptil	$0,26 \cdot 10^{-3}$

y col.<sup>19</sup> al estudiar una serie de acil-ésteres de la lincomicina con longitudes variables en la cadena hidrocarbonada. El ensayo se realizó en asa intestinal "in situ", en yeyuno de rata, y la cantidad absorbida a cada tiempo se evalúa por diferencia entre puesto y remanente en fluido intestinal al final de la experiencia (Tabla V).



TABLA V

**Absorción de ésteres de Lincomicina a partir del asa duodenal de rata<sup>a</sup>**

Compuesto	Coefficiente de reparto <sup>b</sup>	log CR	Porcentaje absorbido después de 2 horas
Lincomicina	0,46	-0,3373	33
2-Propionato de Lincomicina	14	1,1461	64
2-Butirato de Lincomicina	40	1,6020	54
2-Hexanoato de Lincomicina	390	2,5910	40
2-Octanoato de Lincomicina	2.750	3,4393	27
2-Laurato de Lincomicina	7.800	3,8920	17

a: Tomado de Fletcher y col.

b: Coeficiente intrínseco de reparto éter/agua.

Según Lien<sup>20</sup>, en su revisión sobre relaciones estructura-absorción-distribución, y su significado en el diseño de fármacos, las ecuaciones lineales que relacionan coeficiente de reparto con absorción deben ser consideradas como segmentos limitados de ecuaciones parabólicas más generales, que responderían a expresiones del tipo:

$$\log \% \text{ Abs} = a \cdot (\log \text{ CR})^2 + b \cdot \log \text{ CR} + c$$

que, aplicada a la absorción gástrica en rata de nueve sustancias de carácter ácido conduciría a la expresión:

$$\begin{aligned} \log \% \text{ Abs} &= -0,626 (\log \text{ CR})^2 + 2,465 \cdot \log \text{ CR} - 0,679 \\ n &= 9 \ ; \ r = 0,952 \ ; \ s = 0,129 \end{aligned} \quad (\text{ec. 12})$$

a la que corresponde la gráfica de la figura 12.

El log CR<sub>0</sub> representa el carácter lipofílico óptimo para máxima permeabilidad.

La relación parabólica aparente encontrada por distintos autores entre el logaritmo de absorción y el logaritmo del coeficiente de reparto, para series homólogas, parece confirmar la hipótesis de que las membranas del tracto gastrointestinal, a través de las cuales se realiza la absorción, están constitui-

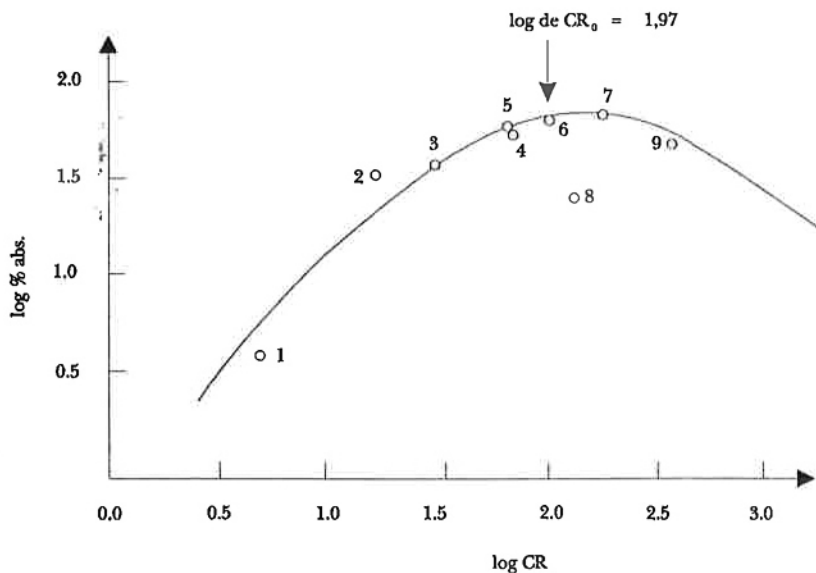


Figura 12. Dependencia parabólica de absorción gástrica de medicamentos ácidos en ratas: 1) barbital, 2) ácido acetil-salicílico, 3) fenol, 4) p-hidroxipropiofenona, 5) ácido benzoico, 6) ácido nitrosalicílico, 7) ácido salicílico, 8) seco-barbital, 9) tiopental.

das por barreras heterogéneas en las que se alternan capas acuosas y lipídicas<sup>21</sup>. Kubiya<sup>22</sup> interpreta el proceso de absorción asimilándolo a un modelo bilineal en el que el soluto atraviesa barreras heterogéneas. Ambas ecuaciones, parabólica o bilineal, muestran el paralelismo existente entre las relaciones absorción-coeficiente de reparto y actividad biológica-coeficiente de reparto.

Hadgraft<sup>23</sup>, en su estudio sobre relación estructura actividad y absorción percutánea, realiza planteamientos análogos, y recurre a modelos similares, para evaluar e interpretar la penetración de fármacos a través de la piel. Considera que los canales intercelulares son la vía principal de penetración, y que éstos contienen una compleja mezcla de lípidos estructurados, lo que hace que el coeficiente de reparto lípido/agua sea el principal factor determinante del proceso de absorción.

Sheuplein y Blank<sup>24</sup> en su estudio de permeabilidad de la piel humana a series homólogas de alcoholes, encuentran una relación lineal entre log de la permeabilidad y log de coeficiente de reparto (Fig. 13). No obstante, se puede interpretar que esta relación lineal representa un segmento de una relación más compleja, ya que los últimos puntos de la gráfica, a partir de valores del log del coeficiente de reparto superior a 2, muestran claramente un cambio de trayectoria. Stoughton y col.<sup>25</sup>, en su estudio de penetración transcutánea de ésteres del ácido nicotínico obtiene una correlación parabó-

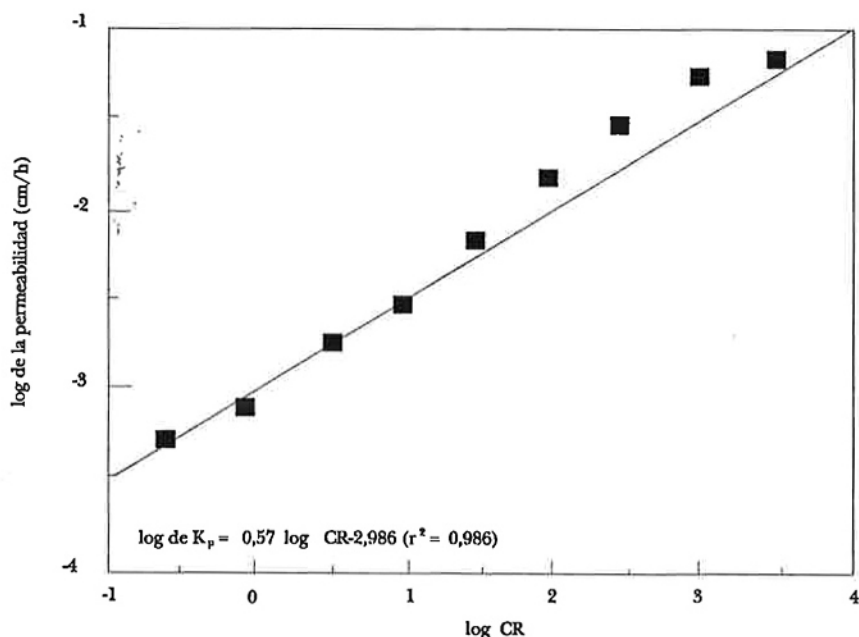


Figura 13. Relación entre la permeabilidad de alcoholes a través de piel humana y el coeficiente de partición octanol/agua.

lica al relacionar el coeficiente de reparto éter/agua y la concentración umbral para producción de eritema en administración cutánea. En las gráficas de la figura 14 se representan las relaciones entre coeficientes de reparto y permeabilidad, o recíprocos de concentración umbral, con mejor coeficiente de correlación para permeabilidad que para recíproco de concentración umbral

$$\log (1/C) = 0,16 + 0,6 \cdot \log CR - 0,30 (\log CR)^2 \quad r^2 = 0,819 \quad (\text{ec. 13})$$

$$\log K_p = 0,11 + 0,69 \cdot \log CR - 0,27 (\log CR)^2 \quad r^2 = 0,974 \quad (\text{ec. 14})$$

También Seki y col.<sup>26</sup> formulan la zidovudina como ésteres biorreversibles, y estudian su penetración a través de piel de rata y humana correlacionando coeficientes de permeabilidad y de reparto octanol/agua.

Los coeficientes intrínsecos de solubilidad y reparto han de corregirse en moléculas ionizables haciendo intervenir el pK del producto utilizado y el pH del medio acuoso. No ha de olvidarse que, en administración por vía oral, y absorción digestiva, el pH del medio es una variable continua durante el tránsito gastrointestinal, lo que supone una dificultad adicional al tratar de extrapolar los resultados "in vitro" para formular predicciones del comporta-

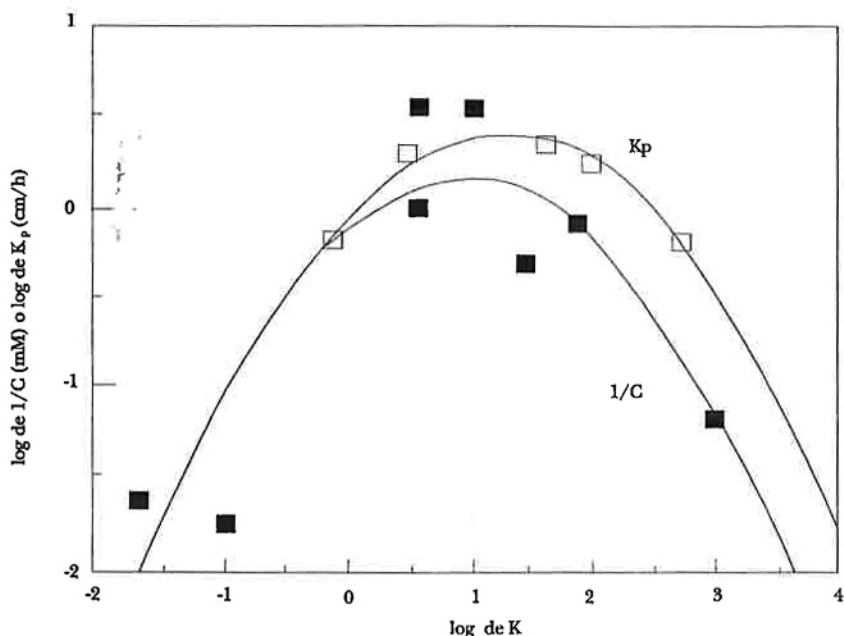


Figura 14. Relación entre la inversa de la concentración umbral (C) requerida por los ésteres nicotínicos para inducir eritema en humanos y el coeficiente de reparto éter/agua. Se representa también la permeabilidad ( $K_p$ ) a través de una membrana modelo tetradecano en función del coeficiente de reparto tetradecano/agua.

miento "in vivo". Por otra parte, ha de definirse exactamente la naturaleza de la fase oleosa en la que se determina el coeficiente de reparto, siendo la más frecuentemente utilizada la constituida por el sistema octanol-agua.

A efectos de absorción, Yalkowsky y Mozorowich (col. cit.) estiman, basándose en los datos disponibles, que sustancias que presentan un coeficiente de reparto octanol/agua de 100 o superior son bien absorbidas, siempre que se administren a dosis que no excedan su coeficiente de solubilidad en los fluidos digestivos. En la ecuación 11 y figura 12, se obtiene un valor de  $\log CR_0$  de 1,97, al que corresponde un coeficiente de reparto próximo a 100. Asimismo, estos mismos autores, a título de recapitulación, formulan los siguientes postulados:

1. La velocidad de transporte aumenta con el coeficiente de reparto hasta que su logaritmo (el del coeficiente de reparto) se aproxima a 2.
2. El coeficiente de solubilidad en fase acuosa es, frecuentemente, función inversa del coeficiente de reparto.

La respuesta biológica a la administración de un agente bioactivo formulado y administrado como profármacos, está condicionada a la reversibilidad del producto administrado. Esto es, la posibilidad de que el organismo

regenera la parte activa del compuesto utilizado a mucha mayor velocidad de la que puede ser metabolizado y excretado. Las enzimas implicadas en la regeneración se pueden encontrar en lumen o mucosa intestinal, distribuidas amplia e inespecíficamente en diversos órganos o fluidos del organismo, o localizadas en un tejido específico al que debe acceder el producto para su activación.

Si el proceso de activación enzimática tiene lugar en lumen intestinal no es fácil que se vea afectada la absorción, ya que, a efectos de transferencia, es el componente activo, y no el derivado biorreversible, el que ha de atravesar la mucosa intestinal para alcanzar la red vascular. Tal es el caso de los ésteres palmítico o esteárico del cloranfenicol, que se formulan así para disminuir su hidrosolubilidad y enmascarar sus desagradables características organolépticas, pero necesitan de las esterasas intestinales para liberar el cloranfenicol que es absorbido en su forma libre.

#### CONSIDERACIONES FARMACOCINÉTICAS

Es del máximo interés que la activación biológica del profármaco, una vez absorbido, sea cuantitativa y rápida. La diferente solubilidad y coeficiente de reparto de ambas formas (biorreversibles y bioactiva) implica acusadas variaciones en fenómenos de farmacotransferencia intercompartimental, diferentes volúmenes de distribución y parámetros farmacocinéticos y, lo que es más importante, distinta eficacia y toxicidad.

Los fenómenos de transferencia intercompartimental del profármaco (inactivo) y derivado biorreversible (forma activa), se pueden representar mediante el modelo farmacocinético de la figura 15. En su parte izquierda se han representado fenómenos de transferencia de profármacos (supraíndice P) y en la derecha de compuesto bioactivo (supraíndice B). El cuadro exterior representa el límite del medio interno del biosistema, y en él se ha señalado la existencia de dos compartimentos (central y periférico), con distintos volúmenes de distribución para cada una de las dos formas del compuesto ( $V^P_c$ ,  $V^P_p$ ,  $V^B_c$  y  $V^B_p$ ).

En el modelo representado se admite la posibilidad de que la activación se produzca en compartimento central o periférico. Si la bioactivación se produce en el compartimento central y con velocidad elevada, el profármaco apenas alcanzará el compartimento periférico. La evolución de las concentraciones de la forma activa en el transcurso del tiempo en compartimento periférico viene regida por las constantes microscópicas  $K^B_{12}$  y  $K^B_{21}$ . Si el proceso de activación en compartimento central es lento, aumentaría la concentración de profármaco en compartimento periférico (constantes de transferencia  $K^P_{12}$  y  $K^P_{21}$ ), donde puede experimentar activación biológica o retornar como profármaco al compartimento central de donde, finalmente, sería excretado.

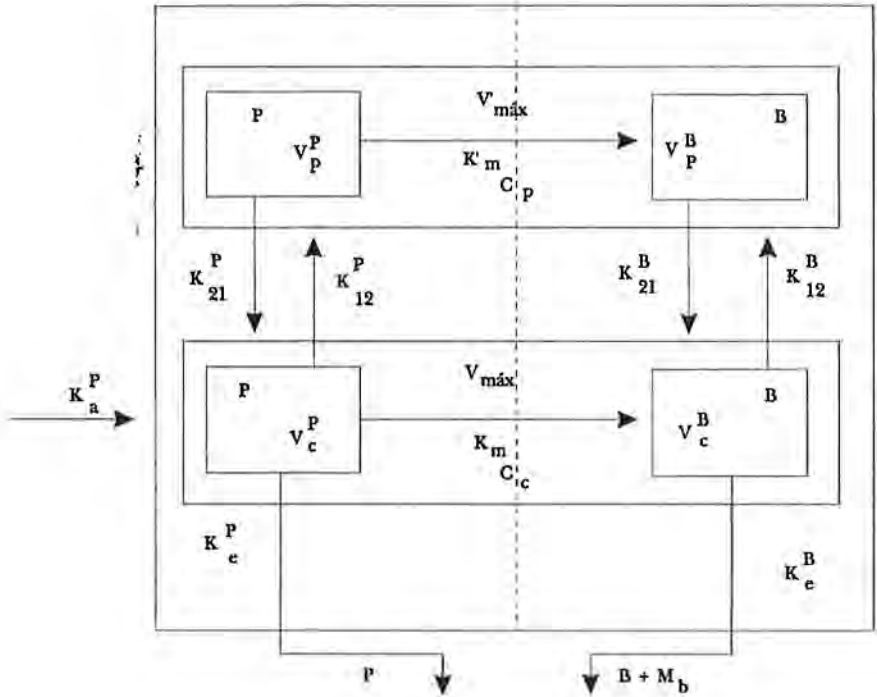


Figura 15

Fácilmente se comprende que en profármacos de alta estabilidad biológica las concentraciones de éste en compartimento central y periférico serán mayores que las correspondientes a la forma bioactiva durante la mayor parte del tiempo que ambos permanecen en el organismo; que por su coeficiente de reparto el profármaco presenta mayor tendencia a retenerse en estructuras lipídicas; que, por las mismas razones que se han expuesto cuando se habló del proceso de absorción, atraviesa más fácilmente membranas naturales y, en consecuencia, se puede modificar su perfil de toxicidad.

En la figura 16 se han representado los hipotéticos perfiles de las curvas nivel plasmático-tiempo en dos situaciones distintas en cuanto a la velocidad de regeneración de forma activa se refiere. Las curvas de la figura 16-a corresponden a un proceso de regeneración rápido y las 16-b a un proceso lento. La ordenada CME corresponde a la concentración mínima eficaz del derivado bioactivo, valor que no llega alcanzarse en el proceso lento y se rebasa ampliamente en el rápido.

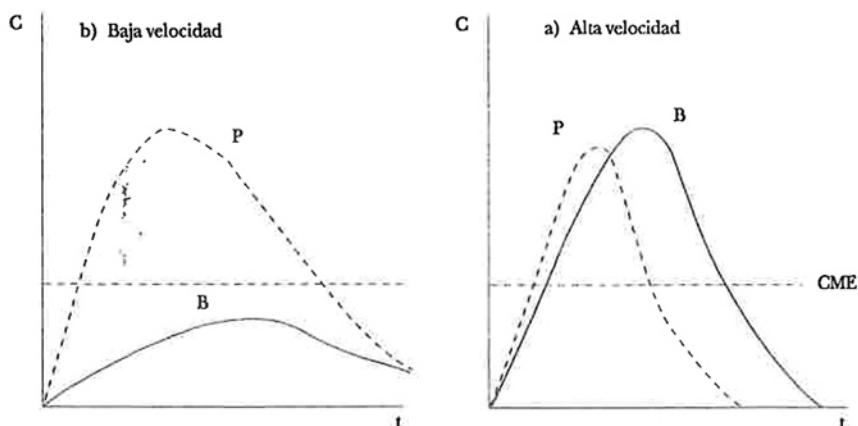


Figura 16.

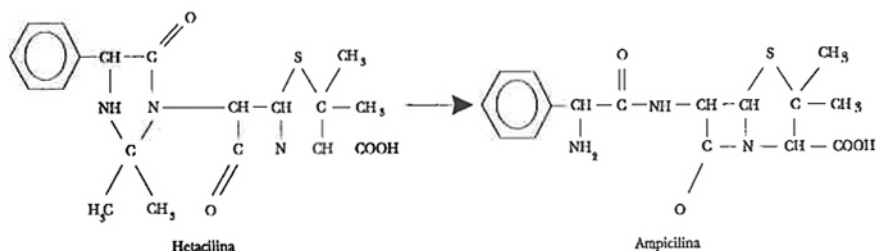
APLICACIÓN DEL DESARROLLO DE PROFÁRMACOS A ANTIBIÓTICOS  $\beta$ -LACTÁMICOS. PROAMPICILINAS

La introducción en terapéutica de la ampicilina, su comprobada eficacia clínica y su baja absorción digestiva impulsaron el desarrollo de proampicilinas con el objeto de mejorar su biodisponibilidad. Aparte de hacer posible la consecución de niveles plasmáticos de antibióticos más altos a dosis equivalentes, disminuyen el riesgo de disbacteriosis que puede originar la presencia de la fracción no absorbida en lumen intestinal.

Tres son las variantes que han sido explotadas:

- I. Sustitución o condensación en el Nitrógeno  $\alpha$ -amínico.
- II. Esterificación del carboxilo en 3 del anillo tiazolidínico.
- III. Condensación en el Nitrógeno  $\alpha$ -amínico y esterificación del carboxilo en 3.

Entre los productos de condensación del N  $\alpha$ -amínico, el representante más genuino es la hetacilina, que tras su administración se hidroliza rápidamente originando ampicilina y acetona.

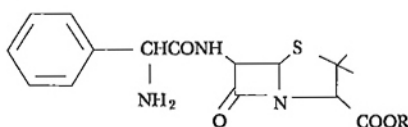


La hetacilina es más estable que la ampicilina en solución acuosa, y la transformación "in vivo" se produce con gran rapidez ( $t_{1/2} = 11 \pm 2$  min.) sin que se modifique el comportamiento farmacocinético con respecto a la ampicilina. La biodisponibilidad se incrementa ligeramente, pero no de forma muy significativa (pasa del 29 al 38%) cuando ambas se administran en ayunas. En presencia de alimentos se incrementa ligeramente la biodisponibilidad cuando se administra en forma de hetacilina (42%)<sup>27</sup>. (Con el fin de exaltar la absorción se han preparado ésteres, como el metoximetiléster o pivaloiloximetil éster, que tampoco constituyen aportaciones de gran interés.

Entre los productos resultantes de la esterificación del carboxilo en 3, pivampicilina, telampicilina y bacampicilina son las proampicilinas de más difusión y, probablemente, las únicas que han suscitado interés en cuanto a su aplicación terapéutica. Sus fórmulas, solubilidades en agua y cloroformo y absorción media estimada en administración oral, se resumen en la figura 17.

Se han publicado numerosos estudios en los que se aportan datos de los parámetros más interesantes desde el punto de vista biofarmacéutico y farmacocinético. En algunos casos se detectan discrepancias entre los resultados obtenidos, por uno u otros autores, lo cual no puede sorprender si pensamos en las variaciones inter e intraindividuales en los parámetros estimados, las diferencias que pueden existir entre los protocolos de trabajo, la metodología utilizada en la obtención de valores experimentales y la explotación de los resultados obtenidos. No obstante las diferencias cuantitativas entre los datos aportados por los distintos autores, cualitativamente todos llegan a las mismas conclusiones: Los tres ésteres se absorben en mayor cantidad, y a mayor velocidad que la ampicilina, en cualquier forma de administración oral (Tabla VI).

*Parámetros farmacocinéticos y biodisponibilidad.* De los numerosos datos re-



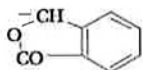
	Denominación	Solubilidad en H <sub>2</sub> O (mg/ml)	Solubilidad en CHCl <sub>3</sub> (mg/ml)	% Abs. oral
—H	Ampicilina	1/170	—	35
—CH <sub>2</sub> O.COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	Pivampicilina	1/15	1/10	70-75
	Talampicilina	1/2	1/10	80-85
—CHO.CO.OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Bacampicilina	1/4	1/2	75-85

Figura 17



TABLA VI

Parámetro Producto	Período de latencia*	$K_a$ *	$t_{m\acute{a}x}$	$C_{m\acute{a}x}$	Biodisponibilidad*
Ampicilina	0,12-0,8	1	2-2,5	1,2-1,4	1
Pivampicilina	0-0,4	1,8-2	1-1,5	2-2,5	2-2,2
Bacampicilina	0-0,25	2-2,5	0,75-1	2,6-2,9	2,2-2,4
Talampicilina	0-0,25	2-2,5	0,8 -1,2	2,4-2,8	2,2-2,4

\*Relativo a ampicilina.

cogidos en la literatura se pueden deducir las siguientes conclusiones generales que resumimos de forma global, sin análisis crítico comparativo de las cifras aportadas por los distintos autores.

—A igualdad de forma de administración oral, las constantes de velocidad de absorción son de 2 a 2,5 veces mayores para pivampicilina y bacampicilina que para ampicilina<sup>28</sup>. La talampicilina presenta una velocidad de absorción análoga a las de las otras dos proampicilinas<sup>29</sup>.

—En formas sólidas de administración oral, el período de latencia se puede estimar en:

0,15 a 0,8 horas, para ampicilina.

0,- a 0,4 horas, para pivampicilina.

0,- a 0,25 horas, para bacampicilina y telampicilina.

—El  $t_{m\acute{a}x}$ , en las mismas condiciones, se sitúa en:

1,5-2 horas, para ampicilina.

1,0-1,5 horas, para pivampicilina.

0,75-1,5 horas, para bacampicilina y telampicilina.

Según Bergan<sup>30</sup>, la absorción de la bacampicilina oral es casi igual a la de la ampicilina intramuscular tanto en cuanto a velocidad como en cuanto a magnitud, expresada como área bajo la curva (Fig. 18).

—Las diferencias que a veces se señalan en el valor de la constante de velocidad de eliminación, o de las constantes microscópicas, son más aparentes que reales. Dada la elevada velocidad de hidrólisis de los ésteres, es ampicilina libre lo que se encuentra en sangre y difunde a estructuras tisulares, y la transferencia se produce en un proceso regido por las constantes de la ampicilina.

En efecto, una vez absorbido cualquiera de los tres ésteres que están siendo objeto de comentario, se produce la hidrólisis liberando ampicilina y el radical esterificante o sus metabolitos (Fig. 19). Según Sjoval<sup>28</sup>, después de la administración oral de dosis equimolares de ampicilina (278 mg) pivampicilina (398 mg) y bacampicilina (400 mg) se obtienen las curvas nivel plasmático-tiempo, referidas a ampicilina, que se representan en la figura 20.

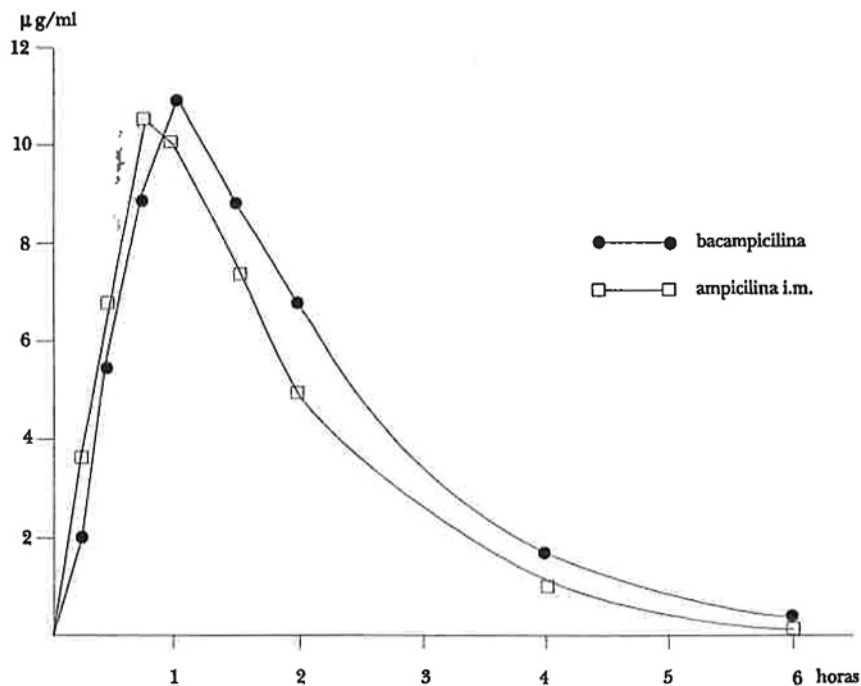


Figura 18. Concentraciones de ampicilina en plasma después de administrar dosis equimolares de ampicilina i.m. y bacampicilina oral.

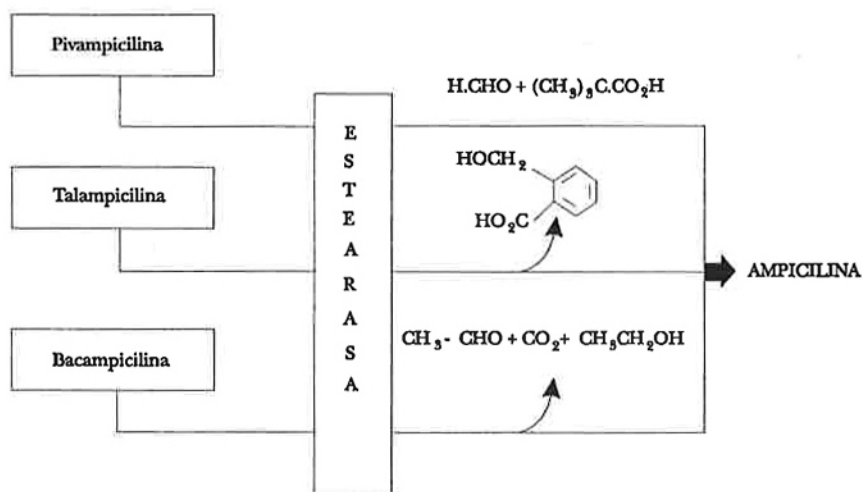


Figura 19. Representación esquemática de los productos derivados de la hidrólisis "in vivo" de pivalampicilina, talampicilina y bacampicilina.

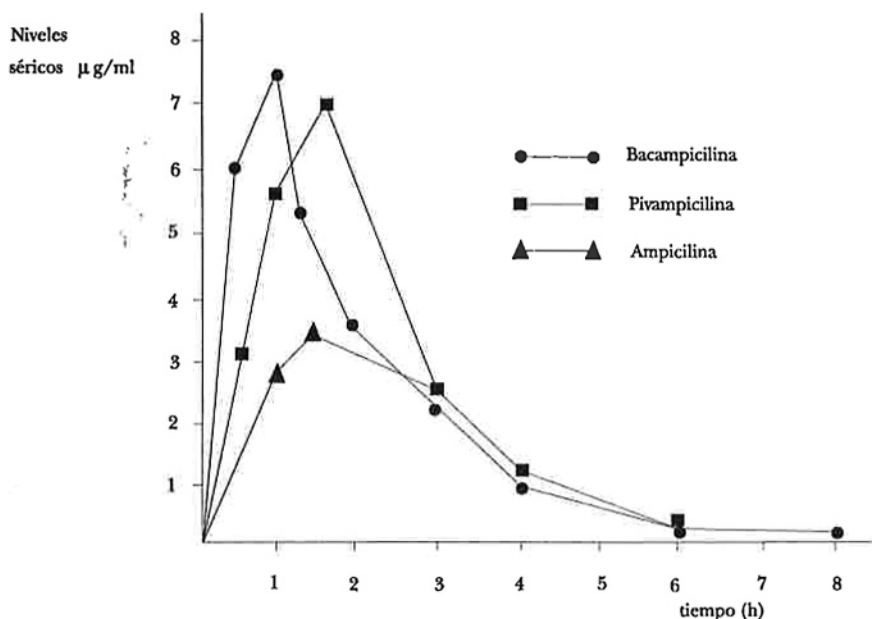


Figura 20

En la eficacia y rapidez de la absorción oral juega un importante papel el considerable aumento que experimenta el coeficiente de reparto de la proampicilina en el sistema octanol/agua, con respecto al que presenta la ampicilina, a la gama de valores de pH de los distintos tramos del tracto intestinal (Fig. 21)<sup>30</sup>. La hidrólisis del éster se produce fundamentalmente en plasma, en cuyo medio el  $t_{1/2}$  de hidrólisis es de unidades de minuto tanto para pivampicilina como para bacampicilina.

A la vista de los resultados que se recogen en la literatura, relativos a la cinética de escisión hidrolítica en homogeneizados de mucosa intestinal humana o de diversos animales, es preciso admitir que se puede producir una hidrólisis parcial previa a la absorción o en curso de absorción. La primera justificaría una cierta actividad biológica de la fracción no absorbida, y la segunda, la rápida aparición de ampicilina en fluido circulante, incrementada de inmediato por la hidrólisis de la proampicilina absorbida sin previa hidrólisis. El esquema de la figura 22 se ha construido admitiendo esta hipótesis.

En fecha relativamente reciente, Nielsen y Bundgaard<sup>31</sup> citan diversos ésteres de lactaminas en los que se produce la inactivación vía ésteres peniciloicos antes de liberar la lactamina. Compuestos de esta naturaleza no tienen cabida en el grupo de profármacos por no satisfacer la condición de biorreversibilidad.

Coeficiente de reparto octanol/agua

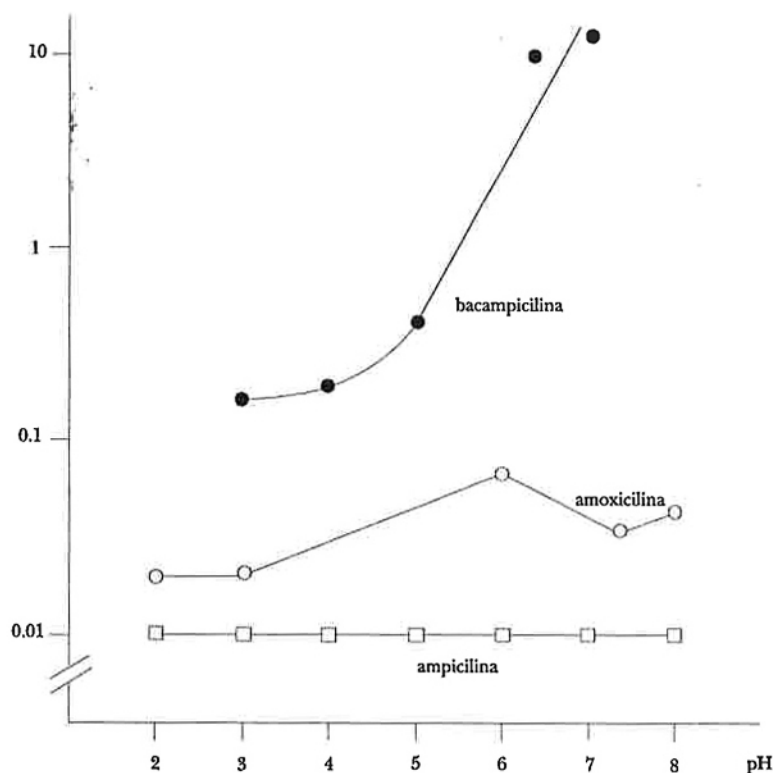


Figura 21. Solubilidad lipídica de aminopenicilinas en función de pH.

### *Prolactaminas mutuas*

La penicilina y, en general, los derivados del 6-APA, continúan ocupando un lugar prominente en el tratamiento de infecciones bacterianas. Su efectividad se ha visto mermada por la aparición de cepas resistentes, la mayoría de las cuales inactivan a las lactaminas por la acción de  $\beta$ -lactamasas. Ello ha dado lugar al desarrollo de inhibidores específicos de las lactamasas que han demostrado su utilidad clínica restaurando el espectro de actividad de las penicilinas semisintéticas no resistentes a lactamasas. El sulbactan y el ácido clavulánico son dos representantes genuinos del grupo de inhibidores de las  $\beta$ -lactamasas.

El sulbactan, sulfona del ácido penicilánico, presenta, al igual que la ampicilina, muy baja disponibilidad debido a su pobre absorción por el tracto digestivo. El problema se soslaya, en un principio, sintetizando ésteres a expensas del carboxilo en 3, de forma análoga a como se había resuelto la

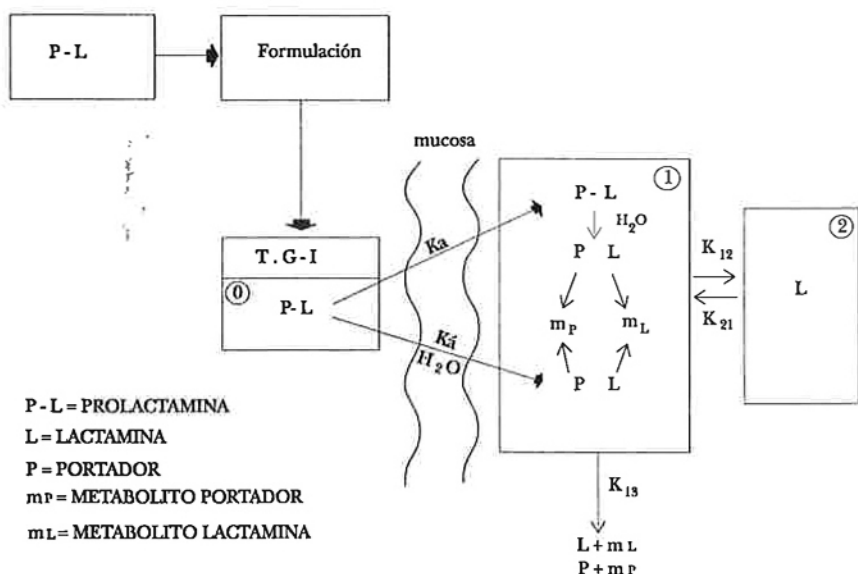


Figura 22

baja absorción de la ampicilina, y culmina con la síntesis de la sultamicilina, profármaco mutuo de la ampicilina y sulbactan (Fig. 23).

Creemos oportuno reseñar aquí una interesante aportación de English y col.<sup>32</sup> que, en la síntesis de profármacos del sulbactan, dirigen su esfuerzo a la obtención de ésteres dobles con carboxilo terminal que presentan la ventaja de mejorar la hidrosolubilidad a pH neutro y facilitar la obtención de sales cristalizadas con buenas características a efectos de formulación. Como era de esperar, según los conceptos teóricos ya expuestos, la longitud de la cadena hidrocarbonada que separa la segunda función éster del grupo carboxílico condiciona la biodisponibilidad. El valor máximo de  $C_{máx}$  y área bajo la curva, en la serie por ellos estudiada, corresponde al grupo  $-(CH_2)_3-$ .

Las prolactaminas mutuas<sup>33</sup> son la resultante de la combinación de dos componentes, ambos dotados de actividad farmacológica, en la que cada uno se comporta como portador del otro. Es una nueva entidad química, y no una mezcla física, a diferencia de asociaciones sinérgicas, tales como amoxicilina y ácido clavulánico, que no precisan de condensación porque los dos constituyentes aislados presentan una biodisponibilidad satisfactoria.

Las prolactaminas mutuas han de satisfacer el llamado por Baltzer y col.<sup>33</sup> "principio de profármacos mutuos", que exige el cumplimiento de los siguientes requisitos:

- a) Los profármacos mutuos deben ser absorbidos.

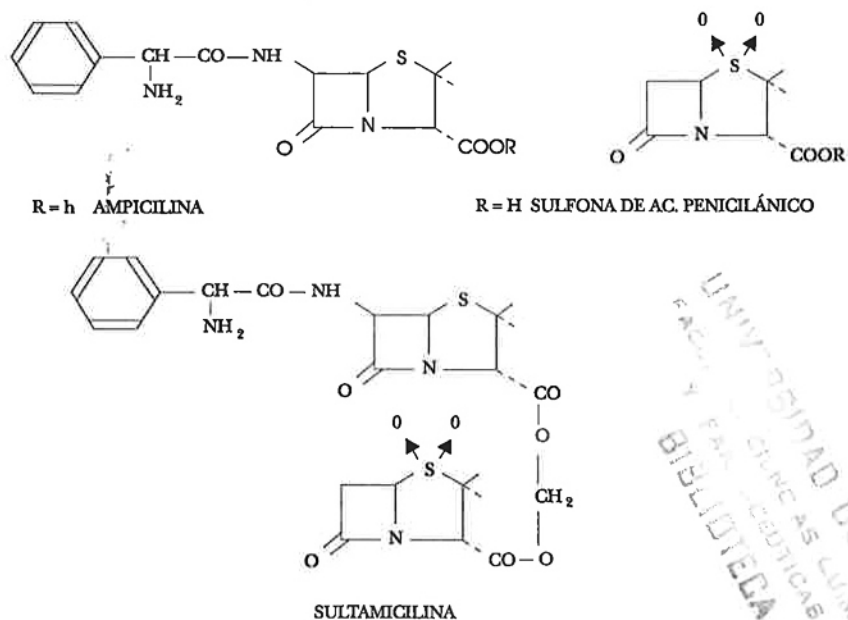


Figura 23

b) Después de la absorción, los dos componentes activos deben liberarse cuantitativa y concomitantemente.

c) La actividad máxima de la combinación de los dos componentes debe ejercerse con relaciones molares de sus componentes 1 : 1.

Este criterio es muy restrictivo, y quizás se podría enunciar indicando que la actividad máxima de la combinación debe coincidir con las relaciones estequiométricas de los componentes en la molécula resultante. Un enunciado de esta naturaleza da cabida a la síntesis de compuesto en los que se produzca la condensación de una molécula de un agonista con dos del otro agonista, siempre que en la primera existan grupos funcionales que permitan la doble condensación, o pueda introducirse un conector atóxico, igualmente lábil, y de otra naturaleza.

d) La distribución y eliminación, y, en general, todos los parámetros farmacocinéticos de los dos componentes deben ser muy similares.

Según Foulds<sup>34</sup>, los volúmenes de distribución y semividas de sulbactam y ampicilina son prácticamente idénticos, así como la relación de concentraciones fluido tisular/suero obtenidas mediante la técnica de la ampolla cutánea. De no ser así, si la relación de acumulación fuese diferente, se presentaría un serio problema para el establecimiento de la pauta posológica adecuada en administración a dosis múltiples.

La absorción exaltada de la ampicilina, formulada como sultamicilina,

queda elocuentemente demostrada por los siguientes datos: Después de administración oral de 250 mg de ampicilina, ó 500 mg de sultamicilina (equivalente a 294 mg de ampicilina), la excreción urinaria acumulada de ampicilina en el período 0-8 horas es (35):

Ampicilina	.....	104 mg	.....	41%
Sultamicilina	.....	238 mg	.....	81%

La hidrólisis, y liberación de componentes por las esterasas plasmáticas se produce con gran rapidez, como muestran las curvas de la figura 24 en las que se ha representado la desaparición de sultamicilina y formación de ampicilina y sulbactan en plasma humano en función del tiempo. Nótese que los valores de ordenada se expresan en micromoles y recuérdese que un mol de sultamicilina produce un mol de cada uno de sus constituyentes (sulbactan y ampicilina). En consecuencia, las curvas teóricas deberían ser simétricas y complementarias y, de hecho, los trazados se desvían poco de las condiciones de simetría y complementariedad que acabamos de señalar.

Los valores de semivida de hidrólisis en distintos medios son del orden de unidades de minuto (Tabla VII), incluso en ausencia de enzimas en el medio. Por ello, después de la administración de sultamicilina se obtienen las curvas concentración plasmática tiempo de la figura 25.

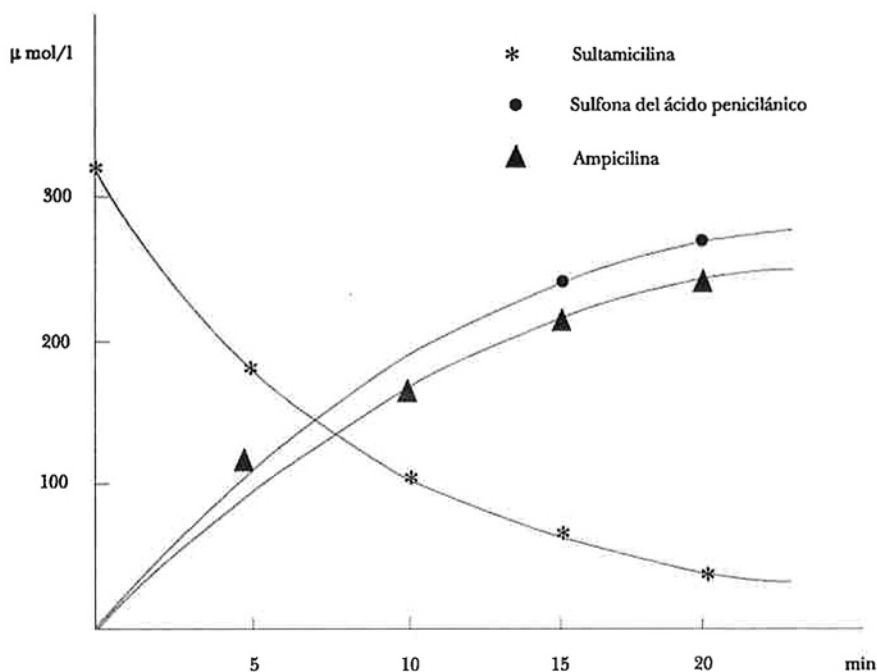


Figura 24

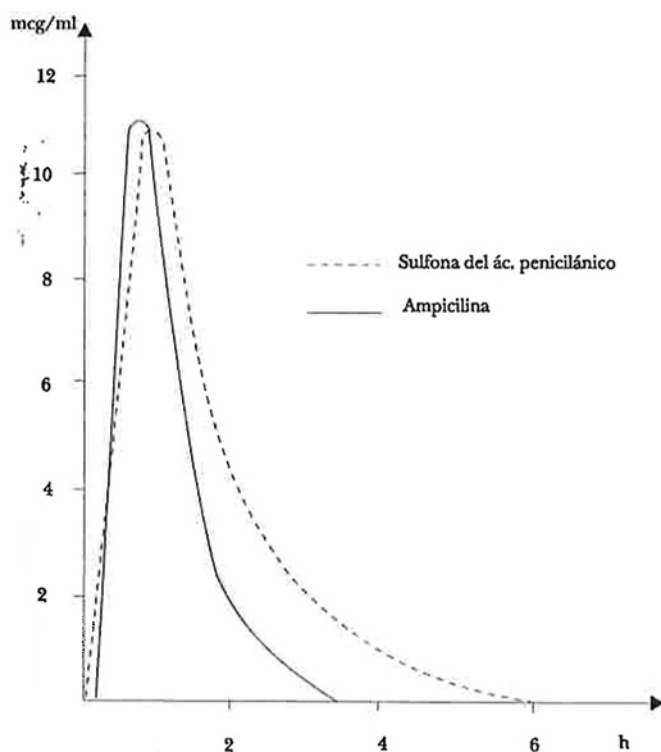


Figura 25.

TABLA VII

**Hidrólisis de sulfamicilina a 37°C y pH 7.4 en presencia de varios fluidos biológicos**

Fuente enzimática	Semivida (min) Sulfamicilina
Ninguno	9.2
Suero de ratón, 1%	2.6
Suero de perro, 10%	4.0
Homogeneizado de hígado de perro, 10%	1.1
Homogeneizado de mucosa gástrica de perro, 10%	5.1
Homogeneizado de mucosa intestinal de perro, 10%	3.5
Suero humano, 10%	5.9
Suero humano, 30%	2.7



Como se ha visto, la sultamicina, como ejemplo de proactamina mutua, satisface los requisitos enunciados por Baltzer, ya que presenta:

- Buena absorción.
- Liberación simultánea de sus constituyentes activos.
- Similar distribución y parámetros farmacocinéticos de los dos productos de hidrólisis.

*Tolerancia y efectos adversos de las proactaminas.* La adopción de las proampicilinas como ejemplo de profármaco nos permite enjuiciar y comprender los riesgos que se pueden derivar de la administración oral de un antimicrobiano poco absorbible.

Bergan<sup>30</sup> recoge datos de diversos autores sobre la incidencia de diarrea debida a terapia antimicrobiana, y su relación con la excreción biliar y ciclo enterohepático (tabla VIII). Según las cifras que aporta, la diarrea presenta una frecuencia que va de máximos del 28% con ceftriaxona y 24% con cefoperazona a < 2% para cefoxitina, ciprofloxacina o norfloxacina. La incidencia de esta manifestación se puede relacionar con los valores de excreción biliar que, según el citado autor, alcanzan cifras del 30 y 70% para ceftriaxona y cefoperazona, respectivamente. La ampicilina, con menos del 1% de excreción biliar, al igual que la cefoxitina, ciprofloxacina o norfloxacina, presenta una frecuencia de manifestación diarrea superior a los antimicrobianos últimamente citados. Pero, a diferencia de éstos, la mayor incidencia de la ampicilina se debe no a la excreción biliar, sino a su baja absorción, a ser, en sí, la forma activa y a que la fracción no absorbida es la responsable de la alteración del equilibrio ecológico de la flora intestinal.

Aparte de las reacciones de sensibilidad a los antibióticos lactámicos que, aunque con baja incidencia, revisten especial gravedad, las reacciones adver-

TABLA VIII

**Incidencia de diarrea  
en terapia con antimicrobianos**

Antimicrobiano	Incidencia de diarrea en %	% Excreción biliar
Ampicilina	10	<1
Ceftriaxona	28	30
Cefoperazona	24	70
Cefoxitina	<2	<2
Ciprofloxacina	<2	<1
Norfloxacina	<2	<1
Ofloxacina	<2	<1

sas que con más frecuencia presenta la ampicilina son intolerancia gástrica, diarrea y rash cutáneo. Recogiendo, y resumiendo datos procedentes de diversos autores<sup>36, 37, 38</sup> se ha construido la tabla IX, en la que se puede observar la mayor frecuencia de diarrea con la ampicilina que con los tres ésteres, debido a la distinta absorbabilidad, mayor intolerancia gástrica con pivampicilina y talampicilina y análoga incidencia en manifestaciones cutáneas, como reacción de sensibilidad a las lactaminas.

En consecuencia, las prolactaminas, tanto simples como mutuas, permiten un mayor aprovechamiento del componente activo por aumento de la absorción y biodisponibilidad y disminución de los efectos adversos imputables a la baja absorción del antimicrobiano.

TABLA IX

Antibiótico/Dosis	Nº pacientes	Gastritis, náusea, vómitos	Diarrea	Rash	Urticaria	Total (%)
Ampicilina						
500 mg	40	3	4	—	—	(17)
556 mg	25	—	—	—	—	(0)
1.000 mg	15	—	—	—	—	(0)
500 mg <sup>1</sup>	134	3	15	2	3	(17)
Amoxicilina						
750 mg	25	1	1	1	—	(12)
Pivampicilina	41	4	1	1	—	(15)
350 mg	41	4	1	1	—	(15)
700 mg	41	12	1	—	—	(32)
Bacampicilina						
200 mg	7	—	—	—	—	(0)
400 mg	7	—	—	—	—	(0)
800 mg	74	2	1	—	—	(4)
1.600 mg	16	—	—	—	—	(0)
200-800 mg <sup>1</sup>	510	6	8	14	4	(6)

<sup>1</sup>Datos tomados de Ekstrom, B. y Col.

### Referencias

1. ALBERT A. *Chemical aspects of selective toxicity*. Nature 182, 421 (1958).
2. STELLA V. *Pro-Drugs: an overview and definition*. En Pro-Drugs as Novel Drug Delivery Systems. Cap. 1, 1. American Chemical Society, Washington, D.C. (1975).
3. SINKULA A. *Enhancement of organoleptic and stability properties of antibiotics by the use of pro-drugs*. Act. Pharm. Suecia. Vol. 13 (Supl.), 7 (1976).

4. BOUCHER B.A., BOMBASSARD A.M., RASMUSSEN S.N., WATRIDGE C.B., ACHARI R., TURLAPATY P. *Phenytoin prodrug 3-phosphoryloxymethyl Phenytoin (ACG-1953): Pharmacokinetics in patients following intravenous and intramuscular administration.* J. Pharm. Sci. Vol. 78, N° 11, 929 (1989).
5. HARBOE E., LARSEN C., JOHANSEN M., OLESEN H.P. *Macromolecular prodrugs. XV Colon-Targeted delivery-bioavailability of naproxen from orally administered dextran-naproxen ester prodrugs varying in molecular size in the pig.* Pharm. Res. Vol. 6, N° 11, 919 (1989).
6. SVAHN C.M., SCHANNONG M., STENBERG U., WIDLUND L. *Absorption of tranexamic acids as a prodrug in healthy volunteers.* Arzneim. Forsch. 38 (1), N° 5, 735 (1988).
7. HUSSAIN M.A., KOVAL C.A., MYERS M.J., SHAMI E.G., SHEFTER E. *Improvement of the oral bioavailability of naltrexone in dogs: a prodrug approach.* J. Pharm. Sci. Vol. 76, N° 5, 356 (1987).
8. MCCLURE D.A. *The effect of a pro-drug of epinephrine (Dipivalyl epinephrine) in gluconna-general pharmacology, toxicology, and clinical experience.* En pro-drugs as novel drug delivery, Cap. 6, 224. American Chemical Society, Washington, D.C. (1975).
9. MURATA K., NODA K., KOHNO K., SAMEJIMA M. *Bioavailability and pharmacokinetics of an oral dopamin pro-drug in dogs.* J. Pharm. Sci. Vol. 78, N° 10, 812 (1989).
10. IHARA M., TSUCHIYA Y., SAWASAKI Y., HISAKA A., TAKEHANA H., TOMINOTO K., YANO M. *A new potential prodrug to improve the duration of L-Dopa: 1-3-Hidroxy-4-Pivaloyloxy-Phenil alanine.* J. Pharm. Sci. Vol. 78, N° 7, 525 (1989).
11. FIX J.A., ALEXANDER J., CORTESE M., ENGLE K., LEPPERT P., REPTA A.J. *Short-chain alkyl esters of L-Dopa as prodrugs for rectal absorption.* Pharm. Res. Vol. 6, N° 6, 501 (1989).
12. YALKOWSKY S.H., MOROZOWICH W. *A physical chemical basis for the design of orally active prodrug.* En Medical Chemistry. A series of monographs, Vol. II, IX Cap. 3, 122. Academic Press Inc., New York (1980).
13. SINKULA A.A., YALKOWSKY S.H. *Rationales for design of biologically reversible drug derivatives: prodrugs.* J. Pharm. Sci. Vol. 64, N° 2, 181 (1975).
14. HANSCH C. *Accounts Chem. Res.* 2, 232 (1969).
15. YALKOWSKY S.H., VALVANI S.C., ROSEMAN T.J. *Solubility and partitioning VI: Octanol solubility and octanol-water partition coefficients.* J. Pharm. Sci., Vol. 72, N° 8, 866 (1983).
16. YALKOWSKY S.H., VALVANI S.C. *Solubility and partitioning I: Solubility of nonelectrolytes in water.* J. Pharm. Sci., Vol. 69, N 8, 912 (1980).
17. YALKOWSKY S.H., FLYNN G.L. *Transport of alkyl homologs across synthetic and biological membranes: a new model for chain length-activity relationships.* J. Pharm. Sci., Vol. 62, N 2, 210 (1973).
18. MADROÑERO PELAEZ R. *Formación de derivados biorreversibles como base de selección estructural de nuevos fármacos.* En Química Médica: Métodos fundamentales en la búsqueda de nuevos fármacos. Cap. 5, 117. Ed. Alhambra, S.A., Madrid (1980).
19. FLYNN G.L., YALKOWSKY S.H. *Correlation and prediction of mass transport across membranes I: Influence of alkyl chain length on flux-determining properties of barrier and diffusant.* J. Pharm. Sci. Vol. 61, N° 6, 839 (1972).
20. SARACCO C., MARCHETTI E.S. *Ann. Chim.* 48, 1357 (1958).
21. FLETCHER H.P., MURRAY H.H., WEDDON T.E. *J. Pharm. Sci.* Vol. 59, 2100 (1968).
22. LIEN E.J. *Structure-adsorption-distribution relationships: Significance for drug design.* En Medical Chemistry: A series of monographs, Vol. 11 -v. Cap. 3, 81. Academic Press, New York (1975).
23. PLA DELFINA J.M., MORENO J. *Intestinal adsorption-partition relationships: A tentative functional nonlinear model.* J. Pharm. biopharm. Vol. 9, N° 2, 191 (1981).
24. KUBINYI H. *Lipophilicity and biological activity. Drug transport and drug distribution in model system and in biological systems.* Arzneim. Forsch. 29, 1067 (1979).
25. HADGRAFT J. *Structure activity relationships and percutaneous adsorption.* J. Contr. Release 15, 221 (1991).
26. SCHEUPLEIN R.J., BLANK I.H. *Permeability of the skin.* Physiol. Res. Vol. 51, 702 (1971).
27. STOUGHTON R.B., CLENDENNING W.E., KRUSE D. *Percutaneous adsorption of nicotinic acid and derivatives.* J. Invest. Dermatol. 31, 337 (1960).

26. SEKI T., KAWAGUCHI T., JUNI K. *Enhanced delivery of zidovudine through rat and human skin via ester prodrugs*. Pharm. Res. Vol. 7, Nº 9, 948 (1990).
27. JUSKO W.T., LEWIS G.P. *Comparison of Ampicillin and Hetacillin pharmacokinetics in man*. J. Pharm. Sci. Vol. 62, Nº 1, 69 (1973).
28. SJÓVALI J., MAGNY L., BERGAN T. *Pharmacokinetics of Bacampicillin compared with those of Ampicillin, Pivampicillin and Amoxicillin*. Antim. Ag. Chem. 13, 9 (1978).
29. CLAYTON J.P., COLE M., ELTON S.W., FERRES H. *BRL. 8988 (Talampicillin), a well-absorbed oral form of Ampicillin*. Antim. Ag. Chem. 5, 670 (1974).
30. BERGAN T. *Pharmacokinetic differentiation and consequences for normal microflora*. Scand. J. Infect. Dis. Suppl. 49, 91 (1986).
31. NIELSEN N.M., BUNDEGAARD H. *Facile plasma-catalysed degradation of Penicillin alkyl esters but with no liberation of the parent penicillin*. J. Pharm. Pharmacol., 40, 506 (1988).
32. ENGLISH A.R., GIRARD D., JASYS V.J., MARTINGAND, R.J., KELLOGG M.S. *Orally effective acid prodrugs of the  $\beta$ -Lactamase inhibitor Sulbactam*. J. Med. Chem. 33, 344 (1990).
33. BALTZER T., BINDERUP E., DAHNE VON W., GODTFREDSSEN W.O., HANSEN K., NIELSEN B., SORENSEN H., VANGEDAL S. *Mutual prodrugs of  $\beta$ -Lactamase inhibitors*. J. Antibiot. 33, 10, 1183 (1980).
34. FOULDS G. *Pharmacokinetics of Sulbactam/Ampicillin in humans: A review*. Rev. Infect. Dis. Vol. 8, Suppl. 5, S503 (1986).
35. HARTLEY S., WISE R. *A three-way crossover study to compare the pharmacokinetics and acceptability of sultamicillin at two dose levels with that of Ampicillin*. J. Antimicrob. Chemother. 10, 49 (1982).
36. NORDBRING F. *Review of side effects of Aminopenicillins*. Infections 7, Suppl. 5, St03 (1979).
37. EKSTRÖM B., MÜLLER G. *Entwicklung der Penicillinester*. Forsch. Antimikrob. Antimikrob. Antineoplast. Chemother. 4-6. 1245 (1985).
38. NORD C.E., HEINDAHL A., KAGER L., MALMBORG A.S. *The impact of different antimicrobial agents on the normal gastrointestinal microflora of humans*. Rev. Infect. Dis. 6, Suppl. 1, 270 (1984).

ANALYTICAL METHODS VALIDATION:  
BIOAVAILABILITY BIOEQUIVALENCE AND  
PHARMACOKINETIC STUDIES

*Vinod P. Shah and Jerome P. Skelly et al.*

This is the consensus report of the conference on "Analytical Methods Validation: Bioavailability, Bioequivalence and Pharmacokinetic Studies". The conference was held on December 3-5, 1990 in Washington DC area and was sponsored by American Association of Pharmaceutical Scientists, U.S. Food and Drug Administration, Federation International Pharmaceutique, Health Protection Branch (Canada) and Association of Official Analytical Chemists. The purpose of the report is to provide guiding principles for validation of analytical methods employed in studies involving bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetic studies in man and animals. This report was prepared with the input from the panel chairmen, panel members and the speakers.

The objectives of the conference as agreed upon by the planning committee with input from panel chairpersons, speakers and the participants were (i) to reach a consensus on the validation requirements for analytical methods for quantitating drugs and metabolites in biological samples before their application in studies in support of registration of drug products. (ii) to determine the documentation required for the processes involved in analytical methods validation as part of bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetic studies in man and animals and (iii) to develop a report on analytical methods validation, which may be referred to in developing future formal guidelines. In addition it was considered important to develop a consensus on generally acceptable standards for documenting and validating analytical methods. Processes, parameters or data treatments for which consensus were not attained, but which were discussed (because of their importance in assessment of pharmacokinetic, bioavailability, and bioequivalence studies) are noted later as "issues". Other topics which were considered essential in the conduct of pharmacokinetic studies or in establishing bioequivalency criteria, including measurement of drug metabolites and stereoselective determination, were also discussed.

## INTRODUCTION

The analytical methods employed for the quantitative determination of drugs and their metabolites in biological samples play a significant role in evaluation and interpretation of any bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetic data. It is essential to employ well characterized and fully validated analytical methods to yield reliable pharmacokinetics data which can be satisfactorily interpreted. It is recognized that analytical methods and techniques are constantly being changed and improved; and, in many instances, they are at the cutting edge of the technology. It is also important to emphasize that each analytical technique has its own characteristics and that these will vary from drug to drug and the appropriateness may also be influenced by the ultimate objective of the study. Specific validation criteria are needed for methods intended for analysis of each analyte (drug and/or metabolite). The analytical methods validation criteria, therefore, should be specific, practical and sufficiently flexible to assist in providing reliable and accurate analytical results for drugs and metabolite(s) in biological samples.

In instances where more than one analytical method per matrix have been utilized for submitting a single new drug application (NDA), as happens frequently with new chemical entities, it is essential to cross validate and compare all the analytical methods utilized, to aid in the evaluation of all information in the NDA submission. Also if the sample analysis is conducted at more than one site, it is necessary to validate the analytical method(s) at each site and provide appropriate cross validation information for different sites to establish inter-laboratory reliability. Unless a method is used on a regular basis that provides confidence in its continued validity, it is essential to document revalidation prior to drug analysis of samples in the study i.e. historic data on method validity will not suffice.

## ANALYTICAL METHOD VALIDATION

Method validation includes all of the procedures (checks and balances) required to demonstrate that a particular methods for the quantitative determination of the concentration of an analyte (or series of analytes) in a particular biological matrix is reliable for the intended application. Some of the more commonly employed bio-analytical techniques include 1) chemical methods, such as chromatography (GC, HPLC), a variety of procedures using mass spectrometry (MS) methods (as direct MS, MS-MS, and combination techniques such as GC-MS, LC-MS), and 2) biological methods such as those bases on immunoassay procedures (RIA, EMIT, ELISA) and microbiological methods. Many of the principles, procedures and requirements are common to all types of analytical methodologies.

The parameters essential to ensure that the performance of an analytical

methods is acceptable include stability of drug in the matrix at storage condition, accuracy, precision, sensitivity, specificity or selectivity, linearity, reproducibility, and recovery. Although there are various stages in development and validation of an analytical procedure, the analytical method validation can be described under two major headings, 1) the analytical method development - method establishment and 2) Application to routine drug analyses.

#### METHODS DEVELOPMENT/ESTABLISHMENT (CHEMICAL ASSAYS)

The following outline and recommendations provide validation steps for the development of a new methods or establishing an existing method in a particular laboratory for the first time. Modification of an analytical method would require revalidation of the procedures. These recommendation pertain to all pharmacokinetic, bioequivalence and related studies in support of and NDA or an ANDA. Full methods validation may not be necessary in conducting exploratory pharmacokinetic studies. It is suggested that the validation of the new method may be tested in a pilot study with a minimum of 2 doses of the drug in volunteers, patients or study animals. Pooled samples from this study could be used in initial stability work,

#### PRINCIPLES OF METHOD VALIDATION:

- A specific, detailed description and protocol of the methods must be written, (standard operating procedure).
- Each step in the methods should be investigated to determine the extent to which environmental, matrix and its source, material or procedural variables may affect the concentration of analyte in the matrix from the time of collection of the material up to analysis and including the time of analysis.
- A method should be validated for the intended use, employing an acceptable protocol. All validation experiments should be presented in a report (method validation report).
- Whenever possible, the same biological matrix as that presented in the intended samples should be used for validation purposes. (For tissues of limited availability, such as bone marrow, proxy matrices may suffice) The stability of the analyte (drug and/or metabolite) in the matrix during the collection process and the sample storage period should be assessed, preferably prior to sample analysis. Accuracy, precision, recovery (extraction efficiency), reproducibility, linearity and the specificity of the method with respect to endogenous substances, metabolite(s) and known degradation products should be established with reference to the biolo-

gical matrix. It is desirable to determine that the substance being quantitated is the intended analyte (drug and/or metabolite) which may require confirmation by a different analytical procedure such as GC-MS or LC-MS.

- The concentration range over which the analyte will be determined must be defined in the method, based on actual concentrations over the range, and their statistical variation. This defines the STANDARD CURVE.
- It is necessary to use a sufficient number of standards to adequately define the relationship between concentration and the response. The relationship between response and concentration must be demonstrated to be continuous, readily and reproducibly correlated. The number of standards to be used will be function of the dynamic range and nature of the concentration response relationship. In many cases, 5 to 8 concentrations (excluding blank values) may define the standard curve. More standard concentrations are necessary for non-linear than for linear relationships.
- The recovery (extraction efficiency) of the analyte should be evaluated and should be reproducible at representative concentrations over the range of the standard curve.
- The accuracy and precision with which known concentrations of analyte in biological matrix can be determined must be demonstrated. Within and between run accuracy and precision should be calculated using commonly accepted statistical procedures. This can be accomplished by analysis of replicate sets of analyte samples of known concentration from an equivalent biological matrix. At a minimum, three concentrations representing the entire range of calibration curve should be studied, one near the lower limit of quantitation (LOQ); one near the center; and one near the upper boundary of the standard curve. For a method to be considered valid, specific criteria must be set for accuracy and precision over the range of the standard curve.
- The limit of detection (LOD) is generally defined as twice the signal to noise ratio.
- The limit of quantitation (LOQ) is the lowest concentration on standard curve which can be measured with acceptable accuracy, precision, and variability. The LOQ should be determined in a separate study using at least 5 samples and determining the coefficient of variation and appropriate confidence interval. The LOQ within the acceptable confidence interval should serve as the lowest concentration on the standard curve. LOQ should not be confused with the limit of detection.



## SPECIFIC RECOMMENDATION FOR METHOD VALIDATION

- The stability of the analyte in biological matrix at room temperature and intended storage temperature(s) should be established. In addition, the influence of freeze/thaw cycles (a minimum of 2 cycles at 2 concentrations in duplicates) should be studied.
- The specificity of the assay methodology should be established using 6 independent sources of the same matrix.
- The recovery and reproducibility from the biological matrix should be established. The recovery can be less than 100%, but should be reproducible (low CV, high precision) over the entire range.
- The accuracy and precision should be determined using a minimum of 5 (excluding blank sample) determinations per concentration. The accuracy should be within  $\pm 15\%$ , of the actual value except at LOQ where it should not exceed 20%. The precision around the mean value should not exceed 15% Coefficient of Variation (CV) or Relative Standard Deviation (RSD), except for LOQ where it should not exceed 20% CV. Other methods of terminating accuracy and precision which meet these limits may be equally acceptable.
- The standard curve should be established with a minimum of 5 separate concentration (excluding blank) using duplicate samples. The standard curve should cover the entire range of expected concentrations. Extrapolation of the curve at either end outside the calculated confidence interval is not recommended.
- Linearity - The simple relationship for response/concentration should be determined and the fit should be statistically tested. The linearity should be determined using weighted ANOVA, or appropriate algorithm. In general, the shape of the curve should be consistent and reproducible from day to day. In some instances e.g., when employing electrochemical, electron capture and coulometric detectors, the standard curve may assume a different curvilinear characteristic nature from day to day, in which case, the response can be linearized using appropriate mathematical statistical functions. Curves should be selected based on goodness of fit criteria, such as back calculated standard curve, and quality control samples must meet the criteria for accuracy.

*Analytical Validation during Applications to Studies*

Many of the above principles under method establishment are also relevant to pre-study validation. This section will emphasize the validation requirements that should be documented in routine application of a method to a particular study.

In general, with acceptable variability as defined by validation data, analysis of biological samples can be done by single determination without a

need for duplicate or replicate analysis. The need for duplicate analysis should be assessed on a case by case basis. For example, for a robust procedure of low variability with accuracy and precision routinely well within tolerances, singular assays would suffice. For a difficult procedure with a labile analyte when the precision and accuracy tolerances are difficult to achieve, duplicates may be essential. The Standard Operating Procedure (SOP) should clearly identify the situations for re-analysis.

A standard curve should be generated for each analytical run for each analyte and should be used for calculating the concentration in the unknown samples with that run. It is important to use a standard curve that will cover the entire range of concentrations in the unknown samples. Extrapolations of response (beyond the statistically acceptable RSD to estimate the concentrations) at either end is not recommended. Instead, it is suggested that the standard curve be redefined. Values estimated below LOQ should not be used in pharmacokinetic estimates (such as the estimation of absorption and elimination half-lives), as they are likely to be variable and misleading. Matrix spiked with analyte should be used to prepare Quality Control (QC) samples only after establishing the stability of the analyte in clinical biological sample (i.e., there is no artifactual conversion leading to erroneous values). This may be known from methods establishment studies or from historical data. The Quality Control samples should be used to accept or reject the run.

- A standard curve consisting of 5-8 standard point (either single or replicate) covering the entire range should be used.
- Quality Control samples in duplicates at three concentrations (one near the LOQ, one in mid range and one approaching the high end of the range) should be incorporated in each run. The results of the QC samples provide the basis of accepting or rejecting the run.
- Acceptance criteria for the run using QC samples:  
At least four of the six QC samples must be within 20% their respective nominal value; Two (of six) QC samples (not both at the same concentration) may be outside the  $\pm 20\%$  respective nominal value for accepting the run.
- Linearity: Linearity is determined by a weighted ANOVA based on the actual standard points during each run in the validation. If the standard curve is not linear, an appropriate algorithm can be used to define and linearize the curve.
- System suitability: Based on the analyte and technique, a specific procedure (or sample) can be identified to assure the optimum operation of the system employed.
- Accuracy and Precision: The acceptance criteria are 15% CV for precision and 15% of nominal value for inaccuracy. However, at LOQ 20% is acceptable for both precision and inaccuracy. It is desirable that these tolerances be provided both for intra and inter-day or run experiments.

- Repeat analysis: The protocol for repeat analysis should be established a priori. Some aberrant values can be identified which can be attributed to processing errors, equipment failure, poor chromatography or quality control samples outside predefined tolerance. Cautious use of “pharmacokinetic fit” such as a double speak may call for repeat analysis of some samples in the study; but the reasoning should be clearly documented.

#### IMMUNO AND MICROBIOLOGICAL ASSAYS (BIOLOGICAL ASSAYS, BIOASSAYS)

Many of the analytical validation parameters and principles discussed above are also applicable to immuno and microbiological methods, but there are some specific differences. In immuno and microbiological assays the response must be shown to relate to concentration of the analyte in question. Immunoassays offer a number of benefits as analytical methods since they can be sensitive, selective (even for stereoisomers and enantiomers) and efficient.

##### *Selectivity Issues*

As with chromatographic methods, it must be demonstrated that the bioassay is selective for the analyte. An alternative method, if rigorously established, may be used to compare the results of the bioassays.

For bioassays, an appropriate combination of other techniques may be used to show selectivity including:

- Comparison of standards in biological fluids with standards in buffer to detect matrix effects.
- Parallelism of diluted clinical samples with diluted standards to detect presence of closely related compounds.
- Serial separation techniques e.g., extraction, and chromatography, with to bio-assay as detector, to demonstrate that the response is due only to the analyte in question.
- Metabolite (or endogenous compounds) cross-reaction may be initially assessed by comparison of displacement curves, but in critical cases should also be assessed by addition of metabolite to analyte. Similar criteria will be applicable when the drug is concomitantly administered with other drugs.

##### *Quantitation issues*

Criteria for precision and accuracy of immuno- and microbiological assays should be based on the requirements of the study and should match those of chromatographic methods. Any decision to run the sample analysis in single/duplicate/triplicate should be based on variability.

Immunoassay standard curves are essentially nonlinear, and in general require more concentration points to define the fit over the range claimed.

It should be established that an acceptable curve fitting models is being used by examining statistics for goodness of fit, back-calculation of standards and control sample results.

Both upper as well as lower limit of quantitation must be defined by acceptable accuracy, precision and confidence interval criteria based on the study requirements.

For all assays it is the precision of the reported results which is the key factor. This precision may be improved by use of replicate samples. In the case where replicate samples are done in the validation, the same procedure must be followed for unknown samples.

If there are intermediate steps between the plasma (or other biological matrices) and the final assay (such as extraction of biological sample followed by immuno assay), it is necessary to establish recovery and use it in determining results. Possible approaches are: 1) use of radiolabeled tracer analyte (mass too small to affect the assay), 2) advance establishment of reproducible recovery, 3) use of an internal standard which is not recognized by the antibody, but can be measured by another technique, to assess efficiency of recovery.

Correction for non-specific matrix effects: Separation techniques may be used to remove the effect and the matrix may be utilized in defining the standard curve, in controls and samples.

#### COMMERCIALKITS

The analyst is responsible for establishing initial method validation to assure that the bioassay kit is applicable to the study problem and for assuring that subsequent batches or lots of kits have performance characteristics similar to the original validated kit or the test. Any modifications and extensions of assays from one kit (or test) to other must be validated.

#### ISSUES FOR CONSIDERATION

##### *Measurement of metabolite(s)*

The complex area of determination of drug metabolites in bio studies to support drug submissions was discussed. The questions differed somewhat according to the objective of the application of the bioanalytical measurement eg., bioequivalence versus pharmacokinetic profiling.

Some situations exist in bioavailability/bioequivalence studies where: 1) the parent drug could not be measured in biological samples and only

metabolite could be measured, 2) the parent drug along with active and/or inactive major metabolite(s) could be measured, 3) more than one metabolite is present, 4) the accumulation of metabolite is augmented e.g., in the case of renal impairment. Under such situation should one measure the metabolite(s)? Can decision criteria be developed for measuring the metabolite in such situations? From the discussion, it was suggested that:

- All methods applied for measuring drug and metabolite(s) should be validated for that particular study matrix, with the same general parameters listed above (accuracy, precision, specificity, recovery and reproducibility).
- Pharmacokinetic, bioavailability, and bioequivalence studies should be based upon the moieties that contribute significantly to the pharmacologic or therapeutic effect.

#### *Stereoisomer assays*

The need for stereoselective determination in bioavailability/bioequivalence studies was another complex area which was discussed. There are many drugs which are administered as racemic mixture, and they may undergo stereoselective metabolism and/or elimination. One isomer may be more active than the other. Under what circumstances should one measure individual drug isomers and/or metabolite(s) isomers from biological matrix? It was suggested that:

- All methods used for measurement of stereoisomers should be validated (with some emphasis on stereospecificity).
- For bioequivalence studies of an existing racemic product, a stereospecific assay is not required if the rate and extent profiles are superimposable (within usual statistical boundaries).
- For new chemical entities, the pharmacokinetic profiles for stereoisomers should be characterized in normal subjects.

#### *Pharmacodynamic measurements*

The final complex area identified was the area of pharmacodynamic measurements. The suggestions were:

- All pharmacodynamic procedures used for definitive bioequivalence or related studies must be fully validated under controlled conditions and should include a placebo.
- The pharmacodynamic effect measured bioequivalence studies should be related to the actual pharmacologic (therapeutic) end point of the drug's activity.

## GLOSSARY

*Accuracy* - Closeness of determined value to the true value. Generally, recovery of added analyte over an appropriate range of concentrations is taken as an indication of accuracy. Whenever possible, the concentration range chosen should bracket the concentration of interest.

*Analyte* - An analyte is a specific, unique chemical moiety in the form(s) it would be found in a biologic matrix.

*Biological matrix* - A biological matrix is a unique material of biological origins, defined by usage and custom, which can be prepared in a reproducible manner. Examples are: blood, serum, plasma, urine, feces, saliva, sputum and various discrete tissues.

*Limit of detection* - The lowest concentration of an analyte that the analytical process can reliably differentiate from background levels. This is commonly defined as twice the signal to noise ratio.

*Limit of quantitation* - The lowest concentration of an analyte that can be measured with a stated degree of confidence.

*Linear range* - Generally taken as the range over which the procedure has been demonstrated to give a linear detector response. A reproducible nonlinear response curve however can also be acceptable. Nonlinearity is certainly the case with immunological procedures.

*Method* - A method is a set of all of the procedures involved in the connection, processing, storage and analysis of a biological matrix for an analyte.

*Precision* - Assesses how well a method performs under different conditions of repeated use. The interlaboratory precision is the most important aspect sure it is measure of how much allowance should be made for between-laboratory variability in interpreting results produced by different laboratories.

*Specificity* - Ability of method to measure only what it is intended to measure.

*Standard curve* - The relationship between the experimental response value and analytical concentration is commonly referred to as a "standard curve" or a calibration curve.

## References

- Dr. Margarete Fischer-Bosch Institute, Auerbachstrasse, Stuttgart, Germany.  
Burroughs Wellcome, Research Triangle Park, NC 27709.  
Hoffman La Roche, Inc., Nutley, NJ 07013.  
University of Rochester Medical Center, Rochester, NY 14642.  
Harris Laboratories Inc., Lincoln, NE 68502.  
Medical College of Virginia, Richmond, VA 68502.  
Glaxo Inc., Research Triangle Park, NC 27709.  
University of Missouri, Kansas City, Missouri 64220.  
L.A.B. GMBH and Co., Wegenerster, Nen-Ulm, Germany.  
University of Manitoba, Winnipeg, Man., R3E 0W3, Canada.  
Institute of Biomedical and Pharmaceutical Research, Nuremberg, Germany.  
University of Georgia, Athens, GA 306002.  
Warner Lambert/Parke-Davis Co., Ann Arbor, MI 48106.

II  
ENSEÑANZA DE LA  
BIOFARMACIA Y LA FARMACOCINÉTICA

# BIOFARMACIA Y FARMACOCINÉTICA Y SU IMPORTANCIA EN EL DESARROLLO PROFESIONAL FARMACÉUTICO

*Aquiles Arancibia\**

Mirado en una perspectiva histórica el ejercicio de la profesión farmacéutica ha pasado desde la antigüedad por diferentes etapas. Éstas se resumen en la Tabla 1.

Estas etapas se consideran más o menos clásicas y a ellas se hace referencia con frecuencia cuando se analiza la evolución de la farmacia a través de los tiempos. Se parte inicialmente de una etapa místico religiosa en la que el farmacéutico se confunde con el médico y éste con el sacerdote y el hechicero. El sentido de observación y la capacidad de razonamiento llevan al hombre, más adelante, a utilizar sustancias de la naturaleza para combatir las enfermedades y dolencias. La selección de los productos la efectuó utilizando el método de ensayo y error. De esta manera se establecieron los primeros catálogos de medicamentos o arsenales terapéuticos. Probablemente es Galeno, a comienzos de nuestra era, quien inicia lo que podríamos llamar la etapa química de la farmacia. Sin embargo, los productos que tienen su origen en la síntesis química adquieren importancia real en la farmacia del siglo XIX y alcanzan su culminación y prevalencia sólo en el presente siglo cuando se produce lo que se ha dado en llamar la revolución terapéutica. En la actualidad estamos ingresando a la etapa biotecnológica. Se ha señalado que después de la química orgánica, la bioquímica y la microbiología, la biología molecular es la fuerza impulsora más importante en la investigación de nuevos medicamentos<sup>1</sup>.

TABLA 1

## Etapas del desarrollo histórico de la farmacia

- 
- Místico-religiosa.
  - Empleo de productos de la naturaleza.
  - Química.
  - Biotecnológica.
- 

\*Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéuticas. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Universidad de Chile.



## EVOLUCIÓN DE LA EDUCACIÓN FARMACÉUTICA

En varias oportunidades nos hemos referido a diferentes tópicos vinculados con la educación farmacéutica y hemos planteado<sup>2, 3</sup> coincidiendo con otros autores, que en la orientación de los estudios de farmacia, pueden, también, distinguirse con cierta nitidez algunos períodos que se caracterizan por la orientación que tienen los currícula. Este hecho puede advertirse con mayor o menor claridad en diversos países. La Tabla 2 señala estas etapas.

En sus comienzos, cuando recién se iniciaron los estudios de farmacia en las universidades, la enseñanza tuvo una fuerte orientación hacia la práctica o el ejercicio profesional. El farmacéutico era el profesional que estaba educado fundamentalmente para preparar medicamentos en la farmacia. La educación farmacéutica consistía esencialmente en la enseñanza de materias que estaban vinculadas con los productos naturales. La botánica, la mineralogía y la galénica constituían las bases esenciales de la formación profesional. Esta situación que se puede advertir durante todo el siglo XIX se mantiene durante el presente siglo hasta cerca de los años cuarenta. Aproximadamente en esta década se logra una consolidación de la industria farmacéutica y se inicia la era de los grandes descubrimientos en farmacología y terapéutica.

La revolución industrial produce un cambio de gran importancia en la actividad del farmacéutico, al desplazar el centro de preparación de medicamentos desde la farmacia a la gran industria farmacéutica. La actividad de preparar medicamentos por parte del farmacéutico en la farmacia disminuye considerablemente y su función, en gran medida, pasa a ser la de dispensación de medicamentos fabricados por la industria.

TABLA 2

**Evolución de la educación farmacéutica**

- 
- Orientación a la práctica.
  - Orientación científica.
  - Orientación clínica.
- 

No es el propósito de esta presentación hacer un análisis de estos hechos, sin embargo, varios estudios<sup>2, 3, 4</sup> han concluido que en esta época se produce inicialmente un desconcierto en los educadores farmacéuticos optándose posteriormente por efectuar un fortalecimiento de las ciencias básicas en la formación del farmacéutico. De esta manera en los currícula de estudio se incrementan considerablemente las materias de matemáticas, física y química. Este período, que se ha hecho en llamar de orientación científica, se prolonga en los EE.UU. de Norteamérica hasta la década de los sesenta y podría decirse que aún persiste en algunos países de América Latina. La característica más sobresaliente de esta época de la evolución de la educación

farmacéutica tal vez sea la de la existencia de un gran divorcio entre la educación y el ejercicio profesional. Del farmacéutico formado de esta manera se ha dicho que está sobreeducado y subutilizado.

Hacia los años 60 el desarrollo y progreso en la investigación en el campo de las ciencias farmacéuticas y biomédicas han generado, por una parte, una gran cantidad de medicamentos cada vez más potentes y con actividades más específicas, al mismo tiempo que han puesto de manifiesto muchos de los problemas que origina su empleo en términos de efectos deletéreos, toxicidad, interacciones y reacciones adversas.

Es en este contexto donde nacen las disciplinas que nos ocupan en esta mesa redonda. La investigación científica en el campo de las formas farmacéuticas, dentro del ámbito de la disciplina que en inglés se denomina "Pharmaceutics" y en español se ha llamado clásicamente como Galénica, realizado por algunos pioneros como Sidney Riegelman y Eino Nelson, ponen de manifiesto la importancia de estudiar la interacción entre los medicamentos y el sistema biológico en el que se aplican. De estas preocupaciones surge un curso nuevo en el currículum del farmacéutico en la Universidad de California que tiende a integrar las propiedades y características físicas de los preparados farmacéuticos con el sistema biológico. Algunos años más tarde, Gerhard Levy, en la misma Universidad, acuña el término biofarmacia para designar este curso<sup>5</sup>. En la actualidad la biofarmacia se define como la disciplina que se ocupa del estudio de la relación que existe entre las propiedades físicas, químicas y fisicoquímicas de los fármacos y de las formas farmacéuticas en las que se administran sobre los efectos, terapéuticos o tóxicos, que éstos ejercen en el organismo.

TABLA 3

**Importancia de la Biofarmacia y la Farmacocinética**

- 
- Constituyen el contexto en el que la biodisponibilidad se reconoce e identifica como un factor determinante de la eficacia de un producto farmacéutico.
  - Proporcionan la interfase y enfatizan la integración de los aspectos físicos, químicos y biológicos de los medicamentos.
  - Proveen conocimientos útiles para el desarrollo, evaluación y empleo racional de productos farmacéuticos.
  - Contribuyen a dar al medicamento una impronta y proyección terapéuticas.
  - Proporcionan al farmacéutico una parte importante del conocimiento básico y la calificación intelectual y científica que lo hacen un miembro de valor en el equipo de salud.
- 

La farmacocinética, por su parte, estudia en términos cuantitativos y empleando modelos que muchas veces tienen propiedades predictivas, los

procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los medicamentos en el organismo. La palabra *farmacocinética* apareció impresa por primera vez en el libro "Der Blutspiegel" ("Niveles sanguíneos") de F.H. Dost, en 1953, que es el primer libro publicado sobre esta disciplina<sup>6</sup>. El desarrollo de esta ciencia se lleva a cabo en gran medida en los Departamentos de Farmacia de universidades de los Estados Unidos, de varios otros países de Europa y de otras partes del mundo.

Estas dos disciplinas pasan a tener influencia decisiva en la orientación del ejercicio profesional del farmacéutico. El desarrollo histórico que hemos mencionado indica que de la función conjunta médico-farmacéutico se evoluciona hacia la separación de actividades y el farmacéutico asume la de preparar las recetas. Más tarde la revolución industrial produce una cierta pérdida de rol de este profesional.

Sin embargo, los problemas que se originan con el empleo masivo de medicamentos plantean la necesidad de que el farmacéutico asuma nuevos roles y pase a desempeñar, en conjunto con el médico y otros profesionales de la salud, una función clínica. Las formas farmacéuticas pasan a adquirir una dimensión diferente en la preocupación profesional del farmacéutico. Se ha señalado que la trayectoria que las formas farmacéuticas deben cumplir para el logro de sus objetivos pueden dividirse en dos etapas bien definidas o bien en dos "vidas". Una primera vida que se extiende desde el diseño hasta la dispensación que corresponde a los que podría llamarse la fase galénica y que involucra el desarrollo de la formulación, los estudios de estabilidad, la manufactura, el control de calidad, la distribución y la dispensación. La segunda vida está relacionada con la administración y los efectos que produce en el organismo, e incluye los aspectos de biodisponibilidad, reacciones adversas, interacciones y eficacia terapéutica.

En la Tabla 3 se puntualizan algunos conceptos que destacan la importancia de la biofarmacia y la farmacocinética. Las Tablas 4 y 5 resumen algunas proyecciones clínicas y tecnológicas de ellas, respectivamente.

TABLA 4

**Algunas proyecciones clínicas de la Biofarmacia  
y la Farmacocinética**

- 
- Proporciona las bases científicas para comprender en términos cuantitativos la acción de los medicamentos.
  - Establecimiento de regímenes de dosificación.
  - Monitorización terapéutica.
  - Conocimiento y comprensión de los factores de variabilidad en la acción de los medicamentos.
-

TABLA 5

**Algunas proyecciones de la Biofarmacia y la Farmacocinética  
en el campo de los productos farmacéuticos**

- 
- Optimización de formas farmacéuticas convencionales.
  - Desarrollo de nuevas formulaciones y sistemas terapéuticos.
  - Orientación de fármacos al tejido blanco ("targeting").
  - Nuevos desafíos.
- 

Por último me parece oportuno puntualizar lo que nosotros pensamos qué es o debe ser el farmacéutico de la actualidad. En primer lugar reivindicamos su posición de profesional de la salud que, particularmente en América Latina, se ha desdibujado en los últimos años. Lo definimos como un especialista en medicamentos y decimos que compromete su quehacer en la investigación, desarrollo, evaluación, producción, control, distribución, dispensación y empleo racional de los medicamentos y decimos, también, que ejerce un liderazgo en la sociedad en todas las materias relacionadas con los medicamentos incluyendo los aspectos científicos, económicos, sociales, éticos y clínicos.

La misión y los roles del farmacéutico son temas de discusión de los educadores en todo el mundo en la actualidad y en distintos países, con algunas variaciones, se han señalado criterios similares a la conceptualización expresada aquí.

ENSEÑANZA DE LA BIOFARMACIA Y LA FARMACOCINÉTICA  
EN LA UNIVERSIDAD DE CHILE

La incorporación de conceptos biofarmacéuticos y farmacocinéticos en el currículum de estudio del Químico Farmacéutico en nuestra Universidad es muy antiguo. Nosotros tuvimos la fortuna de poder ingresar muy rápidamente en la línea de pensamiento desarrollada en los Estados Unidos. En los años 60 introdujimos conceptos de biofarmacia y farmacocinética dentro de la asignatura de tecnología farmacéutica, o farmacotecnia, como se llama en otras partes. El camino que seguimos ha sido similar al de muchos otros centros de estudio y de investigación en el mundo. Aquí está Rafael Cadórniga que ha seguido una línea similar en España, y Jean Marc Aiache que ha hecho lo mismo en Francia. Lo mismo ha ocurrido en otros países.

Desde los años 60 imprimimos a la enseñanza de la tecnología farmacéutica una fuerte orientación biofarmacéutica. En otras palabras, comenzamos a considerar la forma farmacéutica como un sistema que entrega medicamento al organismo, como se dice en lengua inglesa "a drug delivery system". Los

contenidos biofarmacéuticos y farmacocinéticos del curso de tecnología farmacéutica fueron creciendo en el tiempo y en los últimos años se han separado de su asignatura de origen, estableciéndose un curso separado que se dicta en el noveno semestre de la carrera después de los cursos de tecnología farmacéutica y de farmacología general.

El propósito de la enseñanza de la Biofarmacia y la Farmacocinética puede desprenderse de las definiciones clásicas dadas por la Academia de Ciencias Farmacéuticas de EE.UU. hace ya varios años para estas disciplinas.

- “Biofarmacia es el estudio de los factores que influyen la biodisponibilidad de un fármaco en el hombre o los animales y el uso de esta información para optimizar la actividad farmacológica o terapéutica de las formas farmacéuticas en aplicaciones clínicas”.
- “Farmacocinética es el estudio de la cinética de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos y sus correspondientes respuestas farmacológicas, terapéuticas o tóxicas, en animales y humanos. El desarrollo de modelos matemáticos es virtualmente esencial para la interpretación de la cinética”.

Algunos de los objetivos específicos de esta asignatura en el currículum pueden puntualizarse como sigue:

1. Introducir al estudiante en la comprensión y utilización de la metodología de trabajo de la farmacocinética: uso de modelos, obtención de parámetros.
2. Enfatizar el significado biológico y clínico de los parámetros farmacocinéticos.
3. Enseñar al estudiante a utilizar el conocimiento de las ciencias básicas para optimizar el desarrollo de formulaciones farmacéuticas.
4. Familiarizar al estudiante con la metodología de experimentación farmacocinética y el tratamiento de datos experimentales de concentraciones de fármacos y metabolitos en líquidos biológicos.
5. Familiarizar al estudiante con los procedimientos “in vitro” e “in vivo” para la evaluación de formas farmacéuticas y sistemas terapéuticos.
6. Enseñar al estudiante a aplicar los principios farmacocinéticos y biofarmacéuticos a la solución de los problemas que plantea el uso clínico de los medicamentos.
7. Orientar al estudiante en la búsqueda, análisis e interpretación de la literatura farmacéutica.

El curso se desarrolla en 90 horas y comprende clases, trabajos prácticos y talleres de discusión.

Tópicos más avanzados de estas disciplinas se desarrollan en cursos electivos, por ejemplo, en Farmacocinética Clínica en el que se enfatizan las aplicaciones clínicas de la farmacocinética y en Tecnología Avanzada donde

se profundiza en el diseño y evaluación de formulaciones farmacéuticas y sistemas terapéuticos.

### Referencias

1. J. DREWS. *Gene Technology and the drugs of tomorrow*. Pharm. Weekblad Sc. ed. 12, 6-10, 1990.
2. A. ARANCIBIA. *La crisis de identidad profesional del farmacéutico en América Latina*. Pharmaklinik 3, 11-27, 1990.
3. A. ARANCIBIA. *Reflexiones: Dónde estamos..., Hacia dónde vamos*. Revista de la O.F.I.L. 2: 70-78 (1991).
4. C.D. HEPLER. Am. J. Pharm. Ed. 51, 369 (1987).
5. L.Z. BENET. *Sidney Riegelman. The Scientist, en Pharmacokinetics. A modern View* editado por L.Z. Benet, G. Levy, B.L. Ferrailo Plenum Press, 1982.
6. E. GLADKE. *History of Pharmacokinetics* en Pharmacokinetics. Mathematical and Statistical Approaches to Metabolism and Distribution of Chemicals and Drugs, editado por A. Pecile y A. Rescigno, Plenum Press, 1987.

# CURRÍCULUM Y LA ENSEÑANZA DE LA BIOFARMACIA

Carmen Sandoval M.\*

La Universidad tiene una doble finalidad: generar nuevos conocimientos y Educar. La primera, la cumple a través de la investigación, acción que nutre y permite el buen desempeño en la segunda tarea, que es: *Educar*. Educar para hoy y para mañana formando personas no sólo con amplio conocimiento de la ciencia, de la técnica y del arte, sino con hábitos de conducta que le permitan plantearse y resolver nuevos problemas.

En este contexto una Escuela Profesional debe formar personas con cualidades de adaptabilidad, flexibilidad, con disposición a seguir aprendiendo y con capacidad para enfrentar los cambios.

Luego una institución o escuela que forma futuros farmacéuticos debe tener entre sus propósitos principales:

—Satisfacer las necesidades presentes de los estudiantes que acuden a ella.

—Y en segundo lugar, satisfacer las necesidades futuras de sus alumnos.

*Las Escuelas de Farmacia deben tener una visión del futuro, que prevea la marcha inexorable de los acontecimientos, con el fin de poder equipar mejor a sus alumnos para tal futuro.*

¿Qué se entiende por Currículum?

Esta pregunta tiene una variedad de respuestas, puesto que el término ha sido utilizado con diversidad de enfoques por distintos autores a lo largo del tiempo. Se ha considerado por ejemplo:

Currículum como:

- el programa de estudios,
- el contenido de cursos,
- la planificación de experiencias de aprendizaje,
- conjunto de experiencias proporcionadas por la escuela, etc.

El currículum es más que cada uno de ellos, incluye a todos ellos. Y dado sus diversas acepciones es necesario definirlo previamente: Currículum es *un plan* para la acción educativa. Es un plan que norma y conduce un proceso concreto y determinado de enseñanza-aprendizaje. Es un plan general de

\*Facultad de Farmacia. Universidad de Concepción (Chile).



acción que se ha vertido en reglamentos, plan de estudios, programas, disposiciones administrativas, etc. El currículum guía el proceso explícitamente, esto es, se expresa claramente a "la vista" de educandos y educadores.

Respecto a esto, algunos autores han señalado la existencia de elementos que influyen en la educación o la determinan, a pesar de, o gracias a, que no son expresamente propuestos. Al conjunto de estos elementos se denomina *Currículum Ocullo* ya que está fuera de la visión de nuestra conciencia. Por ejemplo, la jerarquía de valores de quienes dirigen la educación, sería un elemento del currículum oculto, si conduce de hecho, el proceso educativo en tanto que educadores y educandos no se percaten de ello.

Formen parte o no del currículum oculto, indudablemente existen elementos axiológicos, afectivos, conceptuales, etc., que guían en mayor o menor medida la enseñanza y el aprendizaje sin que se tenga conciencia de ellos.

Tales elementos deben ser identificados para hacer posible su incorporación explícita al currículum o para ser desechados abiertamente; en otras palabras, el currículum oculto debe ser eliminado como tal descubriéndolo, aclarándolo hasta donde sea posible, si se quiere hacer una buena conducción del proceso enseñanza-aprendizaje.

Otros autores señalan que el currículum existe bajo dos formas: el intencional o formal, y aquel que se transmite a través de los valores, actitudes y prácticas que la escuela entrega, dando su sello, por los hechos de la vida universitaria en la institución.

Lo anterior pone en relieve que el currículum es desarrollado y transmitido tanto por la enseñanza directa, como por la vida misma de la escuela en la vida real.

Los Currícula difieren entre sí en razón de las circunstancias peculiares de los procesos de enseñanza-aprendizaje que norman. Así por ejemplo, la preparación de un bioquímico requiere de un currículum obviamente diferente del que sirve para preparar a un farmacéutico.

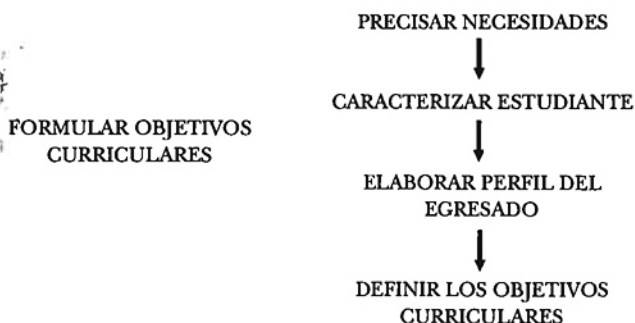
Pero, aunque los currícula difieren en cuanto al nivel, duración de estudios, contenidos, propósitos, etc., comparten una estructura o composición común; en ellos se encuentran los siguientes elementos:

	OBJETIVOS CURRICULARES	
PLANES DE ESTUDIO	SISTEMA DE EVALUACIÓN	CARTAS DESCRIPTIVAS

Si una Escuela de Farmacia se compromete con determinados objetivos curriculares —hace todo lo posible por lograrlos— debe ser porque los considera la mejor *respuesta a necesidades sociales*. Luego, previo a la formula-



ción de los objetivos, es necesario precisar dichas necesidades, identificarlas y cuantificarlas.



Para satisfacer una necesidad en materia de educación tenemos que conocerla tan objetivamente como sea posible, pues sólo así sabremos las características del profesional con que la Escuela contribuirá a satisfacerla.

El *perfil del egresado*—alumno producto del sistema para el cual se elaboró el currículum—, y que representa los rasgos, las particularidades, los conocimientos y las expectativas que califican a un sujeto para recibir una credencial académica, sólo podrá ser elaborado una vez detectadas las necesidades del medio.

El perfil debe entenderse referido a *competencias*, cuya posesión habilita al egresado para desempeñar con responsabilidad y eficiencia las tareas propias de su quehacer profesional. Es un elemento de juicio de su evaluación y de la evaluación del currículum, luego es un punto de partida en la autoevaluación.

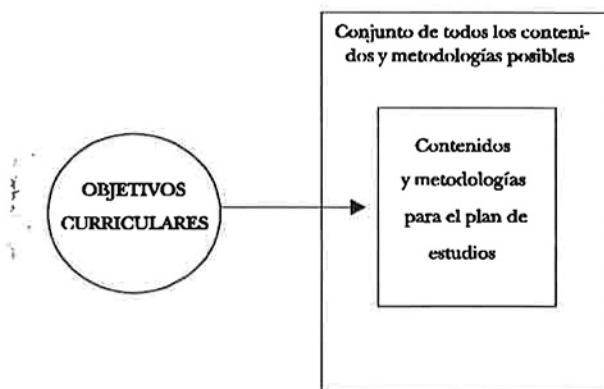
La posesión de un perfil así formulado, permite superar la parcelación del Plan, conectando las asignaturas en base a los objetivos del perfil, unificando criterios y otorgando coherencia al grupo de docentes.

Conviene destacar que el currículum *es un sistema*, es un todo organizado cuyas partes son interdependientes, los cuatro elementos que lo constituyen deben estar coordinados entre sí para que se logre el propósito central del currículum: *guiar al estudiante a través de un proceso hasta una meta definida que está descrita en el perfil profesional*.

Los currícula de Farmacia en Chile, por ejemplo, difieren entre sí de acuerdo con la *intención* que se imprime a cada uno de estos elementos. Esto depende de la manera en que ellos se *relacionan* mutuamente y de *la base* sobre la cual *se toman decisiones* con respecto a cada uno.

Si el currículum implica un proceso de seleccionar, organizar y transmitir contenidos, en este proceso se ponen en juego determinados intereses e intenciones.

Seleccionar contenidos para el currículum implica legitimar y valorar cierto sector o área del conocimiento e implícitamente desvalorizar otras.



En este proceso de selección se está determinando el *tipo de información* que se desea que el alumno adquiera y la mejor u óptima *estrategia de aprendizaje* para que se produzca un aprendizaje concreto, por ende, se está determinando el tipo de profesional que se desea formar.

Si en el Currículum de Farmacia, en el plano de seleccionar contenidos, se hacen consideraciones valóricas referidas a los conocimientos, actitudes, habilidades, conductas sociales y *a la forma* como éstas deben ser transmitidas, es porque se está prefigurando un determinado farmacéutico, que servirá ciertos propósitos al interior de la sociedad.

Es importante recordar que de acuerdo *a la intención* que pongamos en los cuatro elementos será el producto (farmacéutico) que se entregue al medio.

Es así como, cualquier *cambio* que realicemos en uno o más de estos elementos se traducirá en cambios de las características y competencias del farmacéutico que egresa.

Por esto se dice que el currículum *tiene poder* porque intenta deliberadamente, orientar las posibles conductas de los alumnos, al pretender que éstos alcancen posibles comportamientos o resultados y con esto, abrir posibilidades, ubicar al individuo en la decisión del trabajo, otorgarle una determinada posición social e inclusive económica.

El currículum y dentro de él las asignaturas, Biofarmacia, por ejemplo, tiene diversas formas de ejercer y distribuir el poder.

Por de pronto, le confiere a ciertas disciplinas y al interior de éstas a algunos contenidos, mayor status que a otras, y, por ende le asigna mayor poder a unas que a otras. En este contexto el alto o bajo status de la Biofarmacia como disciplina queda asociado a:

- *el tiempo* que se le asigna en el plan de estudios, N° de horas semanales y su desglose en N° de horas teóricas y prácticas, seminarios o de laboratorio,

- el carácter *optativo u obligatorio* de la asignatura así como, la *formalidad y naturaleza* que se le asigne a través de la planificación de las actividades de aprendizaje y su evaluación,
- la *asignación de recursos* que se traduce entre otros en equipamiento, instrumentos, materiales y bibliografía actualizada.

Y en el Currículum Oculto la asignatura de Biofarmacia tendrá poder a través de la *docencia* ejercida por docentes con alta productividad en términos de aprendizajes y destrezas adquiridas por los alumnos. Docentes que consiguieren una verdadera motivación en el sentido de provocar en el estudiante un interés constante que vaya más allá del instante transitorio de la clase, laboratorio o práctica, empleando *la mejor metodología y con conocimientos especializados de frontera que permitan un desempeño actualizado*.

Después de esta reflexión es legítimo preguntarse qué relación existe entre Currículum de Farmacia y Biofarmacia.

La respuesta es casi obvia, si la Biofarmacia se introduce en el currículum lo hace con una cuota de poder. Por consiguiente es necesario develar, o revelar, sus reales intenciones dentro de la intención general del Currículum que apunta hacia el Perfil Profesional del Químico Farmacéutico que se quiere formar.

La asignatura de Biofarmacia a través de la selección de sus contenidos, naturaleza, metodología o estrategias seleccionadas, ubicación en la red curricular, etc., se traduce en las características, competencias y expectativas que califican al egresado de acuerdo a los objetivos propuestos.

Es lo que expondrán los docentes que representan las cuatro carreras de Farmacia del país.

# FORMACIÓN DEL QUÍMICO-FARMACÉUTICO EN BIOFARMACIA Y FARMACOCINÉTICA EN LA UNIVERSIDAD DE VALPARAÍSO

*Patricia Acuña; Virginia Sánchez y Raúl Ugarte\**

El curso de Biofarmacia y Farmacocinética corresponde a una de las 35 asignaturas de carácter obligatorio que comprende el plan de estudios de la carrera de Química y Farmacia de la Universidad de Valparaíso.

Los conceptos relativos a Farmacocinética y Biodisponibilidad de Medicamentos se dictaron en sus comienzos en la asignatura denominada Tecnología Farmacéutica III, en la que se incluía, además, una unidad correspondiente a Química Cosmética.

El gran desarrollo alcanzado en las últimas décadas por estas dos disciplinas justificó, a partir del año 1983, la creación de una asignatura independiente, la que se denominó *Biofarmacia* (Figura 1).

El curso de Biofarmacia fue incluido dentro de la malla curricular como un curso de carácter teórico-práctico, semestral, con 4,5 horas cronológicas semanales, en el IX Semestre académico, considerándose como requisito previo de aprobación el curso de Tecnología Farmacéutica.

Los cursos poseen, en general, un número promedio de 20 alumnos, lo que ofrece ventajas que permiten desarrollar un mejor proceso enseñanza-aprendizaje.

La parte teórica está estructurada en 3 unidades:

- Absorción de Fármacos.
- Farmacocinética.
- Biodisponibilidad de Medicamentos.

Cada una de las cuales cuenta con el apoyo de trabajos prácticos.

La primera unidad —*Absorción de Fármacos*— abarca el análisis de todas las vías de administración (enterales y parenterales), enfatizando en el proceso y mecanismo de la absorción gastrointestinal.

Se considera la descripción y análisis de los factores que influyen en la absorción, así como los métodos de estudio "in vitro" e "in vivo" existentes. Como actividad de laboratorio en esta unidad, se incluye el estudio de la absorción de glucosa en intestino aislado de rata (normal e invertido). Esta experiencia permite que se puedan comparar los diferentes mecanismos de

\*Escuela de Química y Farmacia, Universidad de Valparaíso.



# CARRERA DE QUIMICA Y FARMACIA

DIRECCION Y DOCENCIA DE ASUNTOS ESTUDIANTILES

RUTA CURRICULAR DEL PLAN DE ESTUDIOS - D.U. N° 487/1981 - N° 0510/1983 - N° 013/1984 - N° 0079/1984 - N° 0195/1987 y N° 0188/1988

1er AÑO	2º AÑO	3º AÑO	4º AÑO	5º AÑO	6º AÑO	
QYF 101 MATEMÁTICAS I 4	QYF 201 QUIMICA ORGANICA I 5	QYF 301 ANÁLISIS INSTRUMENTAL 6	QYF 401 TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA 5	QYF 501 FARMACIA CLÍNICA 4.5 1º AÑO COMPLETO	QYF 601 PRACTICA EN FARMACIA 24 HRS - 18 SEMANAS 4.5 FARMACIA PRIVADA Y/O FARMACIA HOSPITALARIA	GRADO DE LICENCIADO EN QUIMICA Y FARMACIA
QYF 102 QUIMICA GENERAL 8	QYF 202 FISICO-QUIMICA 4.5	QYF 302 QUIMICA ORGANICA II 3	QYF 402 FARMACIA QUIMICA 4.5	QYF 502 QUIMICA DE ALIMENTOS 4.5	QYF 506 DORNO FARMACIA 4.5	EXAMEN FINAL DE TITULO
QYF 103 FISICA 6	QYF 203 CONTROL DE CALIDAD 3	QYF 303 FISIOLOGIA 3	QYF 403 QUIMICA FISIOLOGICA Y PATOLOGICA 3	QYF 503 TOXICOLOGIA 4.5	QYF 507 ADMINISTRACION 2 1º AÑO COMPLETO	
QYF 104 BIOLOGIA 3	QYF 204 ANATOMIA 3	QYF 304 FARMACOLOGIA 2.5	QYF 404 FARMACOLOGIA 4.5	QYF 504 BIOFARMACIA 4.5	QYF 508 REGISTRACION FARMACÉUTICA 2 1º AÑO COMPLETO	QYF 602 PRACTICA EN LABORATORIOS 24 HORAS - 18 SEMANAS LABORATORIO 4.5 - QUIMICO - QUIMICO O. - FARMACÉUTICO O. - BIODIAGNOSTICO O. - TOXICOLÓGICO
QYF 106 INTRODUCCION A LA QUIMICA Y FARMACIA 3	QYF 205 MATEMÁTICAS I 3	QYF 207 QUIMICA ANALITICA 4	QYF 305 OPERACIONES UNITARIAS 3	QYF 405 MICROBIOLOGIA 4	QYF 406 RISGO PATOLOGICO 3	QYF 603 SEMINARIO DE TESIS
	QYF 206 QUIMICA BIOTECNICA 1	QYF 306 BIOQUIMICA 4.5	QYF 307 INMUNOQUIMICA 3	QYF 505 SEGURIDAD INDUSTRIAL 3	QYF 509 NUTRICION 3	TITULO PROFESIONAL DE QUIMICO FARMACEUTICO
		QYF 407 SALUD PUBLICA 3 1º AÑO COMPLETO				
TOTAL HORAS SEMANA	24	24	24	24	24	24

Figura 1.

absorción, activo pasivo, la focalización de la absorción en algún segmento del intestino y la posible interacción de otros fármacos.

La segunda unidad —*Farmacocinética*—, que es la más extensa y considera todos los aspectos conceptuales referidos a la farmacocinética. Se analizan los diferentes modelos farmacocinéticos de compartimentalización y los métodos existentes para el ajuste de regímenes de dosificación. En la práctica, en esta unidad, se trata de privilegiar la comprensión, el análisis y la aplicación de estos modelos mediante la resolución de diferentes y variadas series de problemas. En esta unidad, mediante el uso de un "Sistema Farmacocinético in vitro" basado en el propuesto por Robert Guntow y colaboradores (State University of New York, Buffalo), los alumnos simulan las diferentes vías de administración de medicamentos y los diferentes modelos compartimentales, caracterizándolos a través de la determinación de sus diferentes parámetros farmacocinéticos.

En la tercera unidad, se abordan los contenidos referidos a *Biodisponibilidad de Medicamentos*. En ésta, se da énfasis a la evaluación de la disponibilidad de diferentes formas farmacéuticas tanto in vitro como in vivo y a los estudios y métodos para determinar la Bioequivalencia entre diferentes preparados comerciales y/o formas farmacéuticas. Para complementar esta unidad, se realizan experimentos en que se determina la Biodisponibilidad y la Bioequivalencia entre preparados comerciales de ácido acetilsalicílico, incluyéndose la participación de los propios alumnos.

La enseñanza teórico-práctica del curso es complementada, además, con la realización de seminarios bibliográficos individuales que los alumnos exponen oralmente ante el curso. Esto último estimula la participación, la discusión y el análisis crítico por parte de los alumnos del curso. Por otra parte, en cada unidad los alumnos resuelven guías de problemas que permiten el mejoramiento en la capacidad de análisis y de resolución de situaciones reales.

En conjunto, cada una de las actividades descritas tienen como objetivo la formación de profesionales capaces de resolver problemas relacionados con la Biofarmacia, tanto en el área clínica como en su aplicación al desarrollo de formas farmacéuticas.

El curso pretende incorporar en forma equilibrada cada uno de los temas que lo constituyen, de modo que su desarrollo permita al alumno obtener una visión integral del estado actual y la proyección de la Biofarmacia.

El cumplimiento de los objetivos para este curso (y los otros) se lograrán en la medida que se produzca una descongestión del plan de estudios. Por esta razón, en la actualidad el estudiante no cuenta con el tiempo suficiente para madurar a cabalidad los conceptos entregados. Esto conjuntamente con un cambio de actitud en el sistema enseñanza-aprendizaje garantizarán, en parte, el que el profesional formado sea realmente un experto en fármacos.

# ENSEÑANZA DE LA BIOFARMACIA Y LA FARMACOCINÉTICA EN LA UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN

*Teobaldo Aránguiz \**

En lo personal, son muchos los vínculos que me unen como docente en el desarrollo de esta área de la Ciencia Farmacéutica en mi Facultad y nuestro país, puesto que junto a mis colegas de la antigua Farmacia Galénica y Farmacia Industrial, nos tocó dar los primeros pasos en este campo.

Mi intervención se centrará en los siguientes aspectos:

1. Breve desarrollo histórico de la Biofarmacia en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Concepción.
2. La Biofarmacia en la malla curricular.
3. La organización programática y el desarrollo de los contenidos teórico-prácticos.
4. La Biofarmacia en la práctica Farmacéutica y en investigación.

Parecen lejanos los días cuando los estudios de Química y Farmacia se centraban fundamentalmente en la obtención de un medicamento que debía reunir una serie de exigentes requisitos de Farmacopea, sin tomar en cuenta su comportamiento en el organismo humano.

El comienzo y el desarrollo de la Biofarmacia y de la Farmacocinética, está estrechamente relacionado con la evolución de la enseñanza de Farmacia Clínica; estas dos asignaturas serían las destinadas a permitir el ingreso del Químico Farmacéutico y del medicamento a lugares que le habían sido vedados durante toda su vida anterior.

Se puede fijar el final de la década de los años sesenta como el inicio, en nuestra Facultad, de la enseñanza de los primeros contenidos de Biofarmacia en las asignaturas de Farmacia Galénica y Farmacia Industrial. El año 1973 marcó un hito importante en el avance de la enseñanza de esta disciplina, con la asistencia de 4 docentes de nuestra Facultad a un curso intensivo teórico-práctico, que dictó el distinguido profesor Leslie Z. Benet, a la fecha profesor asociado de Farmacia y Química Farmacéutica en la Universidad de California, San Francisco, California.

Debo mencionar aquí que este curso fue organizado por el mismo Departamento que hoy día nos invita.

\*Facultad de Farmacia. Universidad de Concepción (Chile).

Biofarmacia como asignatura formal es incorporada al plan de estudio de la carrera de Química y Farmacia en la Universidad de Concepción en el año 1987.

En su compromiso curricular está orientada y soporta el perfil profesional que nuestra Facultad ha definido para el Químico Farmacéutico, cuyo objetivo en su parte medular expresa: "Formar un profesional de la Salud, poseedor de un profundo conocimiento del fármaco, conocedor del tóxico y el alimento, en relación a los problemas de Salud".

La malla curricular ubica la asignatura de Biofarmacia a nivel del noveno semestre de la carrera de Química y Farmacia.

Si concebimos el origen galénico de la Biofarmacia y aceptamos que esta ciencia nace como una imperiosa necesidad de conectar el medicamento con la Clínica, parece lógico pensar que cuando el estudiante posea un sólido conocimiento de la Forma Farmacéutica estará en condiciones de asimilar e integrar lo que algunos autores han llamado el conocimiento Biogalénico.

Académicamente puede resultar atractivo e interesante de ensayar, el entregar el contenido Biofarmacéutico, tempranamente, a continuación de cada Forma Farmacéutica tratada, pero mi opinión muy personal es que cuando nace una nueva ciencia y ésta abandona a la ciencia madre, ella necesita ser tratada en su contexto y estructurada de tal modo que no quede ninguna duda de su identidad y de sus objetivos.

De este modo, la Biofarmacia cumplirá con su misión de puente de plata entre el medicamento y su accionar en el área clínica.

En la malla curricular se puede constatar que en el noveno semestre se dictan en forma paralela la asignatura de Biofarmacia y de Farmacia Clínica II, y es aquí donde el estudiante encuentra la primera instancia para la aplicación del conocimiento biofarmacéutico y farmacocinético y simultáneamente también usa algunas situaciones clínicas de este ramo, en las actividades de la Biofarmacia especialmente en el desarrollo de los pasos prácticos.

El desarrollo de la docencia comprende la realización de Clases Teóricas, Laboratorios, Pasos Prácticos, Seminarios y Mesas Redondas.

Las clases teóricas contemplan un capítulo inicial de formas farmacéuticas sólidas, substrato básico histórico del desarrollo de la Biofarmacia y la Farmacocinética. Luego se continúa con contenidos de Biofarmacia y, finalmente, se termina con Farmacocinética.

Los Laboratorios o Clases Prácticas centran su actividad en la elaboración de preparados farmacéuticos sólidos, orientados a cumplir objetivos biofarmacéuticos, y es así como se realiza experimentalmente la comprobación de la influencia de algunas propiedades granulométricas y de excipientes sobre la disponibilidad de los principios activos.

Las actividades de Seminarios y de Mesas Redondas son espacios de discusión, análisis y de reflexión. Para comprender a esta asignatura tan singular como, por ejemplo: Que existen tantas definiciones de Biofarmacia... como científicos destacados; Que el fármaco posee varios volúmenes de



distribución en el cuerpo y que basta el prefijo aparente para que este volumen sea largamente mayor o menor que el volumen corporal. Que las áreas se miden en gramos, minutos y mililitros. Que existen ecuaciones que funcionan bien en un sólo sentido.

El objetivo de los pasos prácticos es capacitar al estudiante en la resolución de problemas que involucran fundamentalmente cálculos de parámetros farmacocinéticos basados en modelos compartimentales y una parte introductoria a situaciones de farmacocinética clínica.

Los pasos prácticos se inician con sesiones de informática, con el manejo de programas computacionales que son muy "amigables", ya que bastan dos sesiones para que alumnos que no poseen ningún conocimiento previo de computación, queden capacitados para la resolución de los problemas y situaciones clínicas planteadas.

Los alumnos que han sido incentivados en esta área tienen la oportunidad en el siguiente semestre de tomar el ramo electivo de preespecialización "Introducción a la Farmacocinética Clínica".

Esta asignatura es dictada por dos docentes de la Sección de Tecnología Farmacéutica y un docente médico Farmacólogo Clínico, profesor del Departamento de Ciencias Fisiológicas.

El quehacer de esta asignatura se centra en la aplicación de la farmacocinética básica aprendida, a situaciones clínicas, con especial énfasis en la farmacocinética alterada.

Finalmente me voy a referir al último punto propuesto: aplicación práctica de la Biofarmacia y desarrollo de la investigación.

El plan de estudio del estudiante de Farmacia contempla prácticas que lo conectan tempranamente con su futuro ejercicio profesional y a través de ellas se genera parte del proceso de retroalimentación del currículum, especialmente en lo referente a asignaturas profesionales.

En el breve tiempo de que dispongo intentaré reseñar algunas de las numerosas situaciones en las cuales el estudiante y profesional Farmacéutico hace uso del conocimiento de la Biofarmacia y de asignaturas afines.

A nivel de su práctica en Farmacia Privada el estudiante al enfrentar la realidad del ejercicio profesional se sentirá respaldado cuando tenga que decidir o aconsejar, por ejemplo, sobre el fraccionamiento de un preparado farmacéutico. Especialmente cuando se trata de preparados de liberación modificada, en el cual su fraccionamiento puede implicar destruir un diseño de entrega de medicamento y con ello alterar profundamente su biodisponibilidad.

Cuando al dispensar un medicamento enfatiza y es riguroso en las instrucciones sobre los regímenes de dosaje: la dosis, la frecuencia de administración, antes o después de comida... lo está haciendo con una solvencia sustentada en el amplio conocimiento que posee del medicamento.

A diario deberá resolver problemas de bioequivalencia cuando deba

asesorar al médico o aconsejar a un paciente sobre el reemplazo de un preparado por otro.

El estudiante en su práctica de Farmacia Asistencial también se verá enfrentado a las situaciones recién planteadas; pero ahora interactuando en forma más estrecha y directa con otros profesionales del área de la salud, especialmente médicos y enfermeras.

En nuestra realidad hospitalaria es común, por ejemplo, el fraccionamiento y administración a pacientes de numerosas drogas en papelillos, ya sea a partir de drogas puras o de otras formas de dosaje. Sin lugar a dudas aquí existe un amplio campo de aplicación del conocimiento biofarmacéutico.

El médico oftalmólogo reclama que el mercado farmacéutico no le ofrece en la forma de colirio, toda la gama de antibióticos que él necesita y si existe el colirio, no existe la potencia que el caso requiere. Muchas de estas situaciones han sido resueltas por el estudiante en su práctica, en un trabajo conjunto entre el Centro Asistencial y la Universidad.

Baste con citar estos ejemplos para comprobar la aplicabilidad del conocimiento biofarmacéutico y tomar conciencia que debemos adecuarlo a nuestra realidad presente y la que es posible prever a futuro.

En varios hospitales de nuestro país es ya una realidad la implantación del sistema de dosis única; muchos de nuestros estudiantes en práctica han sido los que han colaborado estrechamente junto al Colega de Farmacia Asistencial, para poner en marcha este valioso sistema.

Largo sería hablar de las bondades de este sistema, ésta no es la ocasión, pero sí lo es para decir que ya son numerosos los Directores de Hospitales, médicos y enfermeras que han "descubierto" lo que puede hacer un QQFF con un sólido conocimiento en Biofarmacia, Farmacia Clínica y Farmacología.

En el Hospital Higuera de Talcahuano donde el estudiante de Farmacia realiza su paso por Farmacia Clínica, además de interactuar con médicos y enfermeras lo hace, también, con estudiantes de medicina, y es a este nivel donde los futuros profesionales del área de la salud ya comienzan a tomar conciencia de que existe un profesional, que no lo va a invadir en su quehacer profesional, sino que por el contrario, sus esfuerzos se van a potenciar en beneficio mutuo y el gran vencedor, sin lugar a dudas, será el organismo humano.

El desarrollo histórico y las diferentes etapas que se han cumplido en la evolución del conocimiento biofarmacéutico y farmacocinético, han marcado una especial preferencia por los preparados farmacéuticos sólidos orales y principalmente comprimidos.

Me resulta imposible de resumir, ni siquiera una parte, de todo el rol que ha jugado la industria Farmacéutica, a través de sus departamentos de desarrollo y de producción, en el devenir de la Biofarmacia.

Pero aprovecho esta instancia para relacionar un hecho que ahora nos

parece simple y ya rutinario que resume en parte el enorme interés demostrado en el desarrollo de la Biofarmacia.

Es el aparato de velocidad de disolución. Alguien ya lo ha expresado en su debida oportunidad: "es difícil encontrar en estos tiempos un tema que haya despertado tanto entusiasmo e interés y tal cúmulo de publicaciones..." y yo agregó que bien se podría hablar de Biofarmacia antes y después del aparato de disolución.

Unas breves palabras para decir que parte de la investigación que realizamos en esta área ha estado influenciada por la situación geopolítica de nuestra región. Es así como existe una línea de investigación para dar un mayor valor agregado a materias primas de la industria de la celulosa que se exportan en grandes volúmenes como lo es la pulpa de celulosa.

Sabemos de la gran cantidad de derivados de la celulosa que poseen aplicación en la industria farmacéutica, cosmética, de alimentos y otras industrias.

Concretamente en esta línea hemos logrado obtener celulosa microcristalina grado farmacopea y la hemos aplicado con éxito a la obtención de preparados farmacéuticos sólidos y en sistemas dispersos; ahora nos queda realizar los estudios biofarmacéuticos y aplicarla en cosmética y en el alimento.

También se han realizado trabajos en el ámbito de la Farmacocinética Clínica. Ajuste de regímenes de dosaje mediante monitoreo.

En la actualidad se estudia la factibilidad de usar la cromatografía en capa de alta resolución en la determinación de niveles plasmáticos de fármacos, la cual ofrece numerosas ventajas en la relación a las cromatografías líquidas y gaseosa.

Termino expresando como profesor de Tecnología Farmacéutica y de Biofarmacia que el Medicamento, Forma Farmacéutica, Preparado Farmacéutico o Sistema de Entrega de Medicamento o cualesquier otro nombre que aconseje el desarrollo científico tecnológico futuro será siempre la razón de existir de nuestra Profesión y su destino se encuentra cada vez más estrechamente vinculado al substrato en el cual actúa: El organismo humano.

Todo esto nos hace pensar que mientras más definido, interrelacionado y mejor proyectado esté el conocimiento Biofarmacéutico, sin tratar de abarcar innecesariamente en el pregrado todo el amplio conocimiento Biofarmacéutico y Farmacocinético, obtendremos profesionales calificados y con una predisposición amplia para ubicar el medicamento y por ende nuestra profesión, en el espacio histórico que la sociedad requiere.

# LA BIOFARMACIA Y LA FARMACOCINÉTICA DENTRO DEL CONTEXTO DE INVESTIGACIÓN Y EDUCACIÓN EN LA PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

*Regina Pezoa \**

Dado que la Pontificia Universidad Católica es el último centro de educación superior que se ha incorporado a la tarea de formar Químico-Farmacéuticos, he estimado conveniente plantear el marco filosófico general, en relación con la investigación y la docencia, en nuestra Universidad.

Gran parte de lo que voy a comentarles en mi intervención representan declaraciones de intención más que una realidad docente concreta, puesto que nuestra Facultad aún no ha entregado a la sociedad profesionales Químico-Farmacéuticos.

Resulta digna de destacar la visión de Ortega y Gasset en el sentido de que la preparación técnica de los profesionales es insuficiente si pretendemos que ellos influyan vitalmente en la sociedad donde se desenvolverán y según la altura de los tiempos. Cito: "por eso es ineludible crear de nuevo en la Universidad la enseñanza de la cultura o sistema de ideas vivas que el tiempo posee. Esa es la tarea universitaria radical. Eso tiene que ser antes y más que ninguna otra cosa la Universidad".

He querido recordar a Ortega y Gasset por la claridad de su planteamiento más que, en este caso, por su originalidad.

La Universidad Católica en su declaración de principios señala, "la Universidad aspira a lograr una educación sólida arraigada en la ciencia, el arte y la moral, penetrada por el espíritu que anima a esta casa de estudios, por el amor a la cultura y por el *servicio a los hombres*, en quienes se sirve Dios". Desea por lo tanto, que todos los que estudien en ella no resulten sólo científica y técnicamente capacitados sino que estén, también, abiertos a las distintas dimensiones de lo humano, conscientes de su *responsabilidad personal y social* e impregnados de espíritu cristiano. En otras palabras desea crear un ambiente social en que surjan preguntas sistemáticas por el ser de las cosas como la relación entre los hombres, el sentido de la naturaleza, la relación con Dios.

\*Departamento de Farmacia, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Son esas preguntas las que constituyen el terreno explícito de la acción universitaria. Y es en virtud de esa condición que la Universidad es una institución educadora.

## INVESTIGACIÓN

La tarea de las ciencias es buscar y hallar la verdad. Una verdad que esté rigurosamente justificada, pero que sea, también, relevante e importante para la vida de los hombres en nuestra sociedad. El hombre ha desarrollado las ciencias hasta tal punto que hay numerosas disciplinas que han alcanzado un grado de madurez que hace algunos años no nos habríamos siquiera atrevido a imaginar.

Las Universidades se han dado una organización institucional, agrupada en Facultades, según el principio de especificidad disciplinaria, y esa forma de trabajar ofrece —sin duda— innumerables ventajas. Pero en este momento, y haciéndome eco de las opiniones vertidas en el seno de nuestra comunidad académica, a mi juicio, estamos llamados a un gran esfuerzo de conexión de las diversas disciplinas. Los grandes problemas que afrontan las ciencias ya no se dejan reducir a disciplinas, brotan de la misma realidad, dentro de un universo cultural y son por su propia naturaleza *interdisciplinarios* o *transdisciplinarios*.

En efecto, el mundo entero asiste a una revisión profunda del sentido de las ciencias, y de sus relaciones recíprocas. Cada época de la historia de la cultura asiste al auge de nuevos paradigmas explicativos, de nuevas disciplinas reguladoras, que acaban determinando la imagen del mundo y ejerciendo la más profunda influencia hasta sobre el pensamiento de los hombres más alejados de la teoría y la práctica científica.

Hoy estamos viviendo un tiempo de excepcional riqueza en esta perspectiva. Por ejemplo, la combinación de la física cuántica, la teoría de la relatividad y la astrofísica, ha hecho estallar nuestras ideas sobre el cosmos y sobre su historia y evolución. El desarrollo de la lingüística, la informática y la neurobiología está teniendo un impacto profundo sobre la teoría del conocimiento, el lenguaje y las ciencias sociales. Los ejemplos son muchos para indicarnos que probablemente no haya habido otra época en la que el pensamiento científico haya sido tan fecundo en avances fundamentales que cuestionan aspectos cruciales de la existencia humana, y que nunca se había dado el caso de que esa actividad desbordara, como hoy lo hace, las posibilidades de un solo hombre de dar cuenta de ella, y resulte exigible el esfuerzo colectivo e interdisciplinario de la Universidad.

A mi modesto entender tiene una importancia fundamental para la Universidad el que se profundice la combinación de la actividad en ciencias básicas y de disciplinas profesionales. Medicina y Farmacia con Biología, Ingeniería con Física y Matemáticas. Esta combinación debería producir los

resultados más originales y creativos. Problemas sociales, culturales y médicos complejos, como el alcoholismo y la drogadicción demandan con urgencia los esfuerzos de *equipos humanos interdisciplinarios*.

## LA DOCENCIA

La docencia de pregrado es, básicamente, formativa. Nuestra comunidad está pensando que se necesitan *pregrados más sencillos, con menos materias y más reflexión*, complementados con la introducción decidida de la educación continuada.

En esa perspectiva, junto a la prioridad de los cursos de materias científicas y profesionales básicas, en nuestra Universidad se insiste en la importancia de los *cursos de formación general* los que deberían proporcionar a los estudiantes una apertura hacia zonas de la realidad más amplias.

Una reflexión sobre el pregrado sería muy incompleta si no incluyera a los estudiantes de la Universidad, que deberían ser los verdaderos protagonistas de la formación que impartimos los académicos. En este sentido cito textualmente las palabras de nuestro Rector (en su discurso programático 1990-1995). "Tenemos la obligación, no sólo de asegurar sus oportunidades de formación intelectual, sino de apoyar su desarrollo, su maduración, el despliegue de sus personalidades, también en el aspecto afectivo y en la práctica cívica de sus organizaciones estudiantiles. Serán colaboradores efectivos de una sociedad democrática, los que hayan encontrado, desde el primer momento en que quisieron ejercer sus derechos, la comprensión y el apoyo de aquéllos a quienes espontáneamente se vuelven, sus maestros. Así como el estudio debe ser una escuela de la vocación intelectual, la organización estudiantil debe ser una escuela de vocación cívica".

Queramos o no, el universitario está llamado a ejercer en su vida, alguna forma de liderazgo para la cual los docentes debemos apoyar, estimular y crear instancias que permitan el desarrollo de esta capacidad en nuestros estudiantes.

Ahora que ya tenemos claramente establecido el marco referencial global en los aspectos de docencia e investigación en nuestra Universidad, estamos en condiciones de entrar en el análisis de las actividades de docencia e investigación en las disciplinas que hoy nos preocupan la Biofarmacia y la *Farmacocinética*.

Aún con el temor de parecer reiterativa quiero señalar que el término de Biofarmacia, acuñado por Gerhard Levy al comienzo de la época del 60, podría definirse como una disciplina de las Ciencias Farmacéuticas que estudia la influencia de factores físicos y fisicoquímicos de los fármacos y de las formas farmacéuticas en los efectos terapéuticos que producen al ser administrados al organismo.

Como ya se ha señalado, la Biofarmacia es una disciplina que se nutre mucho de los métodos farmacocinéticos y en ese sentido son disciplinas en las cuales existe una gran interacción, con *zonas fronterizas* difíciles de separar. Por este motivo algunos académicos postulan su enseñanza conjunta en una sola asignatura.

En el momento en que se formuló la malla curricular para el Químico-Farmacéutico en nuestra Universidad, teniendo presente la *idea integracionista de las disciplinas* y la idea de *pregrados más sencillos con menos asignaturas y más reflexión*, adoptamos la decisión de enseñar la Biofarmacia y la Farmacocinética insertas dentro de otras asignaturas del ciclo profesional.

La decisión se adoptó después de analizar numerosos documentos emanados de diferentes instancias de nivel superior del área de las ciencias farmacéuticas, entre los cuales quiero destacar el discurso del ilustre profesor Dr. Claudio Faulí Trillo, pronunciado con ocasión de su incorporación a la Real Academia de Farmacia de España, el 22 de junio de 1989, quien señalaba:

“¿Qué es Farmacia? La Farmacia es la ciencia que trata de los medicamentos y en todo plan de estudios las enseñanzas deben estar encuadradas de manera que posibiliten la *concepción integral del medicamento*, pues ello es Farmacia”. Y más adelante continuaba: “La presupuesta unidad de actuación dentro de los moldes clásicos de la Farmacia Galénica se ha roto y se ha visto interferida por la complicidad de una serie de factores decisivos que se habrán de tener muy presentes en el momento de la *preparación de una especialidad farmacéutica* y en este orden de cosas la Farmacia Galénica o la Tecnología Farmacéutica ha de ser la coronación de todos los conocimientos adquiridos por el alumno en las distintas asignaturas estudiadas en la Facultad, sea cual sea la denominación que corresponde a esta materia”. Finalmente termina diciendo: “En la actualidad la Farmacia Galénica encuentra un extraordinario campo de aplicación en la Tecnología y la Biofarmacia”. Y creo que todos tenemos claro que esta última disciplina se nutre de la Farmacocinética. Y nuevamente dice: “Ahora tan sólo nos resta ver las delimitaciones de estas tres docencias, sus campos de aplicación y su concatenación y no su juxtaposición, pues sostenemos que hoy es imposible hablar de Farmacia sin nombrar conjuntamente a estas tres docencias, conjuntamente, que muy bien, según nuestro criterio, podrían denominarse Tecnología Farmacéutica I, II y III”.

De estas palabras nos parece muy interesante destacar dos conceptos:

1. El de que la Tecnología Farmacéutica debiera ser una de las ramas de coronación de los estudios de Farmacia.
2. Que en el plan de estudios debieran estar perfectamente ordenadas las materias de modo que posibiliten la *concepción integral del medicamento*.

En otras palabras, la conclusión que inferimos de estas reflexiones es que, independientemente de que se dicten en una asignatura separada o no, *los conocimientos básicos* de las disciplinas de *Biofarmacia y Farmacocinética* debie-



ran entregarse a los estudiantes antes de los conocimientos de diseño y producción de las formas farmacéuticas. O dicho de otra forma, antes de enseñar a fabricar una forma farmacéutica, el estudiante debería tener muy claro cuáles son los atributos que ésta debe poseer y qué herramientas y métodos tiene a su alcance para cuantificar esos atributos. Sólo de esta forma podría entronizar en su mente la idea de *concepción integral del medicamento*.

Por ejemplo, si a un estudiante se le enseña a fabricar comprimidos, habiéndole entregado previamente lo básico de las disciplinas de Biofarmacia y Farmacocinética, tendrá claro que, además, de los atributos de dosificación y estabilidad, éstos deberán poseer ciertas características biofarmacéuticas —como un determinado perfil de disolución del principio activo— que posibiliten una adecuada biodisponibilidad y eficacia clínica.

Aún más, esto hace posible que las actividades prácticas que realicen los estudiantes se puedan llevar a cabo de una forma más próxima a la realidad. Es decir, el estudiante podrá fabricar sus comprimidos analizando primero las materias primas, realizando los controles de proceso como peso, dureza y friabilidad para, finalmente, hacer el control del producto terminado, de acuerdo a normas oficiales de Farmacopeas, que en muchos casos incluyen los estudios de disolución.

Si el producto final no cumple con las especificaciones, esta situación deberá ser analizada y discutida por el estudiante para poder adoptar una decisión al respecto (por ejemplo, reprocesar la partida).

Paralelamente con lo anterior, hay que señalar que tanto la Biofarmacia como la Farmacocinética son importantes para el ámbito del ejercicio clínico pues posibilitan realizar un manejo más seguro y eficaz de los medicamentos, es decir, permiten un uso racional de ellos. Por ejemplo, permiten conocer si un medicamento deberá ser ingerido en ayunas o con las comidas, la influencia de ciertas patologías en la absorción de los medicamentos, cómo influye la edad en la biodisponibilidad de los medicamentos, etc.

Hechos estos alcances, analizaremos entonces a qué nivel de la malla curricular se entregarán estas disciplinas.

En el séptimo semestre de la carrera los estudiantes cursan la asignatura de *Tecnología Farmacéutica I* en la que se imparten, en primer término, los módulos de Farmacocinética y Biofarmacia. Los objetivos que se han planteado para estos módulos son:

1. Analizar los procesos de Absorción, Distribución, Metabolización y Excreción de los medicamentos, en términos cuantitativos tratando de establecer parámetros que den cuenta de los procesos.
2. Examinar el comportamiento de los medicamentos contenidos en diferentes formas farmacéuticas administradas por distintas vías al organismo.
3. Identificar los factores que influyen en la respuesta terapéutica de los medicamentos.



- 3.1. Factores dependientes de la forma farmacéutica:
  - Características físicas y fisicoquímicas del fármaco y los excipientes.
  - Procesos de manufactura.
  - Condiciones de almacenamiento.
- 3.2. Factores Fisiológicos:
  - Edad y sexo.
  - Patologías: Enfermedades Hepática, Renal, Cardiovascular, etc.
- 3.3. Condiciones del estado de vida:
  - Hábitos alimenticios (bebedores excesivos).
  - Hábito de fumar.
4. Analizar los procedimientos para evidenciar las características de liberación de los principios activos desde las formas farmacéuticas.
  - Conocer y emplear los equipos de disolución para formas farmacéuticas sólidas.
  - Conocer y aplicar criterios de farmacopeas en relación con los requisitos de disolución de los principios activos a partir de las formas farmacéuticas.
5. Analizar la problemática de la Biodisponibilidad y la Bioequivalencia de los medicamentos, incluyendo los métodos de evaluación y el diseño de protocolos experimentales para su estudio.
6. Familiarizar al estudiante con las formas farmacéuticas modernas, como los preparados de liberación modificada (liberación rápida o liberación controlada) y los sistemas terapéuticos modernos.
7. Efectuar experiencias prácticas que permitan evidenciar:
  - Algunos fenómenos que modifican la disolución de los principios activos contenidos en las formas farmacéuticas (Ej. empleo de lubricantes hidrofóbicos, formación de coprecipitados y complejos, etc.).
  - Algunos fenómenos que interfieren en el proceso de absorción de los principios activos (Ej. pH, fenómeno de complejación y otros).

Algunos de los objetivos propuestos se logran plenamente a este nivel, pero otros se van alcanzando dentro de los programas de Tecnología Farmacéutica II y III y otras asignaturas del área clínica.

En los últimos módulos de Tecnología Farmacéutica I, se introduce al estudiante en el diseño, fabricación y control de formas farmacéuticas, haciendo especial énfasis en las características biofarmacéuticas que, en cada caso, pueden condicionar la biodisponibilidad y la eficacia del producto.

En el octavo semestre, en la asignatura de Tecnología Farmacéutica II, se continúa con el análisis sistemático de las formas farmacéuticas, pero siempre desde una perspectiva biofarmacéutica.

Paralelamente, los estudiantes están cursando las asignaturas de Farmacología General y Farmacología de Sistemas, para cursar la asignatura de Farmacología Clínica, en el noveno semestre. En ella se entregan en profundidad los conocimientos referentes a la influencia de distintas patologías en

la Farmacocinética de los medicamentos, por ejemplo Farmacocinética de los medicamentos en la enfermedad renal, Farmacocinética en la enfermedad hepática. Además Farmacocinética en el niño y el anciano y Cronofarmacocinética.

La asignatura de Farmacología Clínica se imparte paralelamente con la asignatura de Farmacia Clínica I, en ella se analizan los Servicios de Farmacocinética Clínica Intrahospitalaria, su organización y función. También se tiene contemplado el desarrollo de talleres de Farmacocinética Clínica, empleando software computacionales para que cada estudiante pueda practicar en la resolución de un problema farmacocinético concreto, guiado por su profesor.

Luego viene la asignatura de Farmacia Clínica II, la que se desarrollará enteramente dentro del Hospital Clínico de nuestra Universidad. Se tiene contemplado que los estudiantes vayan a los Servicios de Pediatría y de Medicina Interna. La idea, en este nivel es integrar la Farmacia del Hospital con la Clínica y lograr que el estudiante participe en la decisión de la terapia y realice su seguimiento, siendo capaces de sugerir ajustes de dosificación, en caso de ser necesario. Para ello, los docentes de Farmacia Clínica y de la Farmacia del Hospital realizarán, en conjunto con los estudiantes, la interpretación farmacocinética de los resultados de análisis de concentraciones plasmáticas de medicamentos de alto riesgo, como antiepilépticos, hipoglucemiantes, aminoglicósidos, etc.

Para aquellos estudiantes que opten por el ciclo de profundización en el área clínica, se tiene contemplada en la malla curricular una asignatura de Farmacocinética Clínica, en la que se analizarán casos clínicos concretos y trabajos de investigación en el área.

Así concebida la docencia, creemos que se logra el objetivo de concepción integral del medicamento en los estudiantes. Sin embargo, esta posición, deberá ser revisada, evaluada y quizás modificada cuando tengamos la retroalimentación basada en las vivencias y resultados que logren nuestros egresados durante el ejercicio de la profesión.

III  
NUEVAS FORMAS  
DE ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS  
AL ORGANISMO

# BIOAVAILABILITY/BIOEQUIVALENCE OF MODIFIED RELEASE DRUG DELIVERY SYSTEMS: WHICH PHARMACOKINETIC PARAMETERS TO DETERMINE, SINGLE OR MULTIPLE DOSE STUDIES, PRETESTS, CONDITIONS AND OTHER ASPECTS

*W.A. Ritschel\**

## I. INTRODUCTION

In development and evaluation of MRDDS we ask two questions:

1. How "good" is the system?
2. What is its bioavailability/bioequivalence?

Regarding question number 1., this comprises an entire catalogue of aspects. Hence, let us try to describe what is meant by "how good"?

- No Dose Dumping
- Continuous Release
- Continuous Absorbability
- Achieving Target Concentration
- Long Dosing Interval,  $\tau$
- Fewer and Lesser Fluctuations Between Peak and Trough at Steady State (SS) per Day
- Safety if MRDDS is Accidentally Damaged

Regarding question 2., "What is bioavailability or bioequivalence?", we need to consider in particular 4 aspects:

- Extent of Absorption
- Rate of Absorption
- Is 100% Bioavailability Feasible?
- How to Deal With Prodrugs?

\*University of Cincinnati Medical Center, Cincinnati, Ohio, USA.

2. GENERAL ASPECTS OF BLOOD CONCENTRATION-TIME CURVES

Answer to the questions raised in the previous section can be obtained through:

- Single Dose Studies
- Multiple Dose Studies

There are pros and cons for each type as listed in Table 1.

TABLE 1

**Pros and Cons for single dose or multiple dosing bioavailability studies**

	Single Dose	Multiple Dosing
Advantages	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Shorter Duration of study</li> <li>2. Subject exposed to one dose only of standard and test product</li> <li>3. Conditions such as, fasting, nonfasting, type and amount of food, type and amount of liquid easily maintained</li> <li>4. Compliance easily monitored</li> <li>5. Least body burden to human subject</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Higher blood concentrations</li> <li>2. No need to follow up blood level for <math>3 \times t_{1/2}</math>, only for dosing interval at SS</li> <li>3. Dose or time dependency considered</li> <li>4. Enzyme induction or inhibition considered</li> <li>5. Usually blood levels in therapeutic range</li> </ol>
Disadvantages	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Lower blood concentration, higher CV</li> <li>2. Sensitivity of assay may not permit long enough sampling time</li> <li>3. Washout period between test and standard <math>7</math> to <math>10 \times t_{1/2}</math></li> <li>4. Usually non-therapeutic blood levels</li> <li>5. Enzyme induction or inhibition not considered</li> <li>6. Dose or time dependency not considered.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Longer duration of study</li> <li>2. Higher drug body burden for subjects</li> <li>3. Difficult to control influence of food and liquid intake</li> <li>4. Difficult to monitor compliance</li> <li>5. Special care required to verify SS</li> <li>6. Influence of circadian rhythm.</li> </ol>

2.1. *General Study Design*

Whenever possible, a crossover, randomized design should be used, unless the terminal half-life is so long (f.i. thyroxine with a  $t_{1/2}$  of up to 170 hours requires 50 to 70 days (1.5 to 2.2 months) washout period) that a parallel design is more relevant (1). Ideally, a 3-way crossover is indicated for *absolute* bioavailability:

- I.V.
- P.O. Solution

— P.O. MRDDS (Modified Release Drug Delivery System)

or:

— I.V.

— P.O. "Normal Dosage Form"

For bioequivalence alone, only comparison of MRDDS with the standard is required.

## 2.2. *Compartmental versus Noncompartmental Analysis*

Compartmental analysis is by curve-fitting of the entire drug bioavailability data from the coefficients and constants. Selection of the model requires several assumptions, primarily that the absorption is a "uniform" process, usually of first-order. Also, in curve-fitting weighting is used which may give more weight to lower concentrations were in reality the lower concentrations are those with higher variability and less accuracy.

In noncompartmental analysis neither selection of a model or assumption of homogeneous absorption by a certain mathematical function is required. The total  $AUC(0 \rightarrow \infty)$  is determined in a two-step procedure, namely for the time from drug administration  $t(0)$  to the last blood sample taken,  $t(x)$ , by the trapezoidal rule,  $AUC(0 \rightarrow t(x))$ , whereby the trapezoidal rule usually is linear throughout, or uses  $\log C$  for the decaying part of the curve, or  $\log C$  throughout, and for the remaining or rest area,  $AUC(t(x) \rightarrow \infty)$ , which simply is the last determined concentration,  $C(x)$ , divided into the terminal rate constant,  $\lambda_z$ . However, instead of the actual  $C(x)$  one should use the estimated,  $C(x)_{\text{estim}}$ , obtained from regression analysis at  $t(x)$ . The total AUC is then:

$$AUC(0 \rightarrow \infty) = AUC(0 \rightarrow t(x)) + AUC(t(x) \rightarrow \infty) \quad \text{Eq. 1}$$

$C_{\text{max}}$  is simply the highest recorded concentration (peak) listed with  $t_{\text{max}}$  being the corresponding time. In case of a plateau  $t_{\text{max}}$  is the first time reaching the plateau.

Noncompartmental analysis is a robust procedure, i.e. insensitive to small changes. The evaluation of AUC, clearance, CL, and volume of distribution,  $V_z$ , is based on the entire AUC where an outlier causes less significant deviation than it may in curve fitting. Most of bioequivalence studies are based on model independent procedures.

## 3. SINGLE DOSE EVALUATION

### 3.1. *How to Obtain Optimal Concentration-Time Profiles?*

One needs to have an analytical method for detection of drug concentration in plasma, serum or whole blood available with established reproducibility.

lity over a wide concentration range with appropriate sensitivity and limit of assay.

It is suggested to carryout a *pilot study* in three subjects for the purpose of:

- Optimization of Sampling Time
- Optimization of Sampling Duration.

### 3.1.1. Sampling Time Optimization (2)

A pilot study in 3 subjects should be carried out for *each* dosage form or route of administration tested. For I.V. administration it is in particular to detect a possible distribution phase ( $\alpha$ -phase) which may influence AUC. In case of E.V. optimization is to particular obtain useful information on lag time,  $t_{lag}$ , rate of absorption,  $k_a$ , and peak,  $C_{max}$  and  $t_{max}$ .

From the data of the 3 pilot concentration time curves the following procedure is recommended as shown in figure 1.

### 3.1.2. Sampling Duration Optimization

Using the mean curve of the pilot study one should space out a minimum of 3 to 4 blood samples by one of the following methods. In any case, the sampling should cover about  $3xt_{1/2}$  of the terminal phase as shown in figure 2.

## SAMPLING TIME OPTIMIZATION

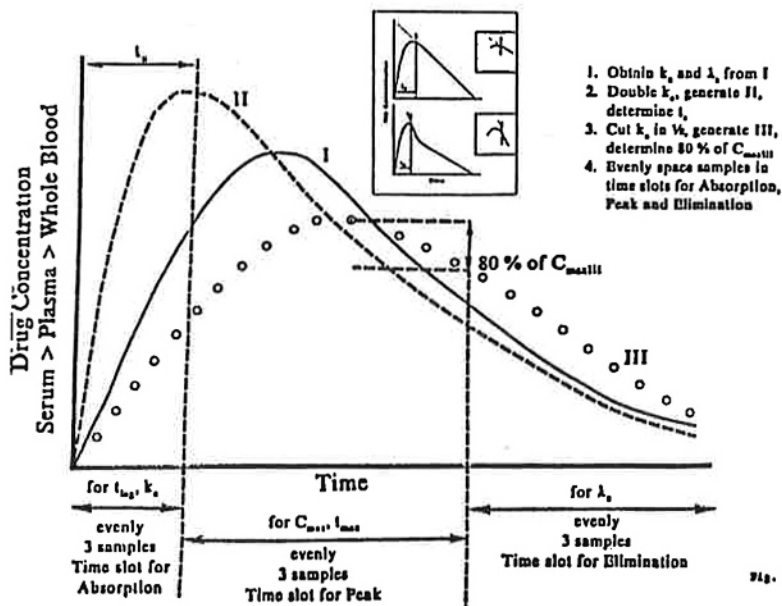


Fig. 1

Figure 1: Schematic presentation of optimizing blood sampling times from a pilot study.

## SAMPLING DURATION OPTIMIZATION

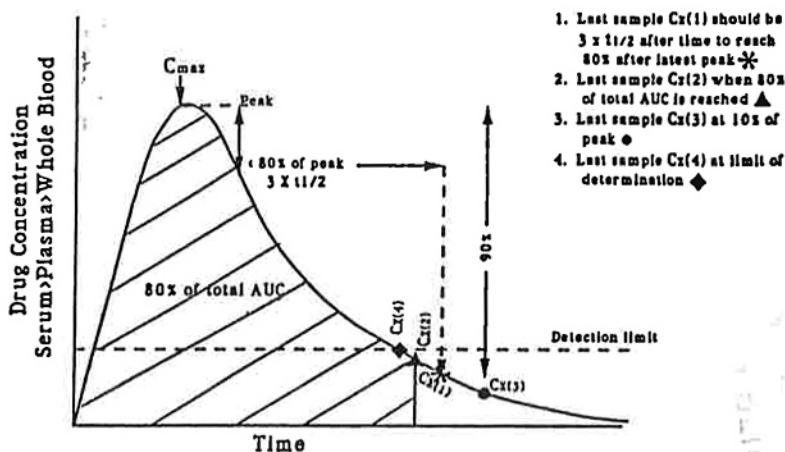


Fig. 2

Figure 2: Schematic presentation of optimizing duration of sample collection from a pilot study.

### 3.2. Which Parameters Are Useful in Single Dose Evaluation of Bioavailability/Bioequivalence

#### 3.2.1. When is it Required or Useful to Also Have I.V. Curves Available?

In case one wants to determine the extent of first-pass effect, FPE, the drug must be given I.V. One can estimate the fraction of drug systemically available in presence of FPE, namely  $f_{FPE}$  by Eq. 2:

$$f_{FPE} = 1 - \frac{D_{i.v.}}{LBF * AUC(0 \rightarrow \infty)_{i.v.}} \quad \text{Eq. 2}$$

where LBF is the liver blood flow rate, assumed to be 90,000 ml/h.

To differentiate FPE from incomplete absorption, one can use the Harris-Riegelman method (3) as shown in table 2 (4).

In case a flip-flop model (reverse of input and output phases) the only way to identify the real elimination slope is *via* I.V. administration (5).

Finally, to absolutely estimate the amount of *active moiety* from a prodrug is by I.V. administration of the prodrug.

#### 3.2.2. Plateau Time, PT or $t_{max}$ 75% $C_{max}$

Originally, 80% of  $C_{max}$  was suggested (6), and later changed to 75% (7). Alternatively, one may use any clinically acceptable deviation from  $C_{max}$ .



TABLE 2  
**Differentiation between incomplete absorption and first-pass effect**

Complete Absorption and no First-Pass Effect	
$R_p \equiv$	$R_m \approx 1$
Complete Absorption and First-Pass Effect	
$R_p < 1$	$R_m \approx 1$
Incomplete Absorption and no First-Pass Effect	
$R_p =$	$R_m < 1$
Incomplete Absorption and First-Pass Effect	
$R_p <$	$R_m < 1$
$R_p = \frac{AUC_{P.O.p.}^{0 \rightarrow \infty} \cdot D_{I.V.p.}}{AUC_{I.V.p.}^{0 \rightarrow \infty} \cdot D_{P.O.p.}}$	$R_p = \frac{AUC_{P.O.m.}^{0 \rightarrow \infty} \cdot D_{I.V.p.}}{AUC_{I.V.m.}^{0 \rightarrow \infty} \cdot D_{P.O.p.}}$
Unchanged Drug: p	Metabolite(s): m

### 3.2.3. Half-Value Duration, HVD

In case of 50% of deviation from the maximum, the plateau time corresponds to the half-value duration, suggested by Meier *et al.* (8). The time during which the plasma concentration is at least half of the effective maximum concentration was considered as pharmacokinetic correlate to the "width" of the efficacy range.

### 3.2.4. Strength of Retardation, $R_{HVD}$

Meier *et al.* (8) suggested that the doses of the conventional and the controlled - release formulation have to be chosen such that the maximum concentrations do not differ by more than 20%.

Using the ratio of the HVD between MRDDS and a conventional dosage form:

$$R_{HVD} = \frac{HVD_{MRDDS}}{HVD_{normal DS}}$$

the following rating was proposed:

R<sub>HVD</sub> of  $\leq$  no retardation  
 ~ 1.5 weak retardation  
 ~ 2 medium retardation  
 $\geq 3$  strong retardation

### 3.2.5. Mean Residence Time, MRT, and Mean Absorption Time, MAT

The use of statistical moments, namely the zero statistical moment, AUC(0 $\rightarrow$  $\infty$ ) and first statistical moment, AUMC (area under the moment curve) (9, 10), permit generation of several important pharmacokinetic parameters *via* a robust (that is *via* the AUCs) procedure.

The mean residence time, i.e. the time corresponding for 63.2% of molecules residing in the body, MRT, is given by Eq. 3:

$$\text{MRT} = \frac{\text{AUMC}}{\text{AUC}} \quad \text{Eq. 3}$$

Knowing the MRT from an E.V. given dosage form and after I.V. push, the mean absorption time of the MRDDS can be calculated.

$$\text{MAT} = \text{MRT}_{\text{MRDDS}} - \text{MRT}_{\text{I.V. Push}} \quad \text{Eq. 4}$$

### 3.2.6. Percent Peak-Trough Fluctuation Predicted, % PTFP

One can *predict* the SS fluctuation from a single dose study assuming absence of dose dependency, absence of both, enzyme induction or enzyme inhibition, i.e. when the AUC(0 $\rightarrow$  $\infty$ ) of the single dose is equal to the AUC for one dosing interval at SS:

$$\text{AUC}(0 \rightarrow \infty) = \text{AUC}(\tau_n \rightarrow \tau_{n+1}) \quad \text{Eq. 5}$$

Since the mean steady state concentration,  $C_{\text{av}}^{\text{SS}}$ , is given by Eq. 6

$$C_{\text{av}}^{\text{SS}} = \frac{\text{AUC}(\tau_n \rightarrow \tau_{n+1})}{\tau} \quad \text{Eq. 6}$$

and substituting Eq. 5 in Eq. 6, the  $C_{\text{av}}^{\text{SS}}$  can be predicted, and used to estimate % PTFP:

$$\% \text{ PTFP} = \frac{C_{\text{max}} - C_{\tau 1}}{\text{AUC}(0 \rightarrow \infty) / \tau} * 100 \quad \text{Eq. 7}$$

where  $C_{\text{max}}$  is the single dose's peak and  $C_{\tau 1}$  is the concentration after single dose at the time of the end of the first dosing interval. This procedure is based on the work of Steinijans *et al.* (7) and Skelly (11).

### 3.2.7. Percent Swing Predicted, % SWP

Similar to the above mentioned procedure, it was suggested (11) to use the entire downswing of a blood level curve.

$$\% \text{ SWP} = \frac{C_{\text{max}} - C_{\tau 1}}{C_{\tau 1}} * 100 \quad \text{Eq. 8}$$

## 4. MULTIPLE DOSE EVALUATION

### 4.1. How to Obtain Optimal Concentration-Time Profiles?

It is suggested to carry out a *pilot study* in three subjects for each of the dosage forms to be evaluated.

In case of multiple dosing one should know whether dose dependency occurs, and to verify reaching steady state.

#### 4.1.1. How to Test For Dose Dependency?

Continue dosing after  $5x\tau_{1/2}$  for at least  $2x\tau$ , or as long that two dosing intervals are repeated at same time of day, and determine  $C_{\text{max}}^{\text{ss}}$ ,  $C_{\text{min}}^{\text{ss}}$ , and  $\text{AUC}(\tau_n \rightarrow \tau_{n+1})$  for both dosing intervals. At SS there should not be a difference in the values for 2 consecutive dosing intervals (no circadian influence) or 2 dosing intervals at same time of day on 2 consecutive days (in case of circadian rhythm) (8).

#### 4.1.2. Sampling time Optimization

In case of multiple dosing there is no question on sampling duration, because this is dictated by the  $\tau$ . Regarding the optimization for sampling times within a dosing interval, the procedure as outlined in section 3.1.1. is recommended.

### 4.2. Which Parameters are Useful in Multiple Dose Evaluation of Bioavailability/Bioequivalence

#### 4.2.1. Percent Peak-Trough Fluctuation, % PTF

Once SS is reached,  $C_{\text{av}}^{\text{ss}}$  is estimated by Eq. 9 from the  $\text{AUC}(\tau_n \rightarrow \tau_{n+1})$  by the trapezoidal rule:

$$C_{\text{av}}^{\text{ss}} = \frac{\text{AUC}(\tau_n \rightarrow \tau_{n+1})}{\tau} \quad \text{Eq. 9}$$

% PTF is then calculated by Eq. 10:

$$\% \text{ PTF} = \frac{C_{\text{max}}^{\text{ss}} - C_{\text{min}}^{\text{ss}}}{C_{\text{av}}^{\text{ss}}} * 100 \quad \text{Eq. 10}$$

The method as described by Skelly, actually is an oscillation around the  $C_{av}^{ss}$ .

#### 4.2.2. Percent Swing, % SW

Similar to the approach given for the single dose, the multiple % SW is calculated according to Eq. 11:

$$\% SW = \frac{C_{max}^{ss} - C_{min}^{ss}}{C_{min}^{ss}} * 100 \quad \text{Eq. 11}$$

#### 4.2.3. Percent AUC Fluctuation, % AUCF

% AUCF is the approach of "relative areas" by Boxenbaum.

The dosing interval is much longer than with conventional dosage forms.

Fewer fluctuations are obtained between peak  $C_{max}^{ss}$  and trough  $C_{min}^{ss}$  concentrations.

The steady state concentration ideally results in  $C_{av}^{ss} = C_{max}^{ss} = C_{min}^{ss}$ .

To carry out the procedure one determine the  $C_{av}^{ss}$  for each of the products tested, and then determines a multiplication factor that the  $C_{av}^{ss}$  of all other products is equal the  $C_{av}^{ss}$  found for the standard. Following normalizing for identical  $C_{av}^{ss}$ , the AUCs above and below the  $C_{av}^{ss}$  within a dosing interval is determined, as well as the  $(AUC(\tau_n \rightarrow \tau_{n+1}))$ .

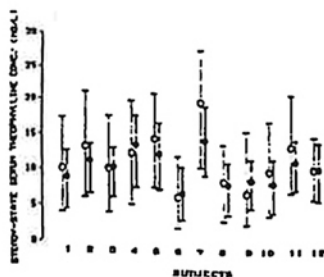
$$\% AUCF = \frac{AUC_{above} C_{av}^{ss} + AUC_{below} C_{av}^{ss}}{AUC(\tau_n \rightarrow \tau_{n+1})} * 100 \quad \text{Eq. 12}$$

Whereas the percent peak - trough fluctuation and particularly the percent swing are very sensitive to single measurements and their potential errors -  $C_{min}$  in particular - the per cent AUC - fluctuation around  $C_{av}$  is a robust measure of the fluctuation of serum concentrations.

#### 4.2.4. Bioavailability/bioequivalence Plots

Steinijans *et al.* (23, 31) suggest a very impressive summary of bioequivalence/bioequivalence data for rate and extent of absorption in graphic presentation as shown in figure 3.

For evaluation the comparison between the  $C_{av}^{ss}$  of standard (●) and test (○) indicates the goodness of *extent* of absorption, whereas the length of the vertical bars for ● and ○ reflects the *rate* of absorption.



$$\text{Extent} : \frac{\sum (C_{av}^{12} - C_{av}^{11})}{n} = 1 \text{ (theoretical)}$$

$$\text{Rate} : \sum \left( \frac{C_{max}^{12} - C_{min}^{12}}{C_{max}^{11} - C_{min}^{11}} \right) = 1 \text{ (theoretical)}$$

Figure 3: Simultaneous representation of both bioavailability aspects, i.e. rate and extent absorption, in the case of multiple-dose studies. For each of the 12 subjects participating in a randomized change-over study with two treatment periods of 7 days each (800 mg theophylline/day; m = reference formulation, l test formulation), the following characteristics are given: Maximum (peak),  $C_{max}$ , minimum (trough),  $C_{min}$ , and 24-hour-time-averaged concentration,  $C_{av}$  -  $C_{av}$  reflects the extent of absorption, the peak - trough difference  $C_{max} - C_{min}$  the rate of absorption.

#### 4.2.5. Dosage Form Index, DI

Gibaldi and Perrier suggested for evaluation of a constant plateau concentration the ratio between peak and trough at SS within any dosing interval.

$$DI = \frac{C_{max}^{SS}}{C_{min}^{SS}} \quad \text{Eq 13}$$

If DI = 1, then this indicates that  $C_{av}^{SS} = C_{max}^{SS} = C_{min}^{SS}$ , in other words, a constant rate infusion profile is perfectly mimicked.

#### References

1. MARR M.A., DJURIC P.E., RITSCHEL W.A. and GARVER D.L. *Prediction of lithium carbonate dosage in psychiatric patients using the repeated one-point method.* Clin. Pharm. 2: 243-248 (1983).

2. RITSCHHEL W.A. *Methodology of bioavailability assessment*. Sci. Techn. Prat. Pharm. (Paris) 3: 286-301 (1987).
3. HARRIS P.A. and RIEGELMAN S. *Influence of the route of administration on the area under the plasma concentration-time curve*. J. Pharm. Sci. 58: 71-75 (1969).
4. RITSCHHEL W.A. *Handbook of Basic Pharmacokinetics*, 3<sup>rd</sup> Ed., Drug Intelligence Publications, Hamilton, II, 1986, p. 166.
5. RITSCHHEL W.A. *Handbook of Basic Pharmacokinetics*, 3<sup>rd</sup> Ed., Drug Intelligence Publications, Hamilton, II, 1986, p. 299.
6. JONKMAN J.H.G., BERG W.C., GRIMBERD N., DE VRIES K., DE ZEEUW R.A. and SCHOENMAKER R. *Disposition and clinical pharmacokinetics of theophylline after administration of a new sustained release tablet*. Eur. J. Clin. Pharmacol. 21: 39-44 (1981).
7. STEINIJANS V.W., TRAUTMANN H., JOHNSON E. and BEIER W. *Theophylline steady-state pharmacokinetics: Recent concepts and their application in chronotherapy of reactive airway diseases*. Chronobiol. Int. 4: 331-247 (1987).
8. MEIER J., NUESCH E. and SCHMIDT R. *Pharmacokinetic criteria for the evaluation of retard formulations*. Eur. J. Clin. Pharmacol. 7: 429-432 (1974).
9. RIEGELMAN S. and COLLIER P. *The application of statistical moment theory to the evaluation of in vivo dissolution time and absorption time*. J. Pharmacokinetic. Biopharm. 8: 509-534 (1980).
10. YAMAOKA K., NAKAGAWA T. and UNO T. *Statistical moments in pharmacokinetics*. J. Pharmacokinetic. Biopharm. 6: 547-558 (1978).
11. SKELLY J.P. *Guidance for conducting studies on theophylline controlled release products*. Food and Drug Administration, Division of Biopharmaceutics, Guidelines, 1984.

# LA ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS POR VÍA PULMONAR: LOS AEROSOLES

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

## INTRODUCCIÓN

Actualmente, la Farmacopea europea está preparando una monografía sobre las inhalaciones. Esta monografía está dedicada esencialmente a los productos destinados a la administración de fármacos en la parte inferior del tracto respiratorio para provocar una actividad local de los fármacos. Estas inhalaciones son preparaciones líquidas o sólidas que contienen uno o más fármacos. El tamaño de las partículas destinadas a ser inhaladas debe ser ajustado para localizar su repartición en la parte inferior del tracto respiratorio y controlado por métodos apropiados para la determinación del tamaño de las partículas. Las preparaciones para inhalación pueden ser acondicionadas en vasos que contienen una o varias dosis unitarias y, eventualmente, están dotadas de un dispositivo apropiado.

Dos categorías de preparaciones para inhalación pueden distinguirse:

- Las preparaciones líquidas para inhalación.
- Las preparaciones sólidas para inhalación como los polvos, los comprimidos, las cápsulas...

Las preparaciones para inhalación que deben ser convertidas en aerosoles, generalmente se administran mediante tres tipos de dispositivos:

- los nebulizadores,
- los envases bajo presión,
- los inhaladores de polvo.

Esta monografía europea es interesante porque introduce, en el mismo grupo, todas las preparaciones destinadas a ser inhaladas y además, pone en evidencia la diferencia entre la preparación destinada al enfermo ("inhalación") y, por otra parte, su producto, el aerosol, que es la dispersión en un medio gaseoso de gotas o partículas. Además, para la Farmacopea francesa, estos aerosoles deben tener una velocidad de sedimentación prácticamente nula (25 cm/s para una partícula de densidad 1 y diámetro 10  $\mu\text{m}$ ). Además,

\*Laboratorio de Biofarmacia, Facultad de Farmacia, 28 Place Henri Dunant, 63001 Clermont-Ferrand, Cedex (Francia).

las inhalaciones destinadas a una actividad local o sistémica a nivel broncopulmonar se obtienen a partir de dispositivos hechos de tal manera que más del 80% de las partículas emitidas al momento de la inhalación, presenten un diámetro aerodinámico inferior a  $8 \mu\text{m}^{**}$ . Estas partículas deben ser producidas en cantidad suficiente, en función de la duración de la administración, para alcanzar y depositarse en el pulmón inferior (profundo). Por eso la inhaloterapia es un método ideal para curar las infecciones pulmonares porque el paciente tiene la sensación de que el fármaco en partículas llega directamente al órgano enfermo (blanco), lo que le da un beneficio óptimo y generalmente, sin efectos secundarios notables. Sin embargo, no se sabe si se trata de un beneficio verdadero o de un efecto placebo.

Efectivamente, la utilización terapéutica de las inhalaciones es conocida desde hace siglos. Por ejemplo, GALIEN (Claudius Galenus) aconsejaba a sus pacientes que respiren los vapores sulfúricos procedentes del Vesubio a fin de curar sus bronquitis. Los cigarrillos de tabaco o de Datura, se utilizaron para curar las crisis de asma.

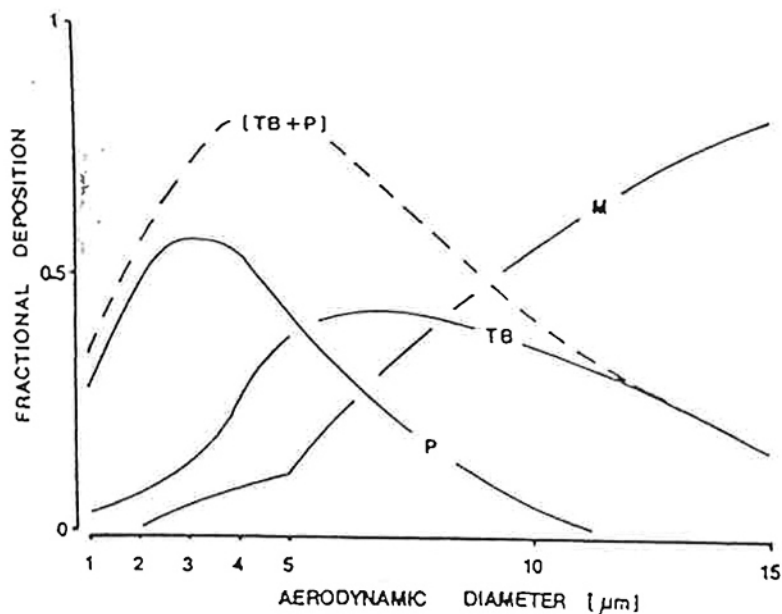
Pero, hoy día, se administran broncodilatadores, corticoesteroides, anti-colinérgicos, y antialérgicos. Todos estos fármacos tienen una actividad rápida sin inducir normalmente efectos secundarios sistémicos. En teoría, el fármaco debe alcanzar rápidamente el tracto respiratorio inferior para provocar este efecto local. Después de la inhalación por la boca, la mayoría de las partículas de aerosoles se paran en las vías respiratorias superiores y una pequeña cantidad de partículas es exhalada por el paciente. Así, sólo una pequeña fracción de la dosis puede alcanzar el tracto respiratorio inferior para provocar este efecto local<sup>1</sup> (dicha fracción es inferior a 10%)<sup>2</sup>. En lo que se refiere a las partículas que quedan en la boca, éstas pueden alcanzar el estómago y después, ser absorbidas en el tracto gastrointestinal. Así, se puede preguntar: ¿Cuáles son las características que debe tener una dispersión de partículas en el aire para optimizar el depósito a nivel de los pulmones? Hoy día, es posible contestar por el modelo semiempírico propuesto por GONDA<sup>3</sup> que tiene en cuenta la inhalación por la boca (en oposición con una inhalación por la nariz).

En efecto, en este caso, la cantidad de partículas de tamaño entre 1 y  $5 \mu\text{m}$  puede ser aumentada de manera importante (y a veces, de manera dramática) después de la inhalación por la boca.

En el diagrama de la figura 1 se puede ver el depósito probable de partículas de 1 a  $15 \mu\text{m}$  de diámetro aerodinámico, inhaladas lentamente ( $20 \text{ l/min}$ ), lo que permite reducir el impacto en la orofaringe<sup>4</sup>. Así, es posible prever un depósito importante a nivel del pulmón después de la

**\*\***El diámetro aerodinámico de una partícula es el diámetro de la esfera cuya masa específica es de  $1.000 \text{ kg/m}^3$  con una velocidad límite de sedimentación en el aire similar a la de la partícula considerada.





M = boca y orofarínge  
 TB = región traqueobronquial  
 P = región alveolar  
 TB + P = depósito pulmonar total

Figura 1. Modelo de CONDA para el depósito de los aerosoles en el tracto pulmonar.

inhalación de partículas cuyo diámetro aerodinámico es entre 1 y 5  $\mu\text{m}$ . Estos datos están en contracción formal con el valor débil de deposición (inferior a 10%), generalmente determinada después de la administración de formas farmacéuticas bajo presión o de generadores de polvo.

¿Por qué existe esta aparente ineficacia de estos sistemas farmacéuticos? La respuesta es sencilla: estas formas farmacéuticas no producen aerosoles verdaderos. Además, no producen aerosoles con un diámetro de tamaño óptimo entre 1 y 5  $\mu\text{m}$  para una inhalación lenta.

Vamos a ver ahora, los tres dispositivos que se utilizan para la administración.

### I. Los envases bajo presión

El principio de estos dispositivos es bien conocido (figura 2a).

Las drogas actualmente utilizadas en el tratamiento del asma se presentan muchas veces en forma de suspensiones porque ninguna tiene la forma

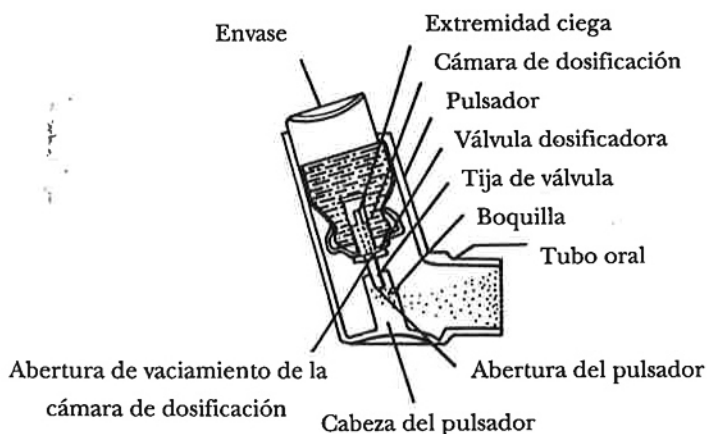


Figura 2a. Preparaciones farmacéuticas presurizadas (sección).

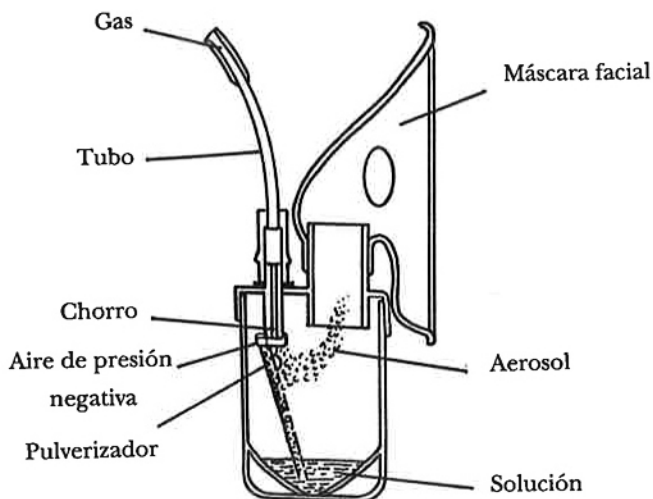


Figura 2b. Nebulizador de aire (sección).

de gas. Además, se utilizan tensioactivos tal como los ésteres de sorbitano, de ácido oleico y/o lecitina, no sólo para mejorar la suspensión sino también para lubricar la válvula. Se trata generalmente de una válvula dosificadora. Así, en teoría, la fórmula es estable y los pacientes reciben una dosis exacta que debe alcanzar el pulmón profundo. Sin embargo, no es el caso. ¿Por qué?

1. Los propulsores descargan sus productos con una gran velocidad lineal ( $25-50 \text{ m.s}^{-1}$ )<sup>5</sup> y se produce el impacto de partículas en el fondo de la boca.
2. El tamaño de las partículas emitidas por los pulsadores de las válvulas de emisión es superior a  $40 \mu\text{m}$ .
3. Los propulsores no se evaporan tan rápidamente como lo suponíamos. Normalmente, los clorofluorados 12 y 114 tienen un punto de ebullición cercano a  $0^\circ\text{C}$  mientras que el propulsor 11 es líquido a la temperatura ambiente (punto de ebullición:  $23^\circ\text{C}$ ). Su proporción en la mezcla de los clorofluorados es de 25%. Al emitirse a través del pulsador bucal, el 75% de los propulsores desaparece, lo que produce una disminución del tamaño de las partículas de  $40 \mu\text{m}$  a cerca de  $25 \mu\text{m}$ . Si se miden las partículas a 10-25 cm del pulsador, su tamaño es cercano a  $15-16 \mu\text{m}$ <sup>6, 7</sup> (porque existe una sedimentación rápida de las partículas gruesas).

Finalmente, la eliminación del clorofluorado 11, volátil, es difícil porque son necesarios tiempo y temperatura para liberar una suspensión del fármaco micronizado. Pero, se produce, durante este momento, otra desaparición de partículas en función de la sedimentación. Generalmente se evalúa el tamaño de las partículas 5 segundos después de la actuación de la válvula y se obtiene un resultado compatible con el tamaño de las partículas del fármaco (diámetro inferior a  $5 \mu\text{m}$ )<sup>8</sup>. Pero, las gotas de clorofluorado 11 emitidas en el ambiente húmedo de las vías respiratorias, pueden jugar el papel de núcleos de condensación para el vapor de agua, lo que va a parar la reducción del tamaño de las gotas al momento de su emisión. Además, algunas suspensiones, muy concentradas, pueden liberar gotas que contienen muchas partículas de principio activo debido a su agregación en el envase<sup>2</sup>.

Para concluir, podemos decir que los aerosoles inhalados directamente a partir del pulsador bucal están formados, esencialmente, por gotas de gran diámetro que tienen una gran velocidad, la mayoría de las cuales no pueden alcanzar las vías respiratorias. Actualmente, se han propuesto muchas soluciones para mejorar la situación: modificar la fórmula, cambiar de propulsor. Sin embargo, ninguna es adecuada.

Por el contrario, la utilización de "spacers" o prolongaciones del pulsador parece mejorar considerablemente la administración de las partículas a partir de estos dispositivos<sup>9, 10</sup>. Varían en su forma o concepción y producen una disminución importante de las partículas gruesas: sólo las pequeñas pueden alcanzar el tracto pulmonar inferior. Con estas prolongaciones de propulsores hay que notar también una importante pérdida de partículas en la boca. Además, debe señalarse que su utilización permite evitar el problema de la coordinación mano-pulmón, manipulación difícil, sobre todo para los niños (figura 3).

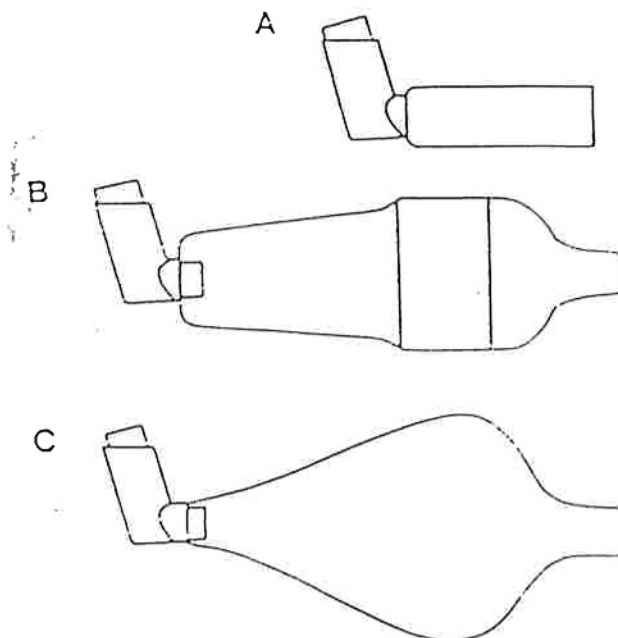


Figura 3. Varios tipos de "spacers"

## II. Los inhaladores de polvo

Teniendo en cuenta el problema de la capa de ozono y el protocolo de Montreal, pero que no se aplica a los medicamentos, algunos investigadores están tratando de administrar el fármaco directamente en forma de polvo en los pulmones. Estos dispositivos son bien conocidos. Por ejemplo, el "Rotohaler", el "Spinhaler" (figuras 4, 5) y el "Intal Halermatic" deberían, de manera ideal, permitir la administración, en forma de aerosoles, de una dosis determinada de polvo micronizado. Generalmente, este polvo está envasado en una cápsula con diluyentes inertes. La cápsula está abierta en el dispositivo y, por desagregación mecánica, el polvo atraviesa las aspas de la hélice del ventilador activadas por una inspiración rápida del paciente (pero es necesario recargar antes de cada utilización). Un nuevo dispositivo, el "Turbuhaler" (figura 6), se encuentra desde hace poco tiempo en el mercado. Es más sencillo: posee un reservorio de polvo que permite, por un sistema particular, la liberación, por rotación, de una dosis regular de fármaco. Dicha dosis es inhalada por el enfermo con una inspiración de aire, la que, al cruzar el dispositivo, pone en movimiento el polvo. Así, este sistema prepara y libera el aerosol al mismo tiempo que el paciente inhala, lo que evita el problema de coordinación mano-pulmón previamente evocado. Pero, aunque las partículas del polvo tienen un tamaño inferior a  $5 \mu\text{m}$ , la dosis activa en forma de polvo es, generalmente, a lo menos el doble de la que se necesita para una

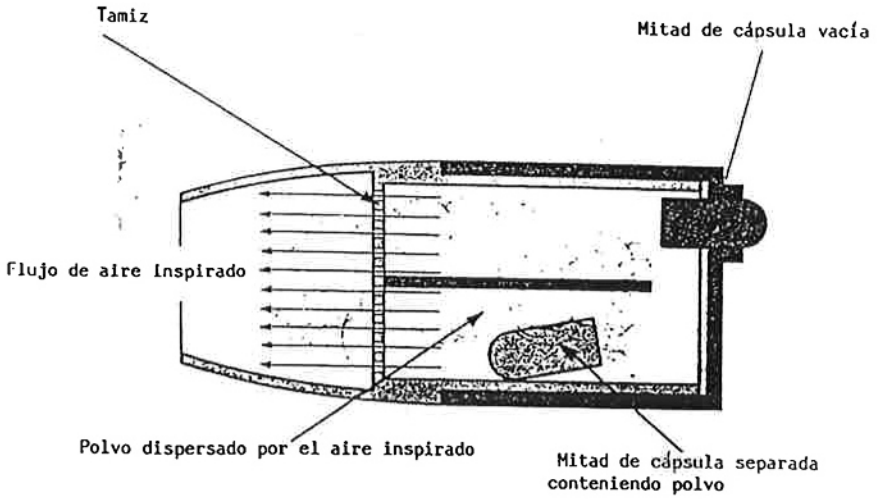


Figura 4. Rotohaler.

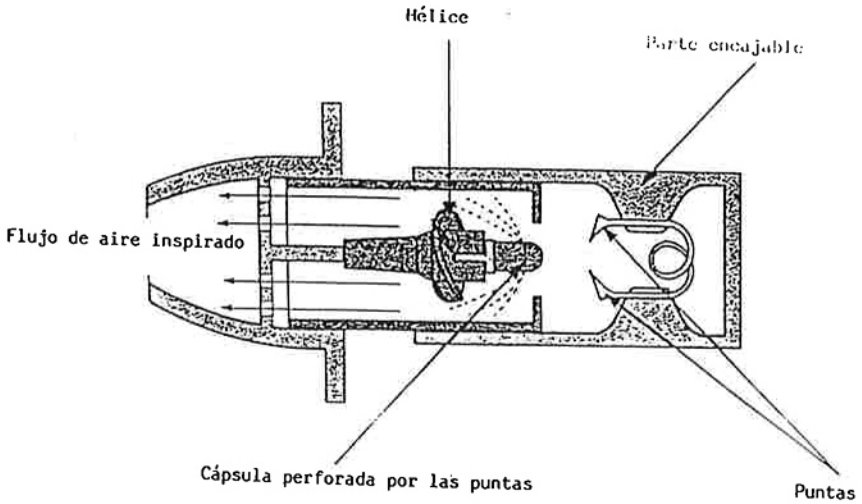


Figura 5. Spinhaler.

preparación bajo presión<sup>2</sup>. Así, sólo el 5% de la dosis puede alcanzar el mismo nivel después de la administración con un inhalador de polvo<sup>2</sup> (con el Turbuhaler, una cantidad de  $13,7\% \pm 2\%$  puede depositarse en los pulmones, según un estudio realizado por cintigrafía<sup>11</sup>).

Dicho último problema se debe a dos factores: en primer lugar, para utilizar el dispositivo (hélice del ventilador), el paciente debe inhalar rápida-

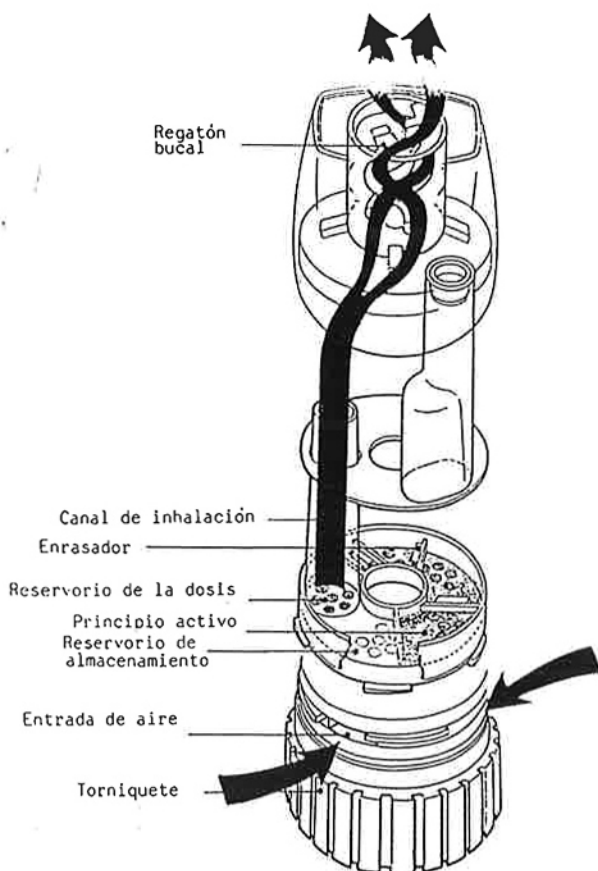


Figura 6. Turbuhaler

mente, pero cuando las partículas son inhaladas rápidamente, su inercia aumenta y su impacto en el fondo de la garganta se encuentra incrementado<sup>4</sup>. En segundo lugar, los polvos micronizados se adhieren fuertemente a todas las áreas con las cuales están en contacto y las partículas pueden aglutinarse entre sí<sup>12</sup>. Es muy difícil romper dichas fuerzas. Por eso, podemos considerar que la energía necesaria para desagregar los polvos es muy grande y que el esfuerzo del paciente sólo no es suficiente para asegurar la administración de una dosis que sea reproducible si no se utiliza otra fuente más potente para obtener una dispersión de las partículas de un diámetro inferior a  $5 \mu\text{m}^2$ .

### III. Los nebulizadores

¿Qué pasa ahora con estos dispositivos?

Los problemas son diferentes. El primer punto es el de la formulación de los líquidos que deben utilizarse para estos dispositivos. Así, sólo deben

emplearse soluciones para asegurar la reproducibilidad de la dosis administrada al paciente. Dicha solución debe tener un pH compatible para disolver el principio activo y para el tejido pulmonar. Unas veces se añaden cosolventes como etanol que pueden provocar modificaciones en la tensión superficial y la viscosidad del líquido. Además, generalmente, estas soluciones son isotónicas para disminuir las irritaciones<sup>13</sup>. Si no es el caso, los líquidos hipotónicos o hipertónicos pueden aumentar el tamaño de las partículas después de su administración. Además, como estos dispositivos utilizan el aire para obtener las partículas, existe un riesgo de oxidación del fármaco.

Se utilizan dos tipos de nebulizadores:

- *Los nebulizadores de aire* ("jet nebulizers") (figura 2b) que necesitan aire comprimido para funcionar. Las partículas pequeñas son seleccionadas (captadas) por elementos particulares que se denominan "trampas". Son de varios tipos y seleccionan más o menos las partículas finas, lo que depende asimismo de la densidad del líquido.
- *Los nebulizadores ultrasónicos* que utilizan la alta frecuencia para dividir el líquido en gotas. Así pues, una parte de la energía se encuentra convertida en calor. Pero, si se aumenta la energía, se producen muchas partículas que no tienen el diámetro adecuado para alcanzar el pulmón.

Si se compara la utilización de un nebulizador con la de un envase bajo presión, se puede decir que la dosis utilizada con los nebulizadores, es siempre más elevada. Además, es bien conocido que una parte del fármaco permanece en el dispositivo o se pierde en el aire ambiente o no se adhiere al líquido pulmonar y sale por expiración.

#### CONCLUSIÓN

Hoy día, la administración por vía pulmonar es un método muy interesante para los medicamentos que no pueden administrarse por vía oral ya que no existe en este tracto, el mismo metabolismo que en el tracto gastrointestinal. Sin embargo, no es fácil administrar un fármaco por vía pulmonar debido al hecho de que debe ser dividido en partículas que deben tener un diámetro ideal para alcanzar un sitio específico en el tracto respiratorio. Se requiere aún mucho trabajo para mejorar esta vía de administración.

#### Referencias

1. F. MORÉN. *Drug Develop. Ind. Pharm.* 1987, 13, 4 & 5, 695-728.
2. P.R. BYRON. *Drug Develop. and Ind. Pharm.* 12 (7), 993-1015.
3. I. GONDA, J. *Pharm. Pharmacol.*, 1981, 33, 692.
4. P.R. BYRON, S.S. DAVIS, M.D. BUBB and P. COOPER, *Pest. Sci.*, 1977, 8, 521.

5. R.W. RANCE, *J. Soc. Cosmet. Chem.*, 1974, 25, 545.
6. F. MORÉN and J. ANDERSON, *Int. J. Pharm.*, 1980, 6, 295.
7. S.P. NEWMAN, *Deposition and Effects of Inhalation Aerosols*, AB Draco, Lund, Sweden, 1983.
8. C. HILLER, M. MAZUMDER, D. WILSON and R. BONE, *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1978, 118, 311.
9. S.P. NEWMAN, F. MORÉN, D. PAVIA, F. LITTLE, S.W. CLARKE, *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1981, 124, 317.
10. T.H. SELF, R.J. FUENTES, *US Pharmacist*, May 1985, 36.
11. S.P. NEWMAN, F. MORÉN, E. TROFAST, G. WOODMAN, S.W. CLARKE, in *A New Concept in Therapy*, Proceedings of an international workshop on a new inhaler, London, 1987, 104.
12. A.D. ZIMON, *Adhesion of Dust and Powder*, Plenum, New York, 1969.
13. W.G. GORMAN, G.D. HALL, in *Current Concepts in the Pharmaceutical Sciences: Dosage Form Design and Bioavailability*, J. Swarbrick, ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1973, Ch. 4.



IV  
MODULACIÓN DE LA SOLUBILIDAD  
Y VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN

# TÉCNICAS ANALÍTICAS DE CARACTERIZACIÓN DE COMPLEJOS Y DISPERSIONES SÓLIDAS

*Juan Navarro \**

Las técnicas analíticas más difundidas para caracterizar la formación de un complejo o de una dispersión sólida en la industria farmacéutica, son aquellas proporcionadas por:

- El análisis térmico
- El análisis por rayos X

## ANÁLISIS TÉRMICO

El análisis térmico está constituido por una serie de técnicas que miden cambios de una propiedad física de una sustancia cuando ésta es sometida a un programa controlado de temperatura. Estos cambios físicos pueden ser:

- Fusión
- Cristalización
- Deshidratación
- Descomposición
- Expansión
- Hinchamiento
- Ablandamiento

Pero los cambios que provocan un cambio de temperatura pueden ser no solamente físicos como los señalados sino que también se pueden presentar cambios de:

- Entalpía
- Peso
- Dimensiones
- Resistencia eléctrica

Así, según el cambio que se mide se distinguen distintas técnicas termoanalíticas:

- Análisis térmico diferencial (DTA)
- Calorimetría de barrido diferencial (DSC)

\*IADET, Santiago, Chile.

- Termogravimetría (TG, DTG)
- Análisis de gases que evolucionan (EGA, EGD)
- Análisis termomecánico (TMA)
- Análisis termoeléctrico (ETA), etc.

La figura 1 señala el cambio que se mide cuando se aplica o sustrae calor a una sustancia y la sigla de la técnica termoanalítica involucrada.

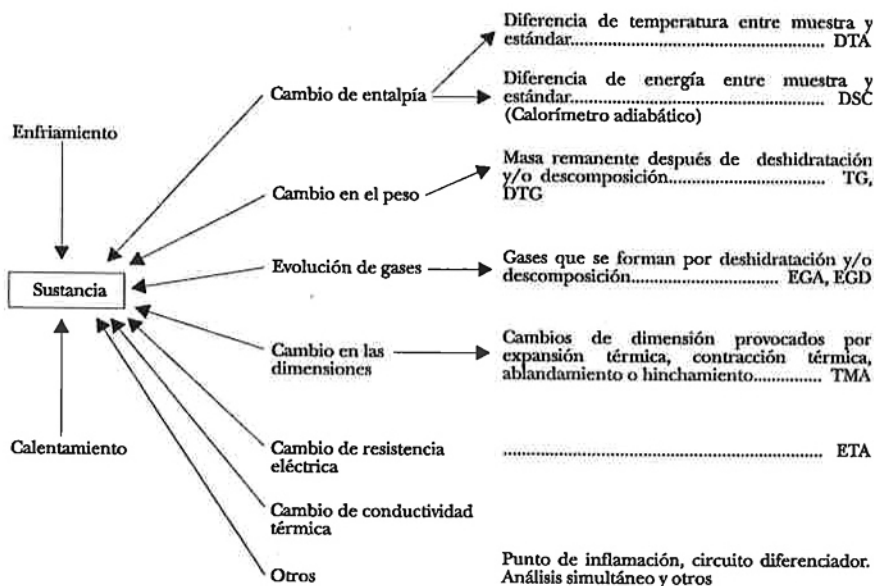


Figura 1. Técnicas termoanalíticas.

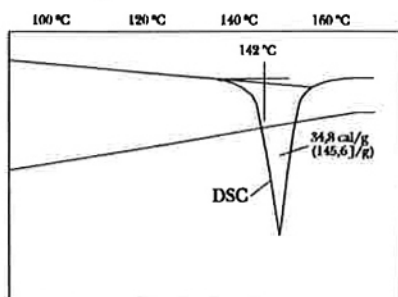
Cuando se registra el cambio en estudio en función de la temperatura, se obtiene una curva característica que entrega información cualitativa y cuantitativa.

La posición de un pico DTA por ejemplo es específico para una determinada sustancia (información cualitativa). El área de un pico DTA o DSC o el cambio de peso de una sustancia (TG), entrega información cuantitativa. (figuras 2 y 3).

Las dispersiones sólidas o inclusiones sólidas o complejos farmacéuticos son compuestos moleculares que se producen e investigan con el fin de cambiar las características de solubilidad o los patrones de absorción o bien para mejorar la estabilidad de un fármaco.

La razón de combinación de un compuesto molecular y la formación misma del compuesto molecular pueden determinarse por Análisis Térmico Diferencial (DTA) o por Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC).

Medición del punto de fusión y del calor de fusión  
Muestra: Aspirina

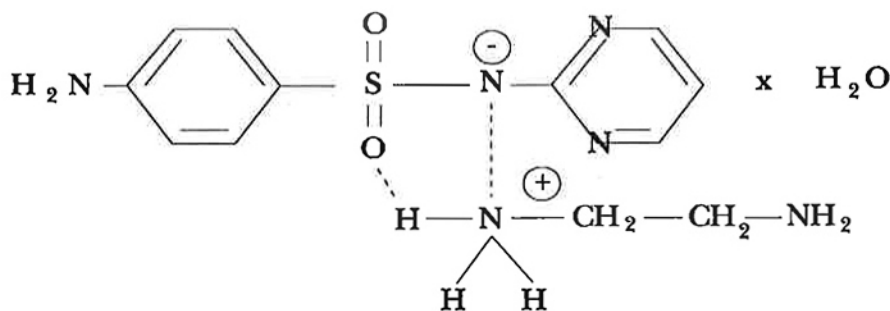


Peso de la muestra : 5,40 mg  
Sensibilidad : +2,5 mJ/s  
Atmósfera : N<sub>2</sub> 30 ml/min  
Programa térmico : 10° C/min

Figura 2

Por ejemplo Sulfadiazina y Etilendiamina forman un compuesto molecular con una razón 1:1.

SULFADIAZINA



ETILENDIAMINA PROTONADA

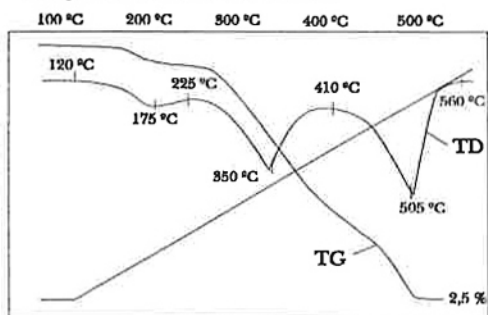
AMINODIAZINA

El grupo NH<sub>2</sub> de la etilendiamina se protona y forma un enlace de hidrógeno con el oxígeno fuertemente electronegativo del grupo sulfonilo de la sulfadiazina.

La descomposición térmica del compuesto molecular se monitoreó por DTA y TGA. La curva DTA muestra un pico endotérmico agudo en 256°C (figura 4) que corresponde al PF de la sulfadiazina cuando está pura y sola.

Descomposición térmica de una resina epóxica

Peso de la muestra : 4,46 mg  
 Sensibilidad :  $\pm 2,5$  mg/full scale  
 1 mg/min  
 Atmósfera : aire, 30 ml/min  
 Programa térmico :  $10^{\circ}$  C/min



Termogravimetría

Figura 3

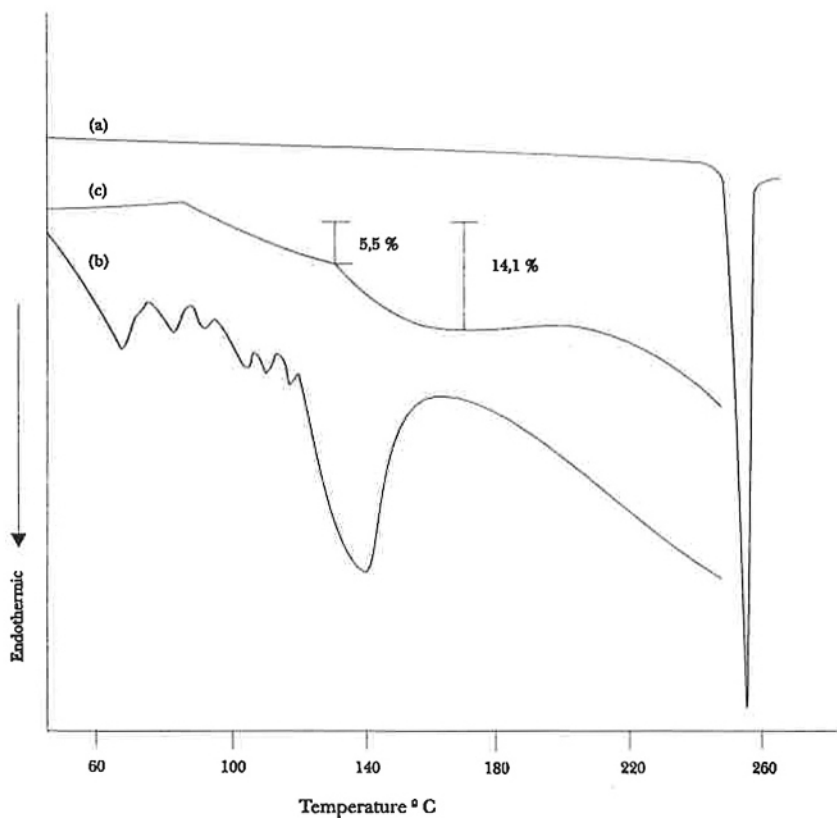


Figura 4

La curva DTA del compuesto molecular muestra varios picos endotérmicos en 70°C, 90°C 103°C, 117°C y 140°C. El pico de 70°C se atribuye a un cambio físico puesto que no es acompañado por pérdidas de peso si observamos la curva TGA.

Entre 90°C y 117°C hay 5,48% de pérdida de peso (TGA) lo que corresponde a la pérdida de una molécula de agua (teórico 5,5%) y como la temperatura aquí es muy alta (140°C), se supone que el agua está firmemente enlazada probablemente a través de puentes de hidrógeno. El ancho pico endotérmico en 140°C está acompañada de una pérdida de peso de 8,6% lo que corresponde a media molécula de etilendiamina (teórico 18,3% por una molécula), lo que indicaría que la ganancia de E térmica provoca un cambio de la relación molecular sulfadiazina: etilendiamina de 1:1 a 2:1 con la liberación de la mitad de la etilendiamina.

Las dispersiones vítreas también pueden caracterizarse por DSC. La adición de un aditivo cristalino a un vehículo vítreo produce una reducción de la temperatura de transición del estado vítreo.

El termograma para la dextrosa cristalina muestra un pico endotérmico en 159°C que corresponde al PF y en el caso de la dextrosa vítrea se observa una transición vítrea en 37°C seguida de un ablandamiento suave.

El termograma del sorbitol cristalino muestra 2 picos endotérmicos, uno en 85°C y el otro en 94°C que corresponden a los PF de dos modificaciones polimórficas del sorbitol. El termograma del sorbitol vítreo preparado in situ, muestra una transición vítrea en -2°C. Ambos productos vítreos preparados in situ son estables y no cristalizan cuando la temperatura se eleva.

La adición de aditivos cristalinos reduce la temperatura de transición vítrea y disminuye cada vez más a medida que aumenta la cantidad del aditivo adicionada hasta un valor límite ( $T_G$  Límite).

Cuando se agrega hexobarbital sobre dextrosa y se prepara el compuesto in situ, se observan 2 temperaturas de transición vítrea, en 13°C y en 37°C. La temperatura de transición vítrea es la temperatura a la cual una sustancia vítrea empieza a ablandarse ( $T_G$ ). Generalmente las propiedades termodinámicas de un material vítreo tales como volumen específico, calor específico, viscosidad, compresibilidad y conductividad térmica, cambian alrededor de la temperatura de transición vítrea ( $T_G$ ).

Sistemas de dispersiones Vítreas: Existen varias posibilidades de formación de dispersiones vítreas.

- Cuando ambos componentes forman estados vítreos.
- Cuando uno sólo lo forma.
- Cuando ninguno lo forma aisladamente.

En el caso del hexobarbital-dextrosa donde se producen dos sistemas vítreos no miscibles, una observación visual revela una fase flotando en otra fase.

Cuando se presentan dos sistemas vítreos parcialmente miscibles, se obtiene un solo  $T_G$  para todas aquellas combinaciones que quedan entre los límites de miscibilidad.

Cuando se trata de sistemas vítreos totalmente miscibles se obtiene un solo  $T_G$  para todas las combinaciones y generalmente el  $T_G$  de la mezcla se sitúa entre los  $T_G$  de los componentes puros. Si  $T_G$  se aleja mucho (sobre o bajo los  $T_G$  individuales), sugiere reacción o incompatibilidad.

**Polimorfismo:** El polimorfismo en productos farmacéuticos muestra grandes diferencias en solubilidad o velocidad de disolución cuando se le compara con la forma cristalina.

Por ejemplo, el palmitato de cloranfenicol es 30 veces más soluble en medio alcalino cuando se encuentra en estado semiestable (polimorfo) que cuando está como estado estable. También se informa que la desorción de la forma semiestable es superior a la de la forma estable, encontrándose concentraciones plasmáticas superiores.

El polimorfismo puede medirse por difracción de rayos X, por DSC y por IR.

#### ANÁLISIS POR RAYOS X

Existen dos métodos de análisis químico que utilizan rayos X.

- Análisis de difracción por rayos X
- Análisis de fluorescencia por rayos X

En el análisis de difracción por rayos X, los rayos X que inciden sobre la muestra son reflejados por la misma y se reciben en un detector de rayos X para producir el espectro de reflexión como lo indica la figura 5. El espectro de reflexión se llama espectro de difracción por rayos X y es característico de cada sustancia. En una mezcla cada sustancia de la misma produce su propio espectro de difracción como si estuviera sola independiente del resto de las otras sustancias de la mezcla.

Los rayos X son radiaciones electromagnéticas al igual que la luz pero de longitud de ondas muchísimo más pequeñas, casi en el rango de 0,1 a 100 Å. Los rayos X usados en el análisis por difracción (XRD) tienen una longitud de onda entre 0,5 y 2,5 Å.

Esto es porque esta longitud corresponde a la del radio del átomo o ión, o la distancia entre ellos y luego puede penetrar al cristal.

Cuando un rayo X colisiona un átomo, los electrones firmemente enlazados en el átomo difractan rayos X de la misma longitud de onda del rayo incidente y los electrones enlazados débilmente difractan rayos X de longitud de onda ligeramente superior a la del rayo incidente.

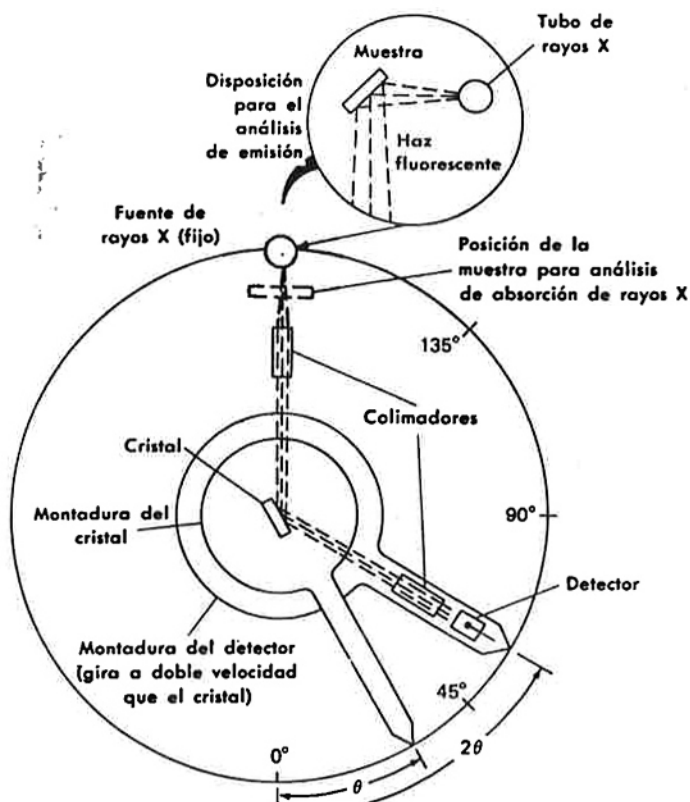


Figura 5

### RAYOS Y CRISTAL

- Estado cristalino: Un cristal puede definirse como átomos distribuidos regularmente en tres dimensiones. Los sólidos que no son cristalinos son amorfos como el vidrio.
- Estructura de cristal: Los átomos de un cristal constituyen lo que conocemos como puntos de red. La estructura periódica y la simetría de la distribución espacial de los átomos en el cristal se pueden expresar usando una unidad de periodicidad en el punto de red (ángulo  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) Bravais demostró que hay 14 tipos de estructuras cristalinas diferentes en la naturaleza.
- Plano cristalino: Se conoce como plano cristalino al plano en el que los átomos se encuentran ordenados en filas. El plano cristalino refleja a los rayos X como el espejo refleja a la luz.



## DIFRACCIÓN DE RAYOS X EN UN CRISTAL

Cuando inciden rayos X sobre cualquier forma de materia, son parcialmente reflejados en todas direcciones por los átomos de la materia. Cuando estos átomos poseen una distribución tridimensional regular y uniforme, los rayos X reflejados son reforzados mutuamente para mostrar el fenómeno de difracción bajo condiciones especiales.

La difracción de rayos X por parte de cristales puede explicarse simplemente por el modelo de Bragg que dice: "los rayos X son reflejados por un plano donde los átomos están distribuidos en un cristal". Es decir, si una red cristalina que posee interplanares refleja una parte de los rayos X de longitud de onda  $\lambda$ , esta onda difiere en su trayectoria de una distancia de  $\sin \theta$  de la onda reflejada por el plano adyacente. Cuando estas trayectorias difieren en un número entero de longitud de onda, los rayos X reflejados son reforzados; de otra forma se anulan unos a otros.

Los rayos X son después de todo difractados solamente en la dirección  $2\theta$  que está determinada por la siguiente ecuación.

$$2 \alpha \sin \theta = n \lambda \quad (n \text{ es un número entero})$$

DIFERENCIAS ENTRE DIFRACCIÓN POR RAYOS X  
Y REFLEXIÓN DE LUZ

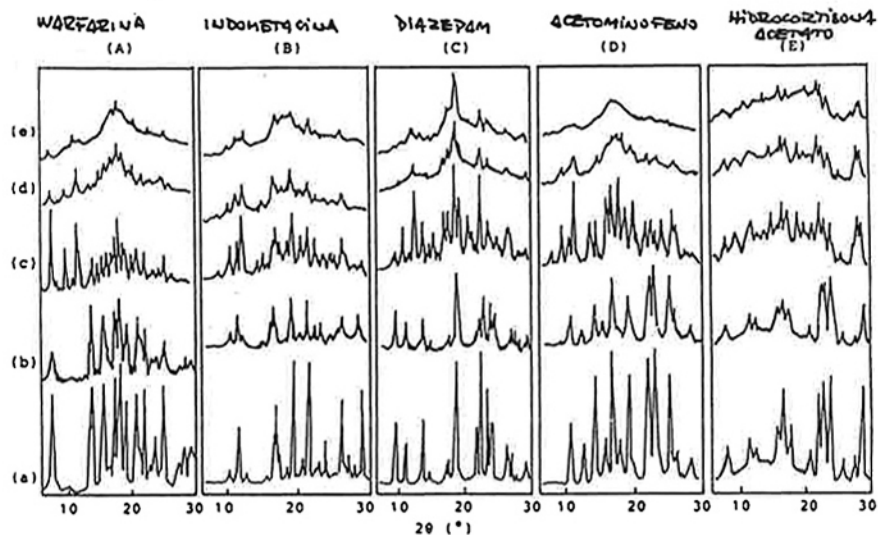
1. El haz difractado por un cristal está constituido por rayos difractados por todos los átomos del cristal que estén en el paso del haz incidente. La reflexión de luz ocurre solamente en una delgada capa superficial.
2. La difracción de rayos X monocromáticos ocurre solamente en aquellos ángulos particulares de incidencia que satisfacen la ley de Bragg. La reflexión de luz visible ocurre en cualquier ángulo de incidencia.
3. La reflexión de luz visible por un buen espejo ocurre casi con una eficiencia de 100%. La intensidad de los rayos X difractados es extremadamente pequeña comparada con la luz incidente.

LA DIFRACCIÓN POR RAYOS X  
EN LA CARACTERIZACIÓN DE DISPERSIONES SÓLIDAS  
Y/O INCLUSIONES SÓLIDAS

Recientemente, las ciclodextrinas se han utilizado ampliamente en la industria farmacéutica por su disponibilidad para formar inclusiones complejas que favorecen la disolución de fármacos como warfarina, indometacina, diazepam, acetaminofeno, hidrocortisona acetato.

Todas estas drogas presentan un espectro de difracción por rayos X típico

de una sustancia cristalina. Sin embargo esta cristalinidad se va perdiendo a medida que se va formando la inclusión sólida, y esto se puede apreciar observando el espectro de difracción por rayos X del producto final. Se puede así determinar el mejor método de obtención de la inclusión sólida (figura 6).



X-ray Diffraction Patterns of Ground Mixtures of Separate Drugs with  $\beta$ -Cyclodextrin ( Molar Ratio=1:1 )  
Key:

(a) crystalline drug (b) ground drug alone (ground for 24 hr) (c) physical mixture (d) ground mixture (ground for 3 hr) (e) ground mixture (ground for 24 hr)

Figura 6

V  
LA BIODISPONIBILIDAD  
Y SU IMPORTANCIA EN EL BUEN USO  
DE LOS MEDICAMENTOS

# LOS ALIMENTOS COMO FACTOR DE MODIFICACIÓN DE LA ABSORCIÓN DE MEDICAMENTOS

*María Nella Gai H.\**

Quizás una de las indicaciones más frecuentes que reciben los enfermos que deben hacer uso de los medicamentos, tanto de parte del médico como del químico-farmacéutico que lo dispensa, sea la recomendación de ingerir el medicamento con las comidas. Ello obedece fundamentalmente a 2 razones:

- Evitar efectos deletéreos en el tubo digestivo por el potencial efecto irritante que presentan algunos fármacos.
- Ayudar al cumplimiento de la terapia asociando la ingesta del medicamento con una actividad relativamente fija, en cuanto a horarios, como lo constituye el alimentarse.

Sin embargo, estas 2 razones no constituyen apoyo suficiente para justificar esta práctica. La ingesta de alimentos conlleva una serie de cambios fisiológicos importantes que no se pueden desconocer por cuanto ellos pueden afectar la biodisponibilidad de los medicamentos.

Después que se ha caracterizado el comportamiento farmacocinético de un principio activo y se produce el desarrollo de formas farmacéuticas de administración extravascular, se hacen los estudios de biodisponibilidad correspondientes. Las condiciones en que se efectúan estos estudios están estandarizadas y lo más habitual es que el diseño experimental consulte realizarlos en forma cruzada, en individuos sanos administrando el medicamento con un ayuno previo de varias horas, el que se mantiene hasta 2 - 4 horas después de iniciada la experiencia. El resultado del estudio nos arroja una idea bastante clara de cómo está la biodisponibilidad del preparado evaluado. Pero ¿se mantendrá la misma velocidad de absorción y la misma cantidad absorbida si se administra este mismo medicamento en forma concomitante con una comida? Y si lo hace ¿mantendrá estas características con cualquier tipo de alimentos?

El fármaco administrado en una forma farmacéutica, debe disolverse para poder absorberse. Este fármaco en solución, al absorberse, produce una concentración plasmática y el nivel que alcanza en esta concentración depende fundamentalmente de 3 procesos: absorción, distribución y eliminación.

\*Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Universidad de Chile.

Se produce entonces, un equilibrio entre el fármaco en el plasma y fármaco en el sitio activo donde produce una concentración que, a su vez, es producto de la concentración plasmática, de las características físico-químicas del principio activo y de la accesibilidad al tejido<sup>1, 2</sup>.

Probablemente los niveles de interacción más importantes de los alimentos con el fármaco son:

- a) En la liberación del fármaco desde la forma farmacéutica para poner el fármaco en solución disponible para ser absorbido.
- b) Modificaciones en la eliminación del fármaco.

Esta exposición se centrará en los factores que influyen en la absorción del fármaco.

Al examinar la literatura existente sobre el tema, se encuentran resultados muy diversos, desde medicamentos que no se ven afectados por la presencia de alimentos, hasta otros que ven afectada su velocidad de absorción y/o la cantidad absorbida, ya sea aumentándola o disminuyéndola<sup>3, 4</sup>.

#### MECANISMOS A TRAVÉS DE LOS CUALES LOS ALIMENTOS PUEDEN INTERFERIR EN LA BIODISPONIBILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

##### *A. Modificación del pH del contenido gastrointestinal*

En el estómago en ayunas se encuentran valores de pH de 1,2-1,8, que aumentan a valores cercanos a 3 en presencia de alimentos. Este cambio puede afectar la disolución del principio activo, dependiendo de sus características de ácido o base. Un cambio relativo de pH, o sea, una alcalinización del medio, favorecería en términos relativos, comparado con la situación en ayunas, la disolución de medicamentos ácidos con respecto a los básicos. Como además la presencia de alimentos produce una disminución relativa del líquido disponible para los procesos de desintegración de la forma farmacéutica y disolución del principio activo, si estos procesos se llevan a cabo en forma más lenta se va a producir una disminución en la velocidad de absorción. Al disminuir la velocidad de absorción, se obtienen concentraciones máximas menores a un tiempo mayor. Las consecuencias de la modificación en la velocidad de absorción pueden ser: si eventualmente se produjera un aumento en la velocidad de absorción, se podrían alcanzar concentraciones tóxicas, especialmente en fármacos que presentan un estrecho margen terapéutico. Si se produce una disminución importante en la velocidad de absorción, y se está frente a un medicamento que se elimina rápidamente, como es el caso de las penicilinas, podría no alcanzarse la concentración efectiva mínima y, por lo tanto, no obtener el efecto terapéutico buscado.

Si lo que afecta es la cantidad absorbida, lo que varía es al área bajo la

curva de concentración plasmática versus tiempo (ABC). Disminuye la concentración máxima, se mantiene el  $t_{máx}$  y se puede dar la misma situación analizada anteriormente, o sea, no alcanzar las concentraciones plasmáticas necesarias como para observar un efecto<sup>5, 6, 7, 8</sup>.

### B. *Velocidad de vaciamiento gástrico*

En el estómago existe una actividad eléctrica continua que se manifiesta como ondas gástricas lentas que ocurren a una velocidad máxima de 3 por minuto. Estas ondas se asocian con respuestas eléctricas secundarias que llevan a contracciones del antro y entre ambas establecen la frecuencia, velocidad y dirección de la peristalsis<sup>9</sup>.

La absorción de fármacos desde el estómago es muy lenta. Independientemente del pH del medio y de si el principio activo es ácido, básico o neutro, y ello se debe a que anatómicamente el estómago es fundamentalmente un órgano secretor.

La velocidad de vaciamiento gástrico es alterada por la presencia de alimentos, pero no siempre en un mismo sentido, ya que influye el tipo de alimento ingerido. Así el vaciamiento gástrico es retrasado por las comidas sólidas, grasas, ácidas, calientes, hipertónicas, de alta viscosidad y por volúmenes de líquidos superiores a 300 mL. Es poco alterado por alimentos ricos en proteínas e hidratos de carbono y es acelerado por los alimentos fríos y por volúmenes de líquido inferiores a 250 mL<sup>10, 11, 12</sup>.

La tendencia general parece ser entonces que la presencia de alimentos tiende a retrasar el vaciamiento gástrico, y ello es explicable considerando que la mucosa intestinal es muy delicada y que el organismo para protegerla retrasa la llegada de sustancias que podrían ser agresoras para su integridad, retardando su llegada al intestino y dejando la oportunidad para que ocurran los cambios necesarios en el estómago, transformando el bolo alimenticio en una forma no agresora para la mucosa intestinal.

Este retraso hace que se disuelvan más los medicamentos básicos por una mayor permanencia en pH más ácidos y menos los medicamentos ácidos. Como el estómago tiene proporcionalmente una menor participación en el proceso de absorción que el intestino, debería retrasarse la absorción. Este retraso puede adquirir importancia cuando lo que se requiere es un inicio rápido de la acción, o cuando el fármaco es eliminado rápidamente, porque podrían no alcanzarse los niveles terapéuticos. También la mayor permanencia del medicamento a pH ácido hace que se vea afectada la biodisponibilidad de principios activos que experimentan alguna degradación en medio ácido. En otro sentido, un vaciamiento gástrico más lento puede aumentar la eficiencia de la absorción de drogas que se absorben por mecanismos saturables o que presentan una ventana de absorción, ya que se prolonga el tiempo durante el cual se expone las moléculas de fármaco a la superficie de absorción.

### C. Aumento de la motilidad intestinal

Una vez que el quimo pasa al intestino, produce un efecto estimulante en la motilidad, lo que puede favorecer la disolución de partículas sólidas y disminuir la capa de difusión para las moléculas de principio activo y alcanzar así más fácilmente la mucosa intestinal. Si este aumento en la motilidad es moderado, al provocar una disolución más rápida y un mejor contacto con la superficie de absorción, puede ocurrir un aumento en la velocidad de absorción. Si el aumento es exagerado, podría disminuir la absorción por un tránsito muy rápido y, por ende, tener menores posibilidades de contacto con la superficie de absorción<sup>4</sup>.

### D. Aumento de las secreciones

La presencia de alimentos produce un aumento en la secreción de ácido, enzimas y sales biliares. Estas últimas son tensoactivas y, por lo tanto, pueden ayudar a solubilizar medicamentos escasamente solubles en fluidos acuosos. Sin embargo, pueden formar complejos no absorbibles con otros medicamentos. La secreción de ácidos durante la digestión puede ser tan importante como para hacer alcalinas la sangre y la orina. Este fenómeno, conocido como flujo alcalino postprandial, puede afectar el paso de compuestos ionizables a través de la membrana luminal, además de la excreción, por el cambio en la reabsorción a nivel tubular<sup>4</sup>.

### E. Aumento del flujo sanguíneo esplácnico (FSE)

Después de la ingestión de una comida líquida rica en proteínas, el FSE aumenta de 1.160 a 1.570 mL/min/m<sup>2</sup> durante la primera hora y en los 30 minutos siguientes cae a 1.430. Una dieta líquida rica en glucosa hace variar el FSE de 1.065 a 975 mL/min/m<sup>2</sup> durante la primera hora y los valores regresan a la normalidad durante los siguientes 30 minutos. No se ha observado un cambio importante para comidas ricas en grasas.

La absorción pasiva de fármacos puede verse alterada por los cambios en el FSE, ya que la fuerza que gobierna el proceso es la diferencia de concentración entre la membrana luminal y la capilar. Un aumento en el FSE debería producir un aumento en la velocidad de la absorción. No deberían verse afectados los fármacos cuya absorción está limitada por procesos de transferencia en la membrana transluminal y podrían afectarse los medicamentos que sufren un efecto de primer paso en el hígado, o sea, que presentan un clearance intrínseco alto<sup>5</sup>.

### F. Competencia por los sitios de absorción

Los principios activos que se absorben por procesos de transporte utilizan mecanismos disponibles para componentes considerados normales para la constitución del organismo. La presencia de alimentos puede constituir una

competencia por el sitio de absorción, cuya consecuencia dependerá de cuál entidad es la que presenta mayor afinidad por ese sitio.

*Algunos ejemplos que ilustran la influencia de los alimentos sobre la biodisponibilidad de algunos medicamentos*

La cefradina en presencia de alimentos sufre una disminución importante en la velocidad a la cual es absorbida, no apreciándose cambios en la cantidad absorbida. Este fármaco es un ejemplo típico de medicamento de rápida eliminación y que, por lo tanto podría no alcanzar concentraciones terapéuticas útiles en presencia de alimentos<sup>13</sup>.

En la eritromicina se afecta la cantidad absorbida: disminuye en forma notable en presencia de alimentos<sup>14</sup>.

Quizás uno de los casos más estudiados lo constituye la tetraciclina en presencia de leche. La presencia de cationes bi y trivalentes hace que se formen complejos no absorbibles<sup>15, 16</sup>.

La nitrofurantoína en presencia de alimentos presenta un comportamiento diferente según se trate de macro o microcristales. La presencia de alimentos no hace variar la biodisponibilidad de la nitrofurantoína microcristalina. Sin embargo hace aumentar al doble la cantidad absorbida en los macrocristales. Ello probablemente se debe a que en presencia de alimentos, al retrasarse el vaciamiento gástrico, se retrasa un poco el proceso de absorción, pero a la vez, se le da una mayor oportunidad a los macrocristales para disolverse. Si se considera que la recomendación para la ingesta de este fármaco es que siempre se administre con las comidas debido a su gran poder irritante sobre la mucosa gastrointestinal, ello ha hecho poner en discusión la validez de los estudios de biodisponibilidad en ayunas para la nitrofurantoína macrocristalina<sup>17</sup>.

Además de todas las interferencias que pueden producir los alimentos con el fármaco mismo, existe un segundo nivel de interacción que está relacionado con la forma farmacéutica propiamente tal, o sea, con los elementos que la componen. En ese sentido, los preparados de liberación controlada presentan un campo de investigación bastante amplio y, a modo de ejemplo, se verá la influencia que ejercen los alimentos sobre sistemas de liberación controlada de teofilina.

Para el producto Theo Dur Sprinkle disminuye en forma importante la velocidad de la absorción y la cantidad absorbida en presencia de alimentos<sup>18</sup>. En cambio, para el Theo Dur se observa una ligera disminución en la velocidad pero la cantidad absorbida permanece inalterada<sup>19</sup>.

En el Theo Lair SR disminuye significativamente la velocidad de absorción y se mantiene la cantidad absorbida cuando se administra conjuntamente con alimentos<sup>20</sup> y para el producto Theo-24 se produce un aumento de la velocidad y de la cantidad absorbida<sup>21</sup>. En trabajos hechos en nuestro laboratorio, hemos encontrado que prácticamente no se observan cambios en la



biodisponibilidad en presencia de diferentes tipos de dietas. En conclusión, no se pueden deducir reglas de tipo general acerca de cómo será el comportamiento de los sistemas de liberación controlada en presencia de alimentos, probablemente debido a la gran variedad de sistemas que se utilizan para controlar la liberación. Quizás el caso más dramático lo constituya la aparición del fenómeno denominado liberación abrupta o "dumping", que ha sido observado para un producto de liberación controlada de teofilina<sup>22</sup> y que se produce en presencia de una dieta rica en grasa. La teofilina se libera repentinamente en forma masiva desde el sistema, produciendo concentraciones tóxicas. Si se considera que los productos de liberación controlada suelen llevar dosis mayores que los preparados convencionales, resulta evidente el riesgo para el paciente si es que se produce este fenómeno de liberación abrupta.

En conclusión, la presencia de alimentos es un factor que no debe dejar de considerarse cuando se establecen recomendaciones para la correcta ingesta de medicamentos.

### Referencias

1. GIBALDI M. PERRIER D. *Pharmacokinetics*. Marcel Dekker Inc. New York, 1975.
2. AIACHE J.M. *Biofarmacia*. Ed. El Manual Moderno. México, 1983.
3. MELANDER A. *Clin. Pharmacokin.* 3: 337-351, 1978.
4. TOOTHAKER R., WELLING P. *An. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 20: 173-199, 1980.
5. WELLING P.J. *Pharmacokin. Biopharm.* 5: 291-334, 1977.
6. BATES T., GIBALDI M. *Current Concepts in the Pharmaceutical Sciences in Biopharmaceutics*. Swarbrick J. Lea & Febiger. Philadelphia, 1970.
7. AIACHE J.M. *Pharm. Acta Helv.* 7: 210-220, 1980.
8. WELLING P. *Clin. Pharmacokin.* 9: 404-434, 1984.
9. ALLEN G., POOLE E., CODE F. *Am. J. Physiol.* 207: 906-910, 1964.
10. DAVENPORT H. *Physiology of the digestive tract*, pp. 166. Chicago Year Book, 1961.
11. LEVY G., YUSKO W.J. *Pharm. Sci.* 54: 219-225, 1965.
12. BRANDT J., CASTLEMAN L., RUSKIN H., GEENWALD J., KELLY J., JONES A.J. *Clin. Invest.* 34: 1017-1025, 1955.
13. MISCHLER T., SUGERMAN A., WILJARD D., BRANICK L., NEISS E. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 14: 604-611, 1974.
14. THOMPSON P., BURGESS K., MARLIN G. *Antimicrob. Agents Chemother.* 18: 829-831, 1980.
15. NEUVONEN P., TURAKKA H. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 7: 357-360, 1974.
16. SCHUMACHER G. *Am. J. Hosp. Pharm.* 32: 625-629, 1975.
17. BATES T., SEQUEIRA J., TEMBRO A. *Clin. Pharmacol. Ther.* 16: 63-68, 1974.
18. PEDERSEN S., MOLLER-PETERSEN J. *Pediatrics*, 74: 534-538, 1984.
19. OSMAN M., PATEL R., IRWIN D., WELLING P. *Biopharm. Drug Disposition.* 4: 63-72, 1983.
20. PEDERSEN S. Br. *J. Clin. Pharmacol.* 12: 904-905, 1981.
21. KARIM A., BURNS T., JANKY D., HURWITZ A. *Clin. Pharmacol. Ther.* 38: 642-647, 1985.
22. VAUGHAN L., MILAVETZ G., HILL M., WEINBERGER M., HENDELESS L. *Drug. Intell. Clin. Pharm.* 18: 510, 1984.

## VARIACIONES CIRCADIANAS Y SU IMPORTANCIA EN EL EFECTO DE LOS MEDICAMENTOS

Prof. Ana María Thielemann\*

Se ha comprobado que los ritmos biológicos influyen sobre el efecto de los medicamentos en el organismo. Estos ritmos biológicos pueden ser ultradianos, circadianos, circaseptanos, circalunares, circanuales, siendo los más estudiados los circadianos.

En el efecto que producen los medicamentos en el organismo puede considerarse que influyen dos factores:

- a) La concentración del fármaco en el plasma y por lo tanto en la biofase.
- b) La sensibilidad del tejido blanco al fármaco.

La variación en la concentración del fármaco debido a la variación del tiempo en que es administrado, es lo que se denomina cronofarmacocinética.

La variación en la sensibilidad del tejido blanco, debido a la variación en el tiempo de administración lo que se conoce como cronoestesia.

Estos dos factores pueden superponerse, es decir que a la hora que se obtiene la máxima concentración plasmática, el organismo tenga su máxima sensibilidad; aquí se obtiene un efecto intenso del fármaco.

También puede suceder al revés, estos dos factores pueden contraponerse, es decir que a la hora en que se obtiene la máxima concentración plasmática, el organismo presente la menor sensibilidad al fármaco. En este caso se obtiene un efecto menor o incluso puede no presentarse.

El estudio de los ritmos circadianos de los parámetros farmacocinéticos de una gran cantidad de fármacos, ha demostrado que estos varían de forma reproducible y estadísticamente significativa a lo largo del día.

El objetivo principal de estos estudios cronofarmacológicos es contribuir a la optimización de la terapia, es decir conseguir el máximo beneficio con el mínimo de efectos laterales, dosificando los medicamentos durante el día, de acuerdo a los ritmos biológicos circadianos.

Así como el efecto de los medicamentos tiene un ritmo biológico circadiano, los síntomas de las enfermedades también tienen su ritmo biológico, por lo tanto en la optimización de la terapia se deben tomar en cuenta los ritmos cronofarmacológicos y el ritmo de la enfermedad. Hay enfermedades en que es fácil detectar su ritmo como por ejemplo las enfermedades reumá-

\*Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile.

ticas y asma pero hay otras en que es más difícil y lo que se hace es buscar un ritmo marcador.

La cronoterapia es tremendamente importante en enfermedades crónicas como asma, hipertensión y enfermedades reumáticas y en el tratamiento del cáncer.

En el caso del asma, se sabe que los ataques se producen con mayor frecuencia en la noche, entre las 11 y las 4 de la mañana. Sin embargo hay estudios cronofarmacocinéticos de teofilina que indican que al administrar un comprimido de liberación controlada de teofilina, las concentraciones plasmáticas mayores se obtienen con la administración de la mañana<sup>1</sup>. La cronoterapia propuesta en este caso es administrar 1/3 de la dosis total en la mañana y 2/3 en la noche, de manera de proteger al paciente en la noche. Esto contrasta con la terapia clásica, que consiste en administrar 2 comprimidos de liberación controlada de igual dosis diariamente.

Con respecto a la enfermedad reumática, en la literatura hay mucha información, sobre todo en relación a la cronofarmacocinética de los fármacos utilizados en su terapia. Los antiinflamatorios no esteroideos se comportan de manera bastante parecida entre sí. Se obtienen concentraciones plasmáticas mucho mayores después de la administración de la mañana que después de la administración de la tarde<sup>2, 3, 4</sup>. Esta diferencia obtenida en las concentraciones plasmáticas no sólo se ha visto que influya en el efecto terapéutico. Aparentemente influye bastante en la incidencia de efectos secundarios, ya que luego de las administraciones terapéuticas en la mañana ésta fue de 32%, contra un 7% de incidencia de efectos adversos luego de las administraciones hechas en la tarde<sup>4</sup>.

Una cronoterapia en estos casos, contribuye al cumplimiento del tratamiento y a una mejor calidad de vida del paciente crónico.

Con respecto al tratamiento del cáncer, es aquí donde la cronoterapia ha tenido el efecto más importante, debido principalmente a que se han podido detectar los horarios en que estos fármacos producen su mayor efecto tóxico. Se sabe por ejemplo que la adriamicina produce la mayor toxicidad en la tarde, por lo tanto debe administrarse en la mañana<sup>5</sup>. Al revés, el cisplatino produce la mayor toxicidad en la mañana, razón por la cual debería ser administrado en la tarde<sup>5</sup>. En el caso de quimioterápicos que deban ser administrados en infusión i.v. larga, como por ejemplo el 5-fluoruracilo, en el cual se ha demostrado la existencia de cronofarmacocinética, esta infusión debe hacerse mediante un programa con velocidades de infusión diferentes a lo largo del día<sup>6</sup>.

La importancia de la cronoterapia en el tratamiento del cáncer radica en que los pacientes tratados con cronoterapia tienen mayor probabilidad de sobrevida, 50% más que los pacientes tratados en forma convencional<sup>5</sup>. Es probable que esta mayor sobrevida sea producto de un mejor cumplimiento del tratamiento, debido a la menor incidencia de efectos laterales y por esto mismo a que el organismo del paciente está en mejores condiciones con

respecto al del paciente que ha tenido que sufrir mayor intensidad en los efectos adversos de los anticancerígenos.

De los anteriormente expuesto, se puede concluir que:

- a) La cronofarmacocinética y la cronoestesia demuestran que tanto los efectos deseados como los efectos adversos de muchos medicamentos, sufren variaciones circadianas.
- b) En la terapéutica clásica la administración de la mayoría de los fármacos se hace en dosis iguales, repetidas a intervalos regulares a lo largo del día. Sería necesario integrar los conocimientos cronofarmacológicos a la terapéutica actual sobre todo en el tratamiento de las enfermedades crónicas y en el tratamiento del cáncer.

### Referencias

1. VITALES T., POZO E. *Cronofarmacología*. Revista S.E.F.H. XIII, 6, 437-440, 1989.
2. REINBERG A. *Concepts of Circadian Chronopharmacology*. Ann. N.Y. Acad Sci. 618, 102-115, 1991.
3. OLLAGNIER M., DECOUSUS Y., CHERRAH Y., LEVI F., MECHKOURI M., QUENEAN P. and REINBERG A. *Circadian Changes in the Pharmacokinetics of Oral Ketoprofen*. Clin. Pharmacol., 12: 367-378, 1987.
4. LEVY F., LE LOUN C. and REINBERG A. *Timing Optimized Sustained-release Indomethacin Treatment of Osteoarthritis*. Clin Pharmacol Ther, 37 (1), 77-84, 1985.
5. HRUSHESKY W.Y.M. *Circadian Timing of Cancer Chemotherapy* Science 228, 73-75, April, 1985.
6. PETIT E., MILANO G., LÉVI E., THYSS A., BAILLEUL F., and SCHNEIDER M. *Circadian Rhythm-varying Plasma Concentration of 5-Fluorouracil during a five Day Continuous Venous Infusion at a Constant Rate in Cancer Patients*. Cancer Research. 48: 1676-1679, 1988.

# BIODISPONIBILIDAD DE MEDICAMENTOS Y CONSUMO DE ALCOHOL

*Jorge Chávez\**

El consumo de bebidas alcohólicas es uno de los hábitos más extendidos en cualquier tipo de sociedad. La costumbre de beber alcohol en las más diversas situaciones es una de las características que igualan a los distintos pueblos de nuestro planeta. Su ingestión se produce por lo general de forma voluntaria, como parte de costumbres sociales. En general el alcohol se consume en bebidas, con distinta concentración, aunque puede también encontrarse en diversos preparados líquidos como por ejemplo algunos jarabes que constituyen una forma de ingestión en ocasiones difíciles de determinar.

¿Son compatibles alcohol y medicamentos? Esta interrogante tan frecuente, es producto de la inquietud que provoca en las personas la posibilidad de la administración de un tratamiento medicamentoso en forma conjunta o en horas cercanas a la ingestión de bebidas alcohólicas.

El etanol es una sustancia polar miscible con el agua en todas proporciones, debido a su pequeño tamaño molecular y su carga eléctrica débil, permea fácilmente a través de las membranas celulares por simple difusión<sup>1, 2</sup>. Las modificaciones bioquímicas y fisiológicas que produce en el organismo pueden alterar los fenómenos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los medicamentos<sup>3, 4</sup>.

## MODIFICACIONES PRODUCIDAS POR EL ETANOL

*Absorción:* El alcohol produce irritación en las mucosas del tracto gastrointestinal (TGI), por lo que puede modificar en mayor o menor medida la biodisponibilidad de los medicamentos al afectar la integridad del TGI, modificando los sitios de absorción o produciendo un compromiso del estado general<sup>5</sup>. La ingestión ya sea aguda o crónica de etanol produce variados cambios en el TGI. Se ha señalado que la ingestión aguda de alcohol puede provocar alteraciones como<sup>6</sup>:

1. Inhibición del vaciamiento gástrico, producto de un espasmo en el píloro.
2. Aumento de la perfusión gástrica e intestinal.

\*Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Universidad de Chile.

### 3. Irritación y pérdida de integridad de la mucosa que recubre el TGI.

Si la ingestión se transforma en crónica, los efectos que produce el etanol a nivel del TGI se pueden resumir en<sup>7</sup>:

1. Atrofia de la mucosa intestinal que puede derivar en un síndrome de malaabsorción.
2. Deficiencia de una variedad de enzimas, lo que trae asociado enfermedades oportunistas y metabólicas.
3. Alteraciones en el transporte de proteínas.

*Distribución:* La distribución de los medicamentos también puede verse afectada por la ingesta de alcohol. Se ha señalado por ejemplo que bajas dosis de etanol producen un aumento del débito cardíaco y de la velocidad de entrega de medicamentos a los tejidos pudiendo ocasionar además un aumento del clearance de fármacos de alta extracción hepática. Dosis altas de alcohol producen el efecto inverso<sup>8</sup>.

La unión de fármacos a las proteínas plasmáticas puede verse alterada por un aumento de la fracción libre del principio activo como consecuencia de una hipoalbuminemia, provocando cambios en la distribución y otras modificaciones hemodinámicas<sup>9</sup>.

*Eliminación:* La eliminación puede verse afectada por las alteraciones del clearance hepático intrínseco y las modificaciones del flujo urinario que puede inducir la ingestión crónica de alcohol<sup>4, 8</sup>.

*Metabolismo:* Los efectos del alcohol sobre el metabolismo de los fármacos se relacionan con la afección del sistema microsomal de oxidación del etanol que forma parte de los sistemas microsomales de metabolización de fármacos. Estos sistemas son oxidativos y pueden seguir tres vías, siendo la principal la que se realiza en el citosol por la alcohol deshidrogenasa<sup>4, 5, 6</sup>.

### EFEECTO ANTABÚS

Diversos fármacos pueden alterar en forma aguda la metabolización del etanol o de sus productos de degradación. Los inhibidores de la acetaldéhid deshidrogenasa son capaces de producir, al asociarse con alcohol, la llamada reacción tipo disulfiram o efecto antabús. Esta interacción medicamentosa resulta ser espectacular y sus manifestaciones clínicas son de orden cardiovascular<sup>6, 8, 9</sup>. Fármacos como el metronidazol, la griseofulvina, propranolol y algunas cefalosporinas son ejemplos de esta situación<sup>6</sup>.

## OTRAS INTERACCIONES

Los medicamentos, pueden presentar diferentes interacciones con el etanol en el organismo, ya sea disminuyendo o aumentando su concentración plasmática o potenciando los efectos indeseables del alcohol.

La combinación de fármacos hipoglucemiantes puede ocasionar reacciones impredecibles y variadas que van desde cuadros ligeros de reacción antabús hasta hipoglucemias severas. Uno de estos casos es el de la tolbutamida, el uso excesivo de alcohol produce un aumento de la vida media plasmática de este medicamento por la acción hipoglucemiante del alcohol que potencia los efectos de los antidiabéticos orales. Sin embargo en alcohólicos crónicos se observa el efecto contrario, es decir una alteración en la biodisponibilidad de tolbutamida, por una mayor rapidez en la eliminación<sup>6</sup>.

El alcohol potencia las acciones depresoras a nivel del sistema nervioso central de las benzodiazepinas, aunque este efecto no siempre es fácil de determinar. El caso mejor estudiado es el del diazepam, en estudios con administración aguda de etanol y alcoholemias entre 800 y 1.000 mg/L se encontró que el área bajo la curva de la administración con etanol fue significativamente superior que aquella sin etanol, esto fue válido para la concentración total de diazepam como para la fracción plasmática libre del medicamento. Esta interacción también puede ser pesquisada por medio de los metabolitos del principio activo, en este caso el área bajo la curva del N-desmetildiazepam fue menor en la administración con etanol, la explicación parece estar en la influencia del etanol sobre el clearance intrínseco del diazepam particularmente vía N-desmetilación<sup>9</sup>.

Los datos sobre consumo crónico de alcohol y benzodiazepinas no están claros, encontrándose estudios contradictorios. Es importante informar al paciente de la disminución psicomotora que se puede producir y siempre que sea posible administrar benzodiazepinas de vida media corta, con lo cual la posibilidad de interacción farmacocinética es menor.

La acción del etanol sobre los mecanismos psicomotores y metabólicos es indiscutible, pero el factor individual juega un rol muy importante tanto como las circunstancias asociadas a la absorción.

La fenitoína es otro ejemplo de alteración de la biodisponibilidad en presencia de alcohol, el abuso crónico de etanol aumenta el metabolismo de la fenitoína, situación que puede producir un retroceso en el tratamiento de los pacientes con aparición de crisis epilépticas. El clearance total y la fracción libre de fenitoína son los parámetros que más se ven afectados por la ingestión crónica del etanol. El aumento del aclaramiento del principio activo se debe a inducción enzimática, hecho que puede confundirse por el consumo de alcohol al competir por los sistemas metabolizadores. Sin embargo esta inducción no se sabe si se relaciona con el etanol o con la capacidad autoinductora de la fenitoína. Conviene en estos casos evitar de todas formas el consumo de alcohol<sup>6,9</sup>.

El clormetiazole, un sedante de amplio uso en Europa, ilustra otro ejemplo de alteración de la biodisponibilidad en presencia de etanol. Cuando se administra con dosis altas de alcohol, parámetros como concentración máxima, tiempo en que se alcanza esta concentración máxima y vida media de eliminación no se ven alterados, sin embargo el área bajo la curva se ve significativamente aumentada, lo que provoca un aumento en la cantidad que queda disponible para que el organismo pueda hacer uso de ella con el consiguiente aumento de su efecto<sup>6</sup>.

En nuestro laboratorio se han estudiado los efectos de la ingestión aguda de etanol sobre la farmacocinética de varios antibióticos<sup>10, 11</sup>, uno de ellos es la amoxicilina, una penicilina semisintética. Los resultados han mostrado que la absorción está retardada cuando el medicamento se administra con mezcla hidroalcohólica o con pisco-sour, el efecto es más evidente en este último caso.

Los parámetros farmacocinéticos obtenidos como lag-time, tiempo en que se alcanza la concentración máxima y vida media de disposición aumentan, mientras la constante de absorción disminuye cuando la amoxicilina es ingerida con alcohol en comparación con los respectivos valores control, es decir cuando el medicamento es administrado con agua. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los valores obtenidos para la ingestión con mezcla hidroalcohólica y pisco-sour, demostrándose de esta forma que es el etanol el responsable de la interacción y no otros componentes de la bebida. Los valores de área bajo la curva (ABC) tienden a aumentar cuando la amoxicilina se administró con etanol en comparación con el control, sin embargo las diferencias no fueron significativas, así puede concluirse que el etanol influencia sólo la velocidad pero no la extensión de la absorción de medicamento. Este retardo en la velocidad se debería a la inhibición del vaciamiento gástrico y a la menor solubilidad de amoxicilina en alcohol. Los resultados indican que no hubo influencia del etanol en los parámetros de biodisponibilidad para este antibiótico<sup>10</sup>.

Un estudio similar fue realizado para eritromocina, utilizando esta vez sólo agua y pisco-sour. Durante toda la prueba se mantuvo una alcoholemia de 0,5 g/L. Se observó un retardo en el lag-time cuando el medicamento fue administrado con pisco-sour, los otros parámetros de absorción evaluados no experimentaron variación en comparación con el control. El ABC experimentó una disminución en presencia de etanol, esta situación puede explicarse por una menor concentración plasmática máxima y una mayor eliminación aún cuando estas alteraciones fueron sólo cualitativas. Sin embargo uno de los voluntarios presentó un comportamiento atípico, los valores de concentración plasmática para eritromocina fueron menores cuando se administró el medicamento con agua. En este caso la ingesta aguda de alcohol produjo un aumento dramático en el ABC. Se cree que éste es un fenómeno idiosincrático<sup>11</sup>.

En resumen, el etanol produce diferentes interacciones con medicamen-



tos, las que dependen en gran medida de la cantidad y duración de la ingesta; el efecto que el consumo agudo de alcohol tiene sobre diferentes fármacos, está relacionado con una disminución temporal del clearance de principios activos metabolizados por vía oxidativa. En contraste la ingesta de etanol por largo tiempo puede producir un aumento en el clearance de algunos medicamentos. Las consecuencias de estos cambios dependen de la extensión del daño provocado.

En países como Chile, en que alrededor del 80% de la población adulta ingiere bebidas alcohólicas habitualmente o con frecuencia, existen muchas posibilidades de que se administren medicamentos en forma conjunta o en tiempos próximos a la ingesta de etanol, por lo tanto, la información apropiada y con adecuado respaldo científico como asimismo el trabajo educativo sobre esta materia parece de la mayor importancia y conveniencia.

Es altamente conveniente, abstenerse en lo posible de la ingestión de alcohol durante el tiempo que dure el tratamiento medicamentoso, los efectos indeseables que pueden derivarse de esta interacción son variados y dependen del medicamento y de la alcoholemia. En todo caso la consulta oportuna constituye siempre un procedimiento apropiado para resolver cualquier duda específica sobre el particular.

### Referencias

1. HOLFORD N. *Clinical Pharm.* 13: 273-292 (1987).
2. LANE E., GUTHRIE S., LINNOILA M. *Clin. Pharm.* 10: 228-247 (1985).
3. VASILIOU V., MALAMAS M., MARSELOS M. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 58: 305-310 (1986).
4. LINNOILA M. *Ann. Clin. Res.* 6: 7-18 (1974).
5. SUSICK R., ZANNONI V. *Clin. Pharmacol. Ther.* 41:5, 502-509 (1987).
6. FERRÉ M., SALVÁ P. *Bases de la Terapéutica* 13: 369-377 (1989).
7. MATTILA M., LAISI U., LINNOILA M., SALONEN R. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 50: 370-373 (1982).
8. BECHTEL P. *Therapie* 36: 257-260 (1981).
9. KOYSOOKO R., LEVY G.J. *Pharm. Sci.* 63: 6, 829-833 (1974).
10. MORASSO I., HIP A., MÁRQUEZ M. GONZÁLEZ C., ARANCIBIA A. *J. Clin. Pharmacol. Ther. and Toxicol.* 26: 9, 428-431 (1988).
11. MORASSO I., CHÁVEZ J., GAI N., ARANCIBIA A. *J. Clin. Pharmacol. Ther. and Toxicol.* 28: 10, 426-429 (1990).

# BIODISPONIBILIDAD Y USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS EN EL MEDIO HOSPITALARIO

*Emilia Espinoza Bravo\**

Sin duda alguna, la información relacionada con la biodisponibilidad de los medicamentos es un factor crucial en el buen uso de ellos, contribuyendo con un buen uso de los parámetros, a que se obtenga una respuesta terapéutica efectiva en el paciente.

Sin embargo, en la práctica a nivel hospitalario existen ciertas dificultades que pueden impedir parcial o totalmente el que se consideren para la administración del medicamento los factores que puedan alterar su biodisponibilidad.

Algunas de estas dificultades son las siguientes:

- Acceso oportuno a la información.
- Desconocimiento de la bioequivalencia de medicamentos entre los diferentes productores.
- Polifarmacia con los pacientes.
- Sistema de horario de turnos del personal que administra los medicamentos.
- Complejidad de las patologías.
- Restricción de tipo presupuestario.
- Significancia clínica de la alteración, no establecida para un gran número de fármacos.

En general la literatura disponible es muy rica en información dirigida a la farmacocinética propia del medicamento, no es difícil obtener los datos de vida media, volumen de distribución, etc. pero no sucede lo mismo con la información relacionada a la administración correcta del medicamento y a la denuncia de los factores que pudieran alterar su biodisponibilidad. En relación a los prospectos de los fabricantes llama también la atención la carencia de este tipo de información considerando la importancia que ella tiene. Siendo normalmente este folleto el que produce el primer acercamiento entre el productor y los profesionales de la salud, cuando un medicamento es lanzado al mercado, podrían ser ellos una excelente herramienta de educación y difusión masiva. No hay que dejar de considerar por otra parte, que un número importante de Centros Asistenciales no tienen un acceso fácil y rápido a las bibliotecas especializadas.

\*Servicio Farmacia Hospital Clínico Universidad de Chile.

La bioequivalencia de los medicamentos entre los diferentes fabricantes es un punto normalmente desconocido a nivel de la Farmacia de Hospital. Los resultados de estas evaluaciones emanan normalmente en nuestro país de las Universidades, resguardándose la identidad de los evaluados. No es poco frecuente que los estudios revelen que existe un cierto riesgo para los pacientes, lo que avala los esfuerzos que se realicen para solucionar un vacío legal al respecto.

La complejidad de las patologías que se observa en un paciente hospitalizado, y el grado de compromiso de ellos favorece la polifarmacia, a lo que se adiciona la gran cantidad de medicamentos y las mezclas entre ellos, es más frecuente observarlas en los hospitales en que la disponibilidad de recursos económicos lo permite, o bien se realiza docencia. Es usual que un paciente hospitalizado reciba un promedio diario de seis medicamentos diferentes, lo que dificulta su distribución, considerando los posibles factores que alteren su biodisponibilidad. El grado de complejidad de la patología, por otro lado dificulta el evaluar y reconocer espontáneamente, cuando una respuesta terapéutica no es la esperada, si se debió a factores asociados a los medicamentos.

Muy ligado a los puntos anteriores está el sistema de turnos del personal en un hospital, por esto durante el transcurso horario pueden ir cambiando también criterios, prescripciones y esquemas de administración. Este factor es el que avala con más fuerza la educación y difusión masiva relacionada a la administración correcta de los medicamentos, punto donde la biodisponibilidad juega su rol. Una educación de fácil comprensión y acceso regular, soluciona la escasez de tiempo que podría usarse como una excusa y justificación por parte de los profesionales. Un clásico como la administración de Tetraciclina con leche, y la anulación de su efecto terapéutico, sólo puede ser establecido por su difusión continua y repetitiva.

Los horarios de administración de medicamentos, se relacionan normalmente con las horas de cambio de turno, siendo ésta par, se favorece la administración en horas impares. Ésta ya limita el número de posibilidades dentro de un mismo día, y para aquel paciente que tiene varias prescripciones, la posibilidad horaria para que no se produzca una mezcla medicamento-medamento o medicamento-alimento, no va más allá de 2-3 posibilidades dentro de las 24 horas.

Los antiácidos, medicamentos para los que se sabe con certeza que pueden alterar la biodisponibilidad de otros, son usados en nuestro hospital en un promedio de 35 litros/mes, presentando el mayor porcentaje de uso el servicio de Nefrología, 30-37%; Unidad de Tratamiento Intensivo, 11-20%; y Medicina Interna, entre 7 y 10%.

La cuantía de su uso permite proyectar la cuantía del potencial riesgo de alteración de la biodisponibilidad de otros medicamentos, y una realidad oculta en los hospitales, que merece ser considerada y evaluada para evitar los posibles factores asociados a fracasos terapéuticos.

El efecto reportado con mayor frecuencia para los antiácidos es disminución en la absorción de los medicamentos administrados en forma conjunta, lo que obliga, para la Digoxina, realizar monitorización de los niveles plasmáticos. Para la Teofilina de liberación sostenida se recomienda también la monitorización plasmática, pero esta vez porque los antiácidos aumentan su absorción. Existiendo en la actualidad cada vez un número mayor de formas farmacéuticas con sistemas de liberación regulada, no deja de ser preocupante el asumir conductas más comprometidas con la biodisponibilidad de los medicamentos a nivel hospitalario.

De los factores que afectan la biodisponibilidad, se pueden encontrar todos ellos en un paciente hospitalizado, pH gastrointestinal y velocidad de vaciado gástrico, alterados por una patología o modificados por medicamentos o alimentos, alteración por los factores fisicoquímicos y tecnológicos de la formulación, por la polifarmacia, factores que se suman al somero análisis expuesto.

Aún considerando que la realidad hospitalaria es compleja y que para lograr un efecto terapéutico exitoso interactúan un sin número de variables y factores (paciente, patología, profesionales, tecnología, medicamentos, etc.) y que todos ellos no pueden ser controlados, cualquier esfuerzo realizado, que minimice el porcentaje de incertidumbre, es valioso cuando la meta principal es el paciente, paciente que por su estado de enfermedad asume un rol de receptor pasivo.

COLOQUIO SOBRE RELACIONES  
UNIVERSIDAD E INDUSTRIA

## INTRODUCCIÓN DEL PROFESOR AQUILES ARANCIBIA

En nombre del Comité Organizador quiero agradecer la presencia de ustedes que asisten a este coloquio que hemos programado con los profesores e investigadores que participan en el Segundo Simposio Internacional sobre Biodisponibilidad de Medicamentos. La idea de realizar este coloquio se basa esencialmente en el hecho de que, como se ha repetido en multitud de oportunidades, en la economía del futuro será cada vez más determinante el conocimiento técnico y científico que se tenga.

Parece ser un hecho de reconocimiento general que la génesis del conocimiento está adquiriendo cada vez mayor velocidad y se concentra a su vez en pocos países. Enfrentar esta realidad en el presente es de suma importancia, porque el nivel de vida que los pueblos puedan alcanzar depende fundamentalmente de su eficiencia en la generación y aplicación del conocimiento. Se ha definido la innovación tecnológica como el conjunto de los pasos que surgen desde la creación del conocimiento nuevo y culminan con su eficiente aplicación.

Sergio Molina, Ministro de Planificación del país, ha señalado recientemente: "Chile ha sustentado su crecimiento económico del último tiempo en una utilización más eficiente de sus riquezas naturales. Este proceso continuará vivo, pero se acerca su momento de saturación, debido a la probable competitividad a que accederán pronto otras economías capaces de producir bienes semejantes a los nuestros. De ahí la urgencia de agregar valor a nuestros productos, innovando e invirtiendo más.

En la economía del futuro, será cada vez más determinante el conocimiento científico-técnico acumulado, las condiciones de competencia forzarán a las empresas más importantes a ser extremadamente celosas en la custodia de su capital cognitivo. Los chilenos no tenemos por qué partir de la base de que el conocimiento nos será concedido más allá de lo estrictamente indispensable para asegurar el funcionamiento eficaz de las filiales y de nuestra mano de obra, la cual como sabemos es aún barata. Y no creemos que el concepto de "mano de obra" se circunscribe, dentro del mercado internacional, al simple trabajo manual. En su acepción real, global, la "mano de obra" significa, en términos monetarios, algo más amplio, que integra también a los ejecutivos locales, altos o medios".

Es en este contexto donde nos parece apropiado discutir el tema de la relación universidad-empresa.

En este simposio tenemos la fortuna de contar entre nosotros con un grupo de destacadísimos científicos de Europa y los Estados Unidos y hemos

querido entonces, compartir con los directivos de la industria farmacéutica nacional, los nuevos conceptos sobre ciencia y tecnología que se manejan en los países desarrollados, la visión y las proyecciones que puede tener la relación entre la universidad y la industria, la transferencia tecnológica y la transferencia de conocimientos. Ese es el objetivo central de esta reunión.

Los profesores que nos acompañan son el Dr. Jean Marc Aiache, profesor de Biofarmacia y Tecnología Farmacéutica de la Universidad de Clermont-Ferrand, Francia; el Dr. Klaus Steffens, de la Universidad de Braunschweig de Alemania; el Dr. Stanley Davis, de la Universidad de Nottingham, Inglaterra; el Dr. Wolfgang Ritschel, de la Universidad de Cincinnati, Estados Unidos; la Dra. Lisbeth Illum, de la Universidad de Nottingham, Inglaterra, y el Dr. Alfonso Domínguez, de la Universidad de Salamanca, España.

El desarrollo del coloquio se va a realizar de la siguiente manera: cada uno de los profesores invitados va a hacer una exposición de unos 10 a 15 minutos y posteriormente, y eso esperamos que sea la parte más rica de esta reunión, ustedes podrán hacer los planteamientos, consultas e intercambio de ideas que enriquezcan realmente la reunión de esta mañana.

Yo quiero pedirle al Dr. Jean Marc Aiache que inicie esta ronda de participación. Quisiera decir en forma muy resumida que el profesor Jean Marc Aiache es Farmacéutico y Doctor en Farmacia. Es profesor de Biofarmacia y Tecnología Farmacéutica y Director del Departamento de Biofarmacia de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Clermont-Ferrand. Es miembro de 19 sociedades científicas y pertenece a numerosas comisiones y organizaciones estables vinculadas con los medicamentos y el quehacer profesional farmacéutico. Ha recibido varios premios y distinciones. Ha publicado alrededor de 200 trabajos científicos y es autor y coautor de varios libros sobre Biofarmacia y Farmacocinética y en su Centro de Investigación en Clermont-Ferrand tiene una muy intensa actividad e interacción con la Industria Farmacéutica francesa y de Europa... El profesor Jean Marc Aiache tiene la palabra.

### Doctor *Jean Marc Aiache*

Gracias Aquiles... tú has olvidado que soy Miembro Correspondiente de la Academia de Ciencias Farmacéuticas de Chile...

Buenos días a todos... No es un regalo empezar el primero en la mañana.

Para hablar del tema de las relaciones entre la universidad y las industrias, quiero hacer un pequeño esbozo sobre la organización de la investigación en Francia, para ver el sitio que ocupa la farmacia. Ahora estamos en contacto muy estrecho con los industriales.

En Francia tenemos dos organizaciones oficiales que se preocupan de la

investigación. El primero es el Centro Nacional de la Investigación Científica, CNRS, que se preocupa de la investigación básica y trabaja esencialmente con la química, la física, la fisiología. Esta organización no se preocupa del medicamento. Hay una sección de farmacología, pero es una farmacología básica y no existe la palabra farmacia en esta organización.

La segunda organización, es el Instituto Nacional de Investigación Médica, INSERM. En esta segunda organización hay muchas secciones y existe también la farmacología. Existen principalmente las disciplinas médicas, es decir, la cirugía, la odontología, etc., y, de nuevo, no existe la palabra farmacia. Las Facultades de Farmacia que quieren pedir dinero a estas dos organizaciones, no pueden hacerlo porque para estas dos organizaciones el medicamento no es relevante. Lo que es más importante es lo que está antes del producto, es decir la síntesis, la extracción de los medicamentos, pero la preparación de las formas galénicas y todo lo que ocurre después de la administración, por ejemplo, la biofarmacia y la farmacocinética, no existen. Existen, sin embargo, algunas secciones como la nefrología y los problemas de medicamentos en los pacientes que tienen problemas renales. Pero son para los pacientes y no para hacer formas farmacéuticas o evaluarlas en estos pacientes. Es por eso que en Francia ahora, es necesario para la farmacia tener contactos estrechos con los industriales farmacéuticos.

¿Cómo se hacen las relaciones?... Al inicio, hace 20 años, las relaciones entre los universitarios e industriales no eran bien consideradas. Es decir, el profesor que tenía un contacto con los industriales era considerado como una persona especial, que no era un universitario puro. Universitario... pero que había seguido un camino... que no era el verdadero. Ahora por suerte las cosas han cambiado y es diferente.

¿Cómo se hacen las relaciones? Hay muchos tipos de relaciones. En nuestro caso tenemos varios tipos de relaciones, por ejemplo la consulta. Un industrial tiene un problema con un fármaco y viene a conversar con nosotros, para estudiar la posibilidad de hacer una forma farmacéutica un poco más elaborada, o si puede ser administrado por una vía diferente, etc.

Esa es la consulta simple, que tiene una duración de uno o pocos días. Después de esta consulta es posible que el industrial vuelva con 1 kilogramo del fármaco diciéndonos: "Desarrolle para nosotros una forma farmacéutica". Quiere decir que la consulta preliminar fue interesante. Ahora usted tiene el problema... hay que hacerlo. Empieza el estudio del presupuesto para el trabajo, de su duración, programación, etc. En este caso hacemos un trabajo completo. Es decir, a partir del polvo, tratamos de obtener una forma farmacéutica óptima y preparamos al mismo tiempo toda la documentación farmacéutica, para el control de las materias primas, del producto terminado, y también la documentación clínica, farmacológica y farmacodinámica.

No todo se hace en mi laboratorio evidentemente. Tenemos ahora, un Centro de Competencia, con médicos, con farmacólogos, etc. y con ellos hacemos una programación total del trabajo.



Todo se supervisa en el laboratorio y hay una persona que dedica su tiempo a verificar que la programación se siga de manera segura. Durante este trabajo hacemos también los estudios de biodisponibilidad y para eso tenemos un Centro de Biodisponibilidad.

En Francia, ahora tenemos una nueva ley que establece de manera precisa todas las condiciones de trabajo cuando participan voluntarios humanos: tenemos un médico full time y 6 habitaciones en una clínica privada, en las cuales podemos introducir los voluntarios y seguirlos durante uno o dos días, dependiendo de la duración del estudio. Si se debe hacer un estudio durante un tiempo más largo, tenemos un sistema de farmacovigilancia con el voluntario. Un sistema de radio, si el voluntario tiene un problema... aprieta un botón que está en una cajita que lleva alrededor de su cuello e inmediatamente podemos saber dónde está y puede ir un médico. Hasta este momento no hemos tenido problemas. Toco madera.

Por otra parte, si no hacemos el desarrollo total de la forma farmacéutica, podemos hacer la de la documentación. A veces una compañía farmacéutica tiene una forma farmacéutica que está lista y nos lleva una documentación para hacer una relación crítica, como lo exige ahora la autoridad sanitaria francesa y de Europa. Esto quiere decir que debemos estudiar la documentación y hacer críticas y sobre todo, que debemos hacer una verificación de todas las técnicas que se indican en ella. Por ejemplo para el control de la materia prima y para el producto terminado.

Esta relación de experto es importante y si no está correcta, la compañía no puede obtener la autorización para entrar en el mercado. El Registro depende de esta relación de los expertos. Nosotros podemos hacer estos expertizajes.

Como yo he dicho, nuestro laboratorio es prácticamente un centro de Competencias y tenemos relaciones con nuestra Facultad de Ciencias Básicas, esencialmente física y matemática y con médicos, etc., para hacer los ensayos clínicos.

Espero que el próximo año podamos salir de la universidad pero, no totalmente. Esto quiere decir que vamos a crear una sociedad, que sería hija de la Universidad. En un nuevo laboratorio, en un nuevo edificio que debe tener, yo espero, dos pisos, uno de investigación y de control y otro dedicado totalmente a la fabricación de los lotes pilotos para los ensayos clínicos.

Parece que es una idea interesante y se debería realizar el próximo año. Al mismo tiempo vamos a crear un nuevo diploma que es de Ingeniero Farmacéutico que debe ser otorgado por la Universidad de Clermont-Ferrand.

Si ustedes tienen preguntas... después... gracias.

Aquiles Arancibia: Gracias Jean Marc. Las preguntas las vamos a hacer al final de la exposición de todos los participantes en este coloquio.

Quisiera ofrecer la palabra a la profesora Illum que tiene una amplia trayectoria en el campo de las ciencias farmacéuticas. Ella obtuvo su título en

la Universidad de Dinamarca e hizo allí también su doctorado. En 1987 se trasladó a la Universidad de Nottingham donde actualmente es profesora especial.

Ella ha desarrollado una destacada labor científica en el campo de los nuevos sistemas de administración de medicamentos, especialmente en lo que se refiere a la orientación de los medicamentos al tejido blanco. Es decir al sitio específico de acción. Ha publicado una cantidad muy alta de trabajos científicos y en este momento es directora de la compañía Dambiosyst del Reino Unido. Una compañía especializada en desarrollo de sistemas terapéuticos y biofarmacéuticos.

### Doctora *Lisbeth Illum*

Mi campo principal de investigación es en el área de la administración de fármacos y su orientación el sitio de acción. Probablemente soy diferente de los colegas aquí presentes, en que soy originaria de Dinamarca y tengo experiencias del sistema danés, pero también trabajo en Inglaterra y también tengo experiencia en el Sistema Británico y en las universidades. En Dinamarca, todo el conjunto de propiedad intelectual es muy diferente de lo que es en Inglaterra. En Dinamarca el científico es el dueño absoluto o total de toda la propiedad intelectual que ha creado y ello significa que usted puede, cuando ha hecho un invento, obtener una patente y conservarla para sí y puede también explotarla por sí mismo.

Habiendo trabajado en Dinamarca por más de 20 años, me trasladé a la Universidad de Nottingham llevando conmigo mis derechos de propiedad intelectual. Comencé a trabajar en la Universidad de Nottingham siendo patrocinada por una compañía americana, para hacer investigación en sistemas de administración de fármacos para péptidos y proteínas. Al mismo tiempo iniciamos una pequeña compañía llamada Danbiosyst, derivada de las palabras Danish Biological Systems, para explotar mis derechos de propiedad intelectual que había traído conmigo desde Dinamarca, sobre nuevos sistemas de administración para péptidos y proteínas, especialmente sistemas de administración transmucosa. La compañía comenzó en la universidad, usando espacio y facilidades de la universidad.

En el Reino Unido, el gobierno, bajo la señora Margareth Thatcher, alentó a los científicos a tratar de explotar sus derechos de propiedad intelectual para tratar de venderlos a la Industria o sacarlos y explotarlos fuera de la universidad. Se han creado en el Reino Unido los denominados Parques Científicos, que están conectados y muy cerca de la universidad. Son pequeñas unidades de edificios especiales diseñados para las necesidades de pequeñas compañías que se han originado principalmente en la universidad y que no tienen mucho dinero.

En 1989 trasladamos la compañía al Parque Científico en donde nos instalamos en un pequeño edificio de 2.500 pies cuadrados. Esta compañía tiene ahora 16 empleados y yo soy su Director General.

Nosotros trabajamos con la industria en el sentido de que hemos obtenido alrededor de 10 patentes, todas en el campo de sistemas de administración para péptidos y proteínas. Básicamente como ya dije, en administración transmucosa.

Nosotros podemos realizar lo que podríamos llamar las actividades preclínicas y desarrollar nuevos sistemas de administración para cualquier droga péptica que una compañía pudiera desear.

Podemos realizar estudios de estabilidad, ensayos con animales, etc., pero lo que creo es lo más importante es que lo que estamos vendiendo es realmente las ideas que tenemos, ideas sobre como administrar a través de las membranas drogas que presentan dificultades.

Yo he encontrado muy interesante, y muy diferente, el trabajar en la industria, en la pequeña compañía que nosotros tenemos.

Yo soy también todavía, profesora en la universidad. Supongo que habiendo sido académica por más de 20 años, es muy difícil abandonar esa parte de uno mismo. Todavía tengo estudiantes y tenemos lazos o contactos muy estrechos con la universidad. La compañía como tal tiene muchos aparatos propios pero aún usa facilidades de la universidad.

Nosotros nos relacionamos también con la universidad en términos de tener consultores entre la gente de al menos el Departamento de Ciencias Farmacéuticas, de modo que tenemos mucha interacción y hacemos mucho trabajo en común. En verdad, si obtenemos de la industria un trabajo que creemos que nos gustaría compartir con el Departamento de Ciencias Farmacéuticas podemos en realidad hacer el trabajo con ellos. De modo que nos veamos a nosotros mismos como una parte que interactúa con la universidad.

La compañía es propiedad privada. Pertenece principalmente a sus directores. No ha recurrido a préstamos. Se ha construido sobre la base de las utilidades de los diferentes convenios y diferentes proyectos que hemos tenido y que todavía tenemos con la Industria.

La forma en que tomamos los proyectos con la industria es muy variada. La mayoría de las veces comenzamos con un fármaco que no tiene un sistema de administración. Escribimos una descripción del proyecto, lo discutimos con la compañía y luego establecemos un proyecto que durará de uno a dos años con etapas bien definidas. Esto significa que si la Industria cree que el proyecto no va bien encaminado o quieren detenerlo, pueden hacerlo en diferentes puntos a lo largo del proyecto. Pero al mismo tiempo, también definimos muy claramente desde el principio como se efectuará la explotación, lo que significa establecer qué tipo de "royalties" obtendremos, como evolucionará el proyecto y cuanto tiempo va a tomar, cuales son los pagos anticipados, etc. De modo que establecemos las principales partes del acuerdo de licencia desde el comienzo.

Encontramos que es muy importante que la Compañía no sea lo que podría llamarse una compañía de servicios. No estamos interesados en hacer prestación de servicios para la industria. Lo que quiere decir que no queremos hacer diferentes pruebas para la Industria y luego entregarles algunos resultados. Lo que queremos es ser parte del desarrollo completo, ya que creemos que tenemos mucho "input" intelectual en el desarrollo de las diferentes formulaciones.

En Inglaterra, es muy difícil en este momento, obtener capital de riesgo para apoyar a pequeñas compañías. El capital de riesgo en el Reino Unido es ciertamente nada parecido al capital de riesgo en Estados Unidos que parece "tirar dinero" dentro de cualquier pequeña compañía que tenga una buena idea. De modo que ha sido muy esencial para nuestra compañía el ser capaz de sobrevivir sobre la base de los ingresos que hemos podido generar nosotros mismos. Nosotros tratamos ahora de desarrollar la compañía para que sea capaz de tomar cada nueva formulación a través de las pruebas clínicas de Fase I y desde las pruebas de Fase I transferir la formulación y el invento y la tecnología a la compañía que ha efectuado la inversión.

Durante los años hemos sido financiados mucho por el gobierno del Reino Unido, en el sentido de que hemos obtenido cuatro "grants" de parte de la *Trade and Industry*. Ellos son *grants* denominados *Smart Awards*. Lo que no sólo quiere decir que somos muy *Smart* si conseguimos uno (sonríe) sino también que usted lo consigue si tiene una buena idea, en términos de desarrollo.

También hemos tenido la fortuna de obtener un importante Grant de parte de la Comunidad Europea, lo que se denomina un *TYPE ONE AWARD*, establecido para apoyar o financiar interacciones entre la industria y las universidades dentro de los países de la Comunidad Económica Europea (CEE) y el que nosotros tenemos es para el desarrollo de todos los sistemas de administración para péptidos y proteínas. Los socios en este conglomerado pertenecen a Italia, Bélgica, el Reino Unido. Comenzó en octubre y es un programa de 4 años donde la CEE paga 50% de todos los costos de este Programa Award. El único problema con él, es que se supone que usted venderá cualquier tecnología que pueda descubrir, dentro de la CEE. De modo que es para promover el desarrollo de nuevas tecnologías dentro de la CEE y no para venderlas al Japón o los Estados Unidos, supongo.

Lo que me ha gustado en mi paso parcial desde la universidad a la industria, es ser independiente y poder hacer investigación en lo que yo realmente quiero hacer. Y también ser capaz de ver cómo las ideas pueden en realidad pasar desde la universidad, desde la fase de investigación básica a un exitoso sistema de administración colocado en el mercado.

Pero creo que ha sido un trabajo bien duro desarrollar tal compañía. Muchas gracias.

*Aquiles Arancibia*

Muchas gracias Dra. Illum...

Quiero pedir ahora al Dr. Klaus Steffens nos haga una presentación de su experiencia en este campo. Klaus Steffens es Profesor de Tecnología Farmacéutica de la Universidad de Braunschweig. Es autor de numerosas publicaciones, miembro de Comités Editoriales de un número importante de revistas y publicaciones científicas. Es un experto en materia de desarrollo de formulaciones farmacéuticas sólidas y tiene también una amplia experiencia en la relación universidad-industria.

Doctor *Klaus Steffens*

Muchas gracias Aquiles por la introducción.

Primero permítanme decir algunas palabras sobre nuestro instituto.

En la Universidad Técnica de Braunschweig no tenemos Facultad de Medicina de modo que los proyectos conjuntos universidad-industria se dan en el campo técnico y no en el ámbito clínico o farmacológico. Esto es lo primero que quiero decir.

Nuestro Instituto tiene dos profesores, alrededor de 10 a 15 científicos y un personal no científico de 10 a 15 personas. Lo que recibimos de parte del gobierno, por año, para efectuar todos los trabajos que como Instituto Universitario tenemos que realizar es, de alrededor de US\$ 50.000 (río...). Con esta suma tenemos que pagar todos los costos, excepto los salarios y la energía... ustedes pueden imaginar que nosotros debemos hacer un montón de cosas para llevar dinero al Instituto...

La experiencia que hemos adquirido en la última década se refiere principalmente al campo de la tecnología de tabletas, al campo de las formas farmacéuticas estériles y a lo que es esencialmente mi trabajo, el campo de los dispositivos médicos... pequeñas piezas de plástico para uso clínico. Esta es la experiencia que hemos tenido durante los últimos años. Les daré algunos ejemplos.

En una conferencia que dicté ayer sobre formas farmacéuticas describí un sistema emulgente para suspensiones que fue un proyecto conjunto con la Industria. Una Empresa alemana vino a nuestro Instituto con una nueva droga que era totalmente insoluble en los solventes normales que pueden usarse para inyección intravenosa o intramuscular. Nos dijeron: esta sustancia tiene cierto poder anticanceroso y no hemos podido desarrollar una inyección intravenosa. Por favor ayúdenos. Nosotros dijimos... Bien... nosotros vamos a probar y hubo un proyecto conjunto (joint venture) que se extendió por un período de tres años. La empresa pagó el sueldo mensual de un científico durante este período. Durante este período encontramos una forma de probar la droga en experimentos con animales. Este es un ejemplo.

El otro ejemplo es en tecnología de la fabricación de tabletas. No en el desarrollo de nuevas formas farmacéuticas sino en la solución de problemas. La Industria farmacéutica viene a nosotros diciendo... tenemos problemas con este proyecto o este preparado que tenemos en el mercado. La dureza de las tabletas no es la correcta y nos preguntamos por qué nuestra velocidad de disolución no cumple con las Farmacopeas... Por favor ayúdenos. Esto ocurre a menudo. La industria farmacéutica viene a nosotros con estas consultas.

El tercer ejemplo pertenece al campo de los dispositivos médicos que ahora estamos desarrollando conjuntamente con compañías farmacéuticas... Son dispositivos médicos para ser usados en cuidado intensivo, con propiedades antimicrobianas. Se trata de un proyecto largo, que se extiende sobre un período de 5 años. Hemos obtenido algunas patentes en este campo. Es un trabajo conjunto en el que la Industria patrocina las mediciones y los salarios de los científicos.

Nosotros no tenemos patrocinio o financiamiento del gobierno o del Estado en este proyecto. Se lleva a cabo en forma independiente entre la Industria y nuestro Instituto.

Normalmente, la situación de obtener fondos del Estado o del gobierno en Alemania, es un poquito crucial en la actualidad, debido a que nuestro gobierno aporta dinero a otros campos, no al campo farmacéutico. La Industria Farmacéutica en Alemania es muy, muy fuerte. No hay interés de parte del gobierno para apoyar la industria farmacéutica en trabajos conjuntos Industria-Instituto. De modo que debemos hacer esto solos, por contacto personal entre la universidad y la industria farmacéutica.

Tenemos algunos fondos que provienen de una entidad alemana de investigación. La obtención de dinero de estas organizaciones es materia de proyecto. El proyecto no debe estar relacionado con la industria. La aprobación depende del valor científico del proyecto. La entidad es patrocinada por el gobierno, pero no es el gobierno directamente.

En Alemania la universidad tiene el derecho de obtener las patentes derivadas de las ideas de sus académicos. Lo que no ocurre en la práctica debido a que la universidad debe pagar todos los costos relacionados con las patentes. Como normalmente la universidad está tratando de evitar los gastos... en la práctica, en el campo de las patentes uno puede hacer lo que quiera. Lo normal es obtener las patentes en conjunto con la Industria Farmacéutica y hacer un Precontrato que divide los costos y también los futuros beneficios que se derivan de la explotación de la patente.

Esta es, en unas pocas palabras la situación en Alemania, que yo creo es bastante diferente. No es muy fácil crear compañías como la que ustedes escucharon a la Dra. Illum. Puede mencionarse algún caso aislado, en Kiehl, mi colega Müller ha fundado una compañía como la que fundó Lizbeth Illum. Sin embargo es muy difícil hacer esto en Alemania y depende no del Estado. Ustedes saben, Alemania está dividida en estados y la universidad es

financiada por el estado y es asunto del estado si uno puede o no crear una compañía como esta.

Quiero mencionar finalmente que nosotros obtenemos mucho dinero haciendo determinaciones físicas y fisicoquímicas para la industria. En este caso tenemos una lista de precios reales para la industria, para prestación de servicios, pero estamos tratando de que este trabajo represente no más del 10% de nuestro trabajo científico, porque queremos ser libres en nuestros ideales y no estar al servicio de la Industria Farmacéutica. Por ejemplo, para determinaciones de termoanálisis diferencial, es alrededor de US\$ 200 por una muestra. Esto es para darles una idea de los precios de los servicios de la universidad para la industria.

*Aquiles Arancibia*

Gracias Klaus

Quiero pedir ahora al Dr. Alfonso Domínguez de la Universidad de Salamanca que nos relate su experiencia.

El Dr. Domínguez tiene una dilatada trayectoria académica en la Universidad de Salamanca. Farmacéutico y Doctor en Farmacia, ha sido profesor de Tecnología Farmacéutica o Farmacia Galénica. Ha sido Decano de la Facultad y Vicerrector de la Universidad de Salamanca y es autor de una cantidad muy grande de publicaciones y también sus relaciones con la industria son muy interesantes.

Le ofrezco la palabra, Alfonso.

*Doctor Alfonso Domínguez Gil*

Muy buenos días. Muchas gracias profesor Arancibia.

Cuando me planteé el tema de esta reunión, pensé en que quizás sería interesante transmitirles algunas experiencias desde el punto de vista de la organización, más que desde el punto de vista técnico. Por supuesto, estoy abierto a discutir algún aspecto más técnico de mi experiencia personal en la relación con la Industria Farmacéutica luego durante el coloquio.

Creo que podría serles útil conocer cómo lo tenemos organizado en una universidad de tamaño pequeño, como es la Universidad de Salamanca, en una ciudad pequeña, en la cual no tenemos Industria Farmacéutica en la propia ciudad. La Industria Farmacéutica, como probablemente sepan todos ustedes está localizada en dos focos fundamentales en España: en las proximidades de Barcelona y en las proximidades de Madrid.

Nosotros estamos relativamente cerca de Madrid, 200 km, pero Barcelona nos queda bastante más lejos. No obstante, desde hace algunos años



hemos organizado la relación con la empresa para toda la universidad. Por lo tanto, todo lo que voy a comentarles vale para toda la universidad.

Nosotros trabajamos en nuestro departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica siguiendo las directrices de esa organización, por lo tanto, todo lo que yo voy a comentar aquí es aplicable a la industria farmacéutica y un Departamento Universitario.

Los recursos de la investigación de la Universidad de Salamanca y esto es aplicable a todas las Universidades Españolas, provienen de dos fuentes principales. Hay recursos públicos, de la administración del Estado, y recursos empresariales. Los primeros son institucionales, promovidos fundamentalmente por la universidad, por las Cámaras de Comercio, que son agrupaciones de empresarios que existen en España, y por las Asociaciones Empresariales no inscritas en las Cámaras de Comercio. Luego tenemos recursos públicos de tipo local, propios de la ciudad, como pueden ser las diputaciones provinciales o los ayuntamientos, los que nos dan fondos para la investigación. Luego los recursos regionales —España esta dividida ahora en 17 agrupaciones autonómicas— nosotros pertenecemos a la de Castilla y León. Los recursos nacionales proceden fundamentalmente de Ministerios. El Ministerio de Educación y Ciencias, nuestro ministerio, por llamarlo de alguna forma, que tiene programas sectoriales de promoción del conocimiento. Fundamentalmente se basa en proyectos de investigación a tres años con un sistema similar a los que se han comentado ya aquí.

Luego tenemos una rama del Ministerio de Salud Pública o Sanidad que es el Fondo de Investigaciones Sanitarias, que es exclusivamente para proyectos relacionados con la sanidad.

Nosotros optamos tanto a proyectos del Ministerio de Educación como a proyectos del Fondo de Investigación Sanitaria, que cubre todas las ramas de la medicina y dentro de la medicina hay un apartado relacionado con Farmacia y con Farmacología. Hace 5 años había uno exclusivo de Farmacia y como el número de proyectos presentados no era muy grande lamentablemente se fusionó con el de Farmacología.

Luego tenemos el Ministerio de Industria. El Ministerio de Industria invierte grandes cantidades de dinero en investigación. Tenemos proyectos concertados, de los cuales destaca el programa de CEDETE Centro de Desarrollo Tecnológico. Esta es una especie de Banco del Estado que atiende fundamentalmente proyectos de la industria y de universidades. Es una especie de banco que entrega una determinada cantidad de dinero para financiar un proyecto y luego, si el proyecto es explotable, se amortiza con un interés muy bajo.

Luego hay otra serie de programas, todos ellos con aspectos industriales, dentro de los que destaca el de la Industria Farmacéutica, que se llama FARMA y que se dedica única y exclusivamente a la Industria Farmacéutica. Luego hay otro de materiales, de biotecnología, etc. Luego tenemos un Plan Nacional de Investigación y Desarrollo que naturalmente interesa a la industria farma-



céutica y a las universidades y se pueden obtener programas de dotación para infraestructura y equipamiento fundamentalmente.

Hay proyectos de investigación de líneas priorizadas y dentro de éstos hay uno relacionado con la investigación en Industria Farmacéutica. Luego tenemos los programas europeos. Finalmente tenemos los recursos empresariales, que pueden provenir de acuerdos con empresas privadas, empresas públicas y proyectos a través del artículo 11 de la ley de reforma universitaria, que ha estructurado las relaciones universidad-empresa de acuerdo a este cambio de mentalidad al que aludió hace un momento el profesor Aiache. Ahora está perfectamente establecido el tipo de contrato que podemos tener, no solamente para desarrollar proyectos, sino para ejercer funciones en la Industria Farmacéutica con recursos destinados a personal que tiene un reglamento perfectamente establecido en el artículo 11 de la ley de Reforma Universitaria publicada hace un par de años en España.

Para coordinar todo esto y llegar específicamente a la relación universidad-empresa, en el año 1988, y a través de un programa de tipo Europeo llamado el COMET, se creó AUESA. El COMET facilita el nacimiento de una nueva asociación. Ésta aparece en el campo de las nuevas tecnologías, con el fin de estrechar la colaboración entre el mundo universitario y la empresa. Esto es exclusivo para Salamanca. Lo que les comenté antes es general para todo el territorio nacional. Entonces fue concebido sin ánimo de lucro y fue fundada por varios socios.

Los socios son la Universidad de Salamanca, —la Universidad Pontificia de Salamanca es una universidad de la Iglesia—, Cámaras oficiales de comercio de Salamanca, Zamora, Ávila, Bejar, Arévalo que son Cámaras de comercio de ciudades del entorno de Salamanca. Cuenta además con socios adheridos: la Universidad de Coimbra en Portugal, con la que tenemos una estrecha relación, y la Cámara de Comercio y la Industria de Coimbra. Entre todos ellos han formado unas oficinas que están en el Centro de Salamanca en un bello rincón castellano.

Bien, AUESA potencia la relación entre la universidad y la empresa. Muy brevemente voy a comentarles qué es lo que hace. La necesidad de un mayor acercamiento entre la universidad y la empresa está actualmente fuera de toda duda. AUESA potencia una relación beneficiosa para ambas, que contribuya al progreso social y económico de nuestra región. Aunque tiene un ámbito regional, muchos proyectos sobrepasan el ámbito regional. La Empresa se beneficia renovando los conocimientos de sus directivos, mediante formación permanente. En este aspecto nosotros tenemos varios programas de formación de Directivos de la Industria Farmacéutica, en temas relacionados con nuestra especialidad. Nutriéndose de licenciados capaces de responder a los requerimientos del sistema productivo aprovechándose de la investigación universitaria como elemento esencial en el desarrollo de nuevas tecnologías.

La OTRI, el nombre corresponde a las siglas de Oficina de Transporte de

Resultados de Investigación. Existe en todas las Universidades Españolas y yo creo que es una buena idea. Voy a comentarles muy brevemente que es lo que hace la OTRI. Los servicios que prestan las OTRI, son: informar sobre la oferta tecnológica, conocimientos, infraestructura y servicios de las universidades. Por lo tanto se acerca a la empresa y dice cual es la oferta. Acercan los resultados de la investigación universitaria a las empresas. Facilitan a las empresas el acceso a los fondos para la financiación de actividades de investigación. Promueven los intercambios de personal entre universidad y empresa.

Colaboran en las negociaciones de contratos concertados, trabajos de investigación, de acuerdo con el artículo 11 de Ley de Reforma Universitaria. Tramitan patentes, marcas, modelos de utilidad, resultantes de la investigación en la universidad y difunden apoyo y hacen seguimiento en los programas nacionales de investigación y desarrollo, proyectos PETRI y programas Europeos. Esto es lo que fundamentalmente hace esta oficina, que está ubicada en la propia universidad.

Es importante también para la empresa, independientemente de la investigación, lo que hace AUESA en lo relativo a la docencia. Esto permite ampliar sus conocimientos de empresa y nuevas tecnologías. Imparte cursos especializados en los que se abordan temas monográficos muy puntuales. El tipo de enseñanza es diferente, dirigida a un grupo homogéneo o sector, basada en aspectos concretos del mercado.

Y finalmente la relación AUESA en la relación universidad-empresa puede resumirse en: por parte de la universidad, intercambio de estudiantes y profesores. Canalización de proyectos de investigación en el marco europeo, contactos con empresas, firma de convenios y contratos y formación de postgraduados. Con respecto a la empresa: información puntual de sectores, formación de cuadros directivos, financiación de proyectos en el marco de programas comunitarios y solución de problemas concretos, recurriendo a las investigaciones en la universidad. Muchas gracias.

*Aquiles Arancibia*

Muchas gracias Alfonso

El Dr. Stanley Davis va a continuar con esta serie de exposiciones.

El Dr. Davis es Bachiller en Farmacia y Doctor en Filosofía de la Universidad de Londres. Es profesor titular y Director del Departamento de Farmacia de la Universidad de Nottingham. Es miembro del Comité Editorial de importantes revistas científicas y editor de siete libros. Ha publicado más de 500 trabajos científicos en revistas especializadas. Ha establecido importantes vínculos con la Industria Farmacéutica y tiene registradas varias patentes.

## Doctor *Stanley Davis*

Gracias por la introducción

Ustedes ya han escuchado de parte de mi colega, la profesora Illum, acerca de algunos trabajos que están desarrollándose en Nottingham. Me gustaría concentrarme en el trabajo que se realiza dentro de la universidad.

Como dijo la profesora Illum, dentro del Reino Unido ha habido presión de parte del actual gobierno conservador para que las universidades estén estrechamente aliadas con la industria, pero como ocurre con muchas ideas de los gobiernos, ellas son buenas en el papel. La realidad no es, a veces, como la universidad y la industria pudieran desear. Volveré luego sobre eso en unos pocos minutos.

Primero voy a explicar cómo obtiene su dinero un Departamento Universitario. Como ocurre en Alemania, nosotros casi no obtenemos dinero para investigación de parte de la universidad. Tenemos que obtenerlo de parte de los Consejos de Investigación (Research Councils), o de donaciones, o de la Comunidad Europea o de la Industria.

Mi departamento tiene 16 personas. Nuestro ingreso para investigación es de alrededor de 2 millones de dólares al año, de modo que todos trabajan muy duro para captar dinero desde una variedad de fuentes.

La fuente del dinero, dicta entonces la forma como se manejan las tecnologías que se derivan o se obtienen de esa investigación.

Si el dinero proviene de fondos públicos, entonces la universidad puede explotar la tecnología. Hacerlo directamente o lo que es más común, a través de una agencia gubernamental, llamada British Technology Group, BTG, la que toma la tecnología y la explota y la licencia. Al hacerlo, ellos toman el 50% de los ingresos, y el otro 50% vuelve a la universidad.

La universidad, entonces transfiere algo de eso al inventor y conservará para sí el resto. La proporción que va al inventor y la proporción que queda en la universidad es diferente de universidad en universidad pero, normalmente 50% va al inventor y 50% queda en la universidad.

Dentro de la Universidad de Nottingham, uno de mis colegas, hace algunos años, inventó el concepto de imaginaria de resonancia magnética, MRI. Ustedes pueden imaginarse, él se desplaza en un gran automóvil y es muy rico por el ingreso que obtiene de los royalties de cada Scanner MRI que se vende. La propiedad intelectual pertenece efectivamente a la universidad. Si obtenemos patentes, las patentes pertenecen a la universidad y ella tratará de explotarlas. Normalmente no paga por los costos del proceso de patente y trata de encontrar un comprador para ello. Si no puede encontrar un cliente, entonces tales patentes vuelven al individuo.

A lo largo de los últimos años hay más y más oportunidades para establecer lazos con la industria y en verdad existe un programa que usa esa palabra... Link. Entre las universidades y las compañías. El gobierno pone 50% del

dinero para investigación y la industria tiene que poner el otro 50% para un programa en particular.

El programa puede ser bastante grande. Nosotros obtuvimos en el Departamento de Farmacia, bajo el acápite LINK un Grant de Investigación que fue de un poco más de 1 millón de Libras Esterlinas. La Industria puso la mitad del dinero y el Gobierno la otra mitad.

La propiedad intelectual que surja, pertenece a la compañía o las compañías que financien el programa. De manera que, dentro del Reino Unido, los mecanismos están bastante bien establecidos y formalizados.

La realidad es, creo yo, algo diferente. Dentro de nuestra propia universidad tenemos un gran número de Departamentos, tenemos muchas áreas, incluyendo la de Medicina. Tenemos una oficina de manejo comercial, constituida por tres personas, y eso es para toda la universidad, para tratar de manejar los contratos y la propiedad intelectual de toda la universidad. En este momento, mi propio Departamento tiene, creo, alrededor de 140 contratos con diferentes organizaciones. Para mi eso sería suficiente para el trabajo de tres personas, pero como dije esta gente tiene que manejar los contratos de toda la universidad. De esta forma, tratar de establecer contratos y relaciones, puede ser muy lento, y aunque a mis colegas de la Oficina de Administración Comercial les gustaría hacer las cosas más rápidamente, están restringidos como consecuencia del número de personas que tienen. Por lo tanto tienen que jugar un rol pasivo, sin duda, en lo que se refiere a nuevas tecnologías. Si surgen patentes, es porque el individuo que ha hecho el invento se da cuenta de que lo que ha descubierto merece ser patentado.

En algunos casos ellos no quieren patentarlo, quieren publicarlo. Porque por supuesto estas dos cosas están muy en conflicto. Si quiere patentar algo, toma tiempo para escribir la patente y, hablando en general, uno no publica nada, hasta que la patente misma es publicada. De esta forma, algunos académicos rehúsan patentar sus inventos.

Un buen ejemplo fueron los anticuerpos monoclonales, que fueron descubiertos en Cambridge, y no fueron patentados. En otros casos una persona publica antes de darse cuenta de que podría haber obtenido una patente.

Las universidades reconocen que este es un problema, pero ellas no tienen actualmente los mecanismos para jugar un rol activo, en informar a los miembros del personal sobre la forma como debieran patentar sus invenciones.

En los últimos 3 ó 4 años, el gobierno, una vez más, ha estado preocupado por los costos que las universidades cargan por el trabajo que realizan y han dicho que ellas no sólo debieran costear el trabajo, sino que PONERLE PRECIO al trabajo. Siendo el COSTO y el PRECIO, algo muy diferente.

Yo no tengo problemas con eso. Yo creo que en la universidad, si vamos a realizar trabajo para la industria, debemos cobrar precios competitivos y recuperar los costos reales. El problema ahora es del otro lado, si la univer-

sidad va a cobrar precios altos, debe desempeñarse de acuerdo a las expectativas de la industria. Con ello quiero decir que el trabajo debería hacerse en forma correcta, debería hacerse oportunamente, los informes deberán escribirse correctamente y presentarse puntualmente. Y en la mayoría de las universidades, la gente es notoriamente mala en respetar los plazos. De forma que si la universidad quiere cargar precios altos, debe, realmente, desempeñarse correctamente, de acuerdo a las necesidades de la Industria.

Eso es difícil de hacer dentro del ambiente universitario y algunos de mis colegas dirían que no es el rol de la universidad, hacer grandes cantidades de trabajo para la industria, y yo creo que tal vez, podrían tener razón.

Ustedes escucharon a la profesora Illum que ha relatado como ha establecido la compañía en el Parque Científico de la Universidad. Para no ser menos, yo también tengo una pequeña compañía en el Parque Científico Universitario. Pero ese es un tipo diferente de compañía. Es una compañía, supongo que similar a la que le gustaría crear al profesor Aiache. Es una compañía que realiza estudios de Fase I en voluntarios. Y al hacer ese trabajo, ella explota una técnica especial, conocida como Cintigrafía Gamma.

La razón para sacar esa compañía fuera de la universidad fue que estaba siendo más y más difícil hacer el tipo de trabajo que uno tiene que hacer en los estudios de Fase I, dentro de un ambiente universitario. Para cumplir con las reglamentaciones establecidas por la FDA y ahora, más recientemente, por la Comunidad Europea, debemos cumplir con las reglamentaciones de las Buenas Prácticas de Laboratorio, (GLP), con las reglamentaciones de las Buenas Prácticas Clínicas (GCP). Necesitamos tener detallados Procedimientos Standard de Operación, necesitamos tener documentación detallada. Necesito saber cuando se usó la balanza por última vez, quién la usó, cuando se limpió la última vez.

Es casi imposible hacer eso dentro de un ambiente universitario. Necesitamos tener establecidos no sólo Control de Calidad, sino que Garantía de Calidad. Con mis colegas hemos encontrado que estas exigencias eran prácticamente imposibles de adoptar dentro de un establecimiento universitario. De modo que tomamos la decisión de crear una compañía que es conocida como "Pharmaceutical Profiles" y la establecimos muy cerca de la compañía de la Dra. Illum, en el Parque Científico adyacente. La compañía tiene ahora 7 personas y como dijo Lizbeth, es muy interesante, es muy diferente cuando uno se aleja de la universidad y lo hace en serio, en el mundo real. Uno tiene que preocuparse de documentación, flujos de caja, seguros, impuestos.

Es un mundo diferente, es excitante a veces, pero es sin duda un trabajo duro.

Gracias

*Aquiles Arancibia*

Muchas gracias profesor Davis.

*Aquiles Arancibia*

Y para cerrar esta primera ronda de intervenciones, va hacer uso de la palabra el Dr. Wolfgang Ritschel. El Dr. Ritschel es profesor de la Universidad de Cincinnati, en Ohio, Estados Unidos. El profesor Ritschel es graduado en Farmacia y doctorado en Farmacia y Medicina. Tiene una amplia trayectoria científica. Es tal vez uno de los pioneros en el campo de la farmacocinética y la biofarmacia.

También ha realizado un trabajo muy amplio de vinculación con la industria y le ofrezco la palabra para que nos relate sus experiencias.

Doctor *Wolfgang Ritschel*

Muchas gracias profesor Arancibia por su amable introducción. Al hablar sobre transferencias de conocimiento entre la Academia y la Industria yo creo que la situación en los Estados Unidos es muy similar a lo que hemos escuchado en relación a Europa e Inglaterra.

Básicamente la transferencia está compuesta por varios aspectos. Uno es una idea. Una idea para algo nuevo. Lo segundo es que para poder desarrollar esta idea uno necesita dinero. Hay un aspecto relacionado con el Estado, y este es, asegurar trabajo para la gente de ese Estado. Y luego está el aspecto vinculado con el consumidor, aquellos que se beneficiarán de un nuevo desarrollo, pudiendo ser éste una cura para una enfermedad. Y finalmente está el tema de las ganancias o utilidades, o el lucro.

En una sociedad libre existe un precio que pagar por él y hablando filosóficamente, la universidad por tradición no está en el negocio de las utilidades, como es el caso de las industrias privadas.

Sin embargo en los últimos años, en los Estados Unidos, tengo la impresión de que se desea que las universidades se transformen en independientes, que desarrollen una actitud comercial y que se hagan autosuficientes. Quiero referirme primero a lo que está disponible en los Estados Unidos en general y luego hablaré sobre mi propia institución.

Por ejemplo si el Departamento de Salud y Recursos humanos tiene el deseo y la impresión de que se necesita desarrollar alguna iniciativa, entonces el Instituto Nacional de Salud (National Institute of Health, NIH), emite una solicitud para proposición (RFP, Request for a Proposal). Por ejemplo, si se ha descubierto una nueva droga contra el cáncer y se necesita una nueva forma farmacéutica para su administración, en este caso el NIH emite una RFP la que es divulgada o publicada en el Federal Register (Diario Oficial de Estados Unidos) y en órganos especiales. Luego, la industria o la academia, responderá a la RFP, presentando una proposición para resolver el problema. Todos los desarrollos contenidos en la RFP pueden ser libres o uno puede



firmar un contrato con el NIH con el fin de asegurar para la universidad algunos derechos a patentes. Esto es lo que se refiere a una RFP que proviene de una agencia Federal.

Tenemos también una serie de agencias estatales. Como en Inglaterra, con el programa LINK el estado pone el 50% del dinero y la industria el otro 50%. Se hace un matrimonio entre la industria y la academia o la industria le dice al gobierno que tiene tal idea para hacer esto o aquello. ¿Hay alguien en nuestro Estado que esté interesado en usar eso comercialmente? O bien la industria puede venir y solicitar el desarrollo de proyectos que le interesan. Nosotros en nuestro departamento tenemos alrededor de una docena de estos contratos. Un ejemplo: dentro de un año los propelentes fluorados deberán desaparecer cualquiera sea su origen. La industria está desesperada por encontrar otros propelentes. Bien: ¿Quién quiere desarrollar propelentes para este o aquel producto? De esta manera la industria encontrará un socio dentro de la academia.

Luego están las Cámaras de Comercio que ayudan mucho en tratar de encontrar socios entre la universidad y la industria. Tenemos además organizaciones como la PMA (Pharmaceutical Manufacturing Association) donde uno puede solicitar apoyo para una idea y la PMA canaliza las ideas hacia la industria.

Nosotros somos una Universidad Estatal, perteneciente al Estado de Ohio.

Todas las patentes que salgan de la universidad, pertenecen a ella. Mientras sea empleado de la universidad todos los inventos que haga pertenecen a ella. Excepto si hago un invento entre junio 15 y septiembre 15, entonces éste no pertenece a la universidad, porque a mi se me paga sólo por 9 meses al año. Yo no recibo sueldo durante el verano. De modo que durante el verano puedo hacer inventos y ellos me pertenecen. El resto del año pertenecen a la universidad. Sin embargo esto no es tan así porque yo tengo que documentar que yo tuve este hermoso sueño en julio 15 y no durante el resto del año escolar. A propósito debo decir que yo no soy libre para hacer lo que yo quiera durante estos tres meses en los que no recibo sueldo porque tengo que informar a la universidad y obtener una autorización si voy a tomar otro trabajo durante ese tiempo, de modo que yo no puedo hacer algo que no sea compatible con la actividad de la universidad.

La universidad mantiene una oficina que se ocupa de las patentes.

Hay mecanismos entre universidad y entre industria que permiten ingresar las ideas a un sistema computacional. Una industria suscrita al sistema puede necesitar un estudio sobre por ejemplo absorción de péptidos por vía transdérmica, en este sistema va a encontrar la respuesta: en la universidad tal hay una persona cuyo nombre es tal, que trabaja en el tema: entonces se contactará con la oficina de patentes de la universidad la que a su vez contactará al académico. El próximo paso es firmar un "Acuerdo de secreto" entre la universidad y la compañía, no entre el académico y la industria. Una

vez que se ha firmado el "Acuerdo de secreto", se realiza la primera reunión. Generalmente está presente un miembro de la Oficina de Transferencia lo que es muy bueno porque ello protege a la universidad. Si las dos partes se reúnen y creen que sería beneficioso, se prepara un contrato. El contrato es firmado por la Oficina Jurídica de la Universidad y la Oficina Jurídica de la Industria. Entonces la investigación continuará. El sistema está bien estructurado y establece que si se hace un contrato, una porción del dinero debe ser depositado antes de comenzar el servicio y que debe haber un informe de avance en tal y tal fecha y entonces se libera la siguiente porción del dinero.

De esta forma la industria tiene un cierto control en cuanto a los plazos en que se desarrolla el proyecto. Lo mismo en cuanto a qué hacer si no se obtienen patentes, etc. La patente pertenece en principio a la universidad. El miembro de la facultad que le dio inicio, recibirá una parte del beneficio que se obtenga y está establecido por escrito algo así como el 40% de los primeros 100.000 dólares y después disminuirá hasta un 20%, creo. Todo está perfectamente establecido. En principio eso funciona muy bien.

En mi departamento tenemos 8 miembros de facultad de jornada completa, 25 de jornada parcial y 48 estudiantes de Doctorado. En nuestro departamento hacemos bastante investigación por contrato para la industria, sin embargo, nos gustaría tener más Grants: porque los Grants del gobierno permiten trabajar en la investigación que nosotros queremos y no en lo que la industria nos solicita.

De manera que tenemos un equilibrio bastante bueno entre los Grants del gobierno y los contratos de la industria.

Existe también una colaboración entre universidades en la investigación de fármacos.

Formamos un grupo de científicos pertenecientes a diferentes escuelas universitarias que obtuvieron del Estado de Ohio el título de Centro de Excelencia, que es un nombre bastante bueno desde el punto de vista de marketing, porque ahora tenemos derecho a usar el nombre de Centro de Excelencia y yo soy uno de los miembros de ese Centro de Excelencia.

Trabajamos muy bien porque nosotros como Centro de Excelencia hacemos contratos en la industria y ellos vienen a nosotros en busca de nuevas ideas.

En este momento estamos trabajando en membranas inteligentes (Smart Membrans). "Membranas que pueden pensar". Una palabra acerca de los costos. Yo creo que se justifica tener un overhead. Actualmente la universidad pide un overhead de 53% pero a veces no es pagado.

A través de este Centro de Excelencia se tiene la capacidad para realizar estudios in-vitro en muchas áreas. Hacemos también estudios in-vivo en animales o estudios in-vivo en seres humanos. La Escuela de Farmacia mantiene una Unidad de Evaluación de Drogas (Fármacos). Tienen 24 camas en el hospital, con enfermeras y equipos médico completo. Así, hacemos estu-



dios de Biodisponibilidad, estudios de Fase I y Fase II, en nuestra Unidad de Evaluación de nuevos fármacos.

En relación con el overhead la mitad va a la universidad para administración y la otra mitad va a la unidad o unidades responsables de la realización del contrato, y la mitad va al departamento y al investigador principal.

Hay un asunto filosófico que quiero mencionar ¿Dónde hemos ido a parar en los últimos años?

Muchas personas acusan a la universidad de estar sentada en su torre de marfil.

Sin embargo, tengo la sensación de que debido al hecho de que durante los últimos años las universidades se han transformado en mayor o menor medida en instituciones comerciales que filosóficamente se han ido alejando de sus ideales más fundamentales, me parece que algunos de nuestros colegas están ahora comercialmente involucrados y que la comercialización de una idea es de mayor importancia para ellos que su valor académico.

En algunos casos ya no sigue siendo cierto el principio de que el conocimiento se crea "Para todos" si no que es creado con el fin de ganar dinero.

Yo estoy muy en contra de eso.

Yo creo que probablemente dentro de los próximos años esta situación seguirá evolucionando de esta misma manera y que ojalá en el futuro se logre una saludable distribución entre las dos cosas. Pero siempre que algo nuevo se desarrolla, como es el hecho de que las universidades se hagan autosuficientes, parece que la academia pura sufre.

Nuestra misión en las universidades es la de enseñar y hacer investigación y no ganar dinero, y yo creo que ahora hay profesores muy brillantes que ya no tienen tiempo suficiente para enseñar porque tienen que andar buscando grants y contratos. Creo que es errado pero ojalá se encuentre un buen equilibrio en el futuro.

Muchas gracias.

*Aquiles Arancibia*

Muchas gracias Dr. Ritschel

## Preguntas y Respuestas

Quisiera ofrecer la palabra, especialmente a los personeros ejecutivos de empresas. Con el objeto de que puedan manifestar sus puntos de vista e inquietudes en relación con las exposiciones que han hecho los investigadores de las universidades europeas y de los Estados Unidos.

Q-F. *Claudio González* (Laboratorio Chile)

Quisiera saber, ¿Si existe, experiencias exitosas de intercambio de personal científico entre las universidades y la empresa privada, y que grado de éxito han tenido y si hay alguna experiencia concreta?

R.: Dr. *Steffens*

Tal vez yo puedo responder esta pregunta. Hace un año el Gobierno alemán ha lanzado un nuevo programa en el cual un empleado de la Industria Farmacéutica puede trabajar por uno o dos años en un Instituto Universitario y el Gobierno paga la mitad de los gastos. Este es un programa totalmente nuevo que fue lanzado hace solamente un año atrás pero yo no tengo actualmente experiencia con él. Estamos probando en Alemania.

Déjenme hacer otro comentario. La mejor colaboración práctica entre la universidad y la industria, desde mi punto de vista, no es la que se hace de acuerdo a las reglas del gobierno o a las reglas de la Comunidad Europea. Ustedes escucharon bastante acerca de eso. La mejor colaboración se hace personalmente. Primero usted tiene que construir una relación de confianza y luego se puede trabajar juntos. Eso es en la práctica.

R.: Dr. *Aiache*

Tenemos la misma experiencia que Klaus para el intercambio entre las universidades y los industriales pero tenemos experiencia concreta porque recibimos durante un año una persona de la industria que vino a aprender una técnica especial.

La experiencia inversa, es decir un universitario que va a la industria es posible ahora en Francia, por un período de seis meses. Dos de mis colaboradores han hecho este trabajo y ahora este intercambio es un antecedente en el currículum del profesor. Es decir que si un profesor puede hacer tres años por fracción de seis meses en diferentes empresas puede ascender de un grado a otro y es interesante porque durante este tiempo no hace publicaciones, no hace patentes, pero hace un trabajo aplicado. Uno de mis colaboradores ha hecho la instalación de una nueva planta para formas farmacéuticas sólidas estudiando todo el desarrollo y ha trabajado durante dos períodos de seis meses, en dos plantas para establecer en ellas las buenas prácticas de manufactura. Finalmente, quiero decir que tenemos un contrato especial con una Industria Francesa y cada año tomamos un farmacéutico y un profesional que tiene un diploma de Técnico en Farmacia Industrial que es un diploma especial en Francia y preparamos especialmente estas dos personas para esa industria cada año. Esta empresa tiene ya 30% de su personal proveniente de Clermont-Ferrand. Es original. Cada año les preparamos para una técnica nueva.

¿Alguna otra consulta?

*Marcia Tabak* (Laboratorio Carlo Erba)

Aquiles, una pregunta para ti y otra para el Dr. Davis.

Me gustaría saber ¿Cuál es la tendencia de las Universidades Chilenas?  
¿Hay algún proyecto o alguna política de unión con la industria?

Y para el Dr. Davis.

Me gustaría preguntarle al profesor Davis ¿Qué aconsejaría a las Universidades Chilenas para no perder el punto de vista principal que es la docencia del investigador y no esa carrera loca y desenfrenada para lograr más contratos lucrativos?

*Aquiles Arancibia*

Yo voy a transferir la pregunta que se me ha hecho al Decano de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, de la Universidad de Chile.

R.: Profesor *Hugo Zunino*. Decano de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas de la Universidad de Chile.

Gracias profesor Arancibia. Creo que yo puedo contestar en relación a lo que conozco más de cerca que es la Universidad de Chile. Es evidente que toda la información que nos han entregado nuestros colegas de Estados Unidos y Europa es tremendamente valiosa porque nos muestra el estado actual de esta relación universidad-industria en los países de alto desarrollo. Naturalmente es algo que sirve y desde luego que son cosas que estamos considerando profundamente. Pero también tenemos que entrar a considerar las profundas diferencias que tenemos en nuestra condición de país en desarrollo y no solamente en lo que respecta a nuestro nivel como país, sino también en lo que respecta a la distribución de nuestra industria farmacéutica, sus características y también las características de nuestras universidades. Estamos trabajando bastante aceleradamente para conseguir algo que el doctor Domínguez lo planteó muy bien, una organización ágil y efectiva para conseguir que esta transferencia sea eficiente, y al decir eficiente por ambas partes planteo lo siguiente: eficiencia en cuanto a que la industria reciba el beneficio de un servicio rápido y oportuno, de acuerdo a los contratos correspondientes que deben firmarse, y beneficio para la universidad en el sentido de que junto con obtener desde luego algún tipo de retribución económica obtenga también riqueza para hacer su labor fundamental como indicaba el doctor Ritschel, como son la docencia e investigación científica. De manera que la tarea es muy pesada y muy larga. En la medida que nosotros como universidad nos alejamos de la docencia y de la investigación científica, estamos empezando a dejar de ser universidad, es decir estamos absolutamente de acuerdo que tenemos que llegar a ese equilibrio, más aún en Chile donde nuestra situación universitaria es también diferente a la de los países desarrollados. Acá han surgido en los últimos cuatro o cinco años alrededor de 50 ó 60 universidades privadas que están dirigidas exclusivamente a la

docencia y que están presentando planes docentes a nuestra juventud cada vez más atractivos porque no tienen las obligaciones o las metas de hacer la investigación profunda que nosotros necesitamos mantener. Las universidades consolidadas o tradicionales en Chile, enfrentamos, yo diría, el desafío de caminar a una relación más estrecha con la empresa, pero también el desafío que plantean las universidades privadas y este espíritu economista de enfocar la actividad académica. La situación no es simple y tenemos que enfrentarla a largo plazo. Yo creo que la industria, de acuerdo con esta necesidad y con estas nuevas oportunidades, debe considerar que es preciso que la universidad pueda obtener beneficios académicos en esta interacción. Eso es algo fundamental. Hemos tenido una experiencia muy rica la semana pasada. Es evidente que lo que planteaba el doctor Aiache sobre la forma como la industria puede colaborar en la acción académica es fundamental desde el punto de vista de la formación práctica profesional. En la Universidad de Chile estamos implementando un sistema de prácticas profesionales en la cual la industria, que ha sido tremendamente generosa, va a entregar a la universidad un apoyo que es importante en la actividad docente de la universidad.

El Dr. *Davis*

Como dije en mi presentación, lo que yo estaba describiendo era la realidad que existe actualmente que es política del gobierno. Más o menos, forzar a la universidad a acercarse a las necesidades de la industria. No estoy seguro de concordar con esa política en particular. Es algo con lo que tenemos que convivir. Es un asunto de finanzas. Donde sea posible, dentro de una universidad, mientras más dinero se pueda obtener de los Consejos de Investigación, mejor.

Las universidades no miran en forma incondicionalmente favorable las grandes cantidades de dinero que llegan desde la industria y yo creo que es fundamental que cada grupo trate de hacer lo que hace lo mejor posible.

La universidad debiera estar asociada con la investigación básica. La industria con la investigación básica pero también con trabajo de desarrollo. Me preocuparía si un departamento universitario estuviera haciendo un montón de trabajo por contrato, haciendo el trabajo sólo porque es más barato hacerlo en la universidad que hacerlo en la industria. Si es eso lo que el departamento está haciendo entonces sería mejor crear una compañía separada, en el Parque Científico. Creo que realizar una gran cantidad de ese trabajo de servicio dentro del departamento universitario, no es una buena idea.

Por lo tanto yo no estoy sugiriendo que en Chile ustedes deban seguir el modelo Europeo o el modelo Americano. Eso es algo con lo que tenemos que vivir. La universidad debe existir para realizar docencia e investigación. Yo creo que el lado más comercial, se hace mejor fuera de la universidad.

*José Publins*

(Gerente General Laboratorio Profarma)

La verdad es que a mi juicio acá se han planteado algunas posiciones que muestran que entre universidad y la industria se ha dado un paso enorme. Hemos cruzado prácticamente un abismo. Un abismo que existía desde aquella afirmación que se hizo por uno de los panelistas que dice que el profesor universitario que tenía contacto con la industria era mal mirado, a la situación actual que decimos, donde está la barrera entre lo comercial y lo académico. Yo creo que ahí no hay una barrera. Yo creo sí que hay un camino que se cruza por un puente como se ha planteado: es el puente de crear en la universidad un ente que sea capaz de manejar eficientemente las relaciones entre la universidad y la industria. Y cuando me refiero a las relaciones, me estoy refiriendo a las negociaciones entre industria y universidad, a la planificación de los trabajos que van a hacerse entre las universidades por técnicos, especialistas en la planificación, etc.

Utilizando los mismos argumentos que acá se han dado, lo que ha relatado el profesor Ritschel, me parece francamente inaceptable que un profesor de altísimo nivel, más que de impartir docencia, esté preocupado de conseguir contratos. Sin embargo voy hacer uso de un argumento que él dio... él nos dijo "La universidad nos exige que cobremos un 53% de gastos generales y nosotros solamente si se nos ofrece un 10 lo aceptamos". Evidentemente que en esta posición hay un muy buen nivel académico pero un muy mal nivel negociador. Ese es el punto en que creo que debemos ponernos de acuerdo, donde debemos perfeccionar nuestras relaciones para hacer muy eficiente el servicio que presta la universidad a la empresa y eficiente el que la empresa le pueda entregar a la universidad.

Profesor Arancibia: muchas gracias, ¿alguna otra intervención?

*Regina Pezoa*

(Departamento de Farmacia,  
Pontificia Universidad Católica de Chile)

Yo quiero comentar en muy breves palabras, la situación de la Pontificia Universidad Católica de Chile. En nuestra universidad existe un Centro de Investigaciones que tiene una coordinación centralizada y funciona en estrecha coordinación con una oficina que tiene la función de coordinar y acercar a los investigadores en un sistema similar al que describió el profesor Domínguez Gil, de España. Tratar de acercar a los investigadores a la empresa privada. Hay relacionadores públicos que están detectando los problemas que se están dando en la realidad en las diversas áreas del conocimiento humano y en las empresas en general y después tratan de ver qué académicos pueden dar respuesta a un problema puntual. Es una organización a nivel general de la universidad. Dentro de las facultades hay pequeñas empresas: en la facultad donde se imparte la carrera de Química y Farmacia existe el

Centro de Servicios Externos que está dirigido por un ex académico, porque allí se puede optar por seguir en definitiva la carrera académica o dedicarse totalmente como coordinador de estas miniempresas. Este centro tiene autonomía financiera. Tiene una muy buena rentabilidad, genera excedentes todos los años y parte de esos excedentes se ocupan en mantener la infraestructura en cuanto a edificios y equipamiento más especializados para ir abriendo nuevas áreas de prestaciones de servicios y además se bonifican los sueldos de los académicos de las facultades. Ahora bien, el riesgo de que la facultad se dedique más bien a prestar servicios y a generar fondos y descuide la docencia está salvaguardado porque este centro canaliza estas prestaciones de servicio solicitando la colaboración de un académico especializado para que coordine el trabajo de un especialista que pueda resolver un problema. De esta manera el académico no destina una parte importante de su tiempo para hacer estas labores. Esta es la realidad de nuestra universidad que yo quería comentar.

#### *Aquiles Arancibia*

Muchas gracias, estamos llegando a la hora de término de esta reunión que estaba programada para dos horas. Yo quiero expresar mis agradecimientos y los del Comité Organizador a los distinguidos profesores que nos han acompañado esta mañana. Yo creo que de ellos hemos recibido una riquísima experiencia sobre las diferentes formas que adquiere la relación universidad-empresa en los países desarrollados. Desde luego no es del caso copiarlas exactamente en nuestro país, pero las ideas, reflexiones y experiencias que nos han expuesto esta mañana constituyen elementos muy valiosos para trazar las líneas generales de una política que conduzca a nuestras universidades y a las empresas a una interacción que para todos va a ser beneficiosa. Es indudable, como decía José Plubins, que en estos últimos años se ha producido un avance en esta interacción y esperamos que ésta siga incrementándose, manteniéndose. Por cierto que en esta relación, deben resguardarse los niveles de jerarquía y la misión que tiene cada una de las instituciones que están llegando a un acuerdo, la universidad por un lado y la empresa por otro. La conclusión parece ser que es en el equilibrio de estas dos misiones donde se podrá lograr realmente los mejores resultados. Pienso que esta reunión ha sido muy valiosa en el sentido de trazarnos una perspectiva muy clara de lo que está ocurriendo en los países desarrollados sobre esta materia. Queremos también agradecer a los ejecutivos de nuestras empresas que han respondido a nuestra invitación para estar con nosotros esta mañana. Quiero pedirles un aplauso para los distinguidos panelistas que nos han ilustrado con sus intervenciones.

Muchas gracias.