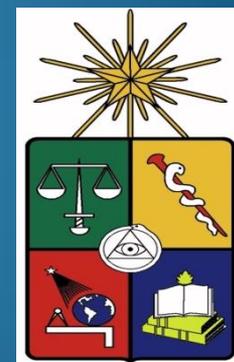
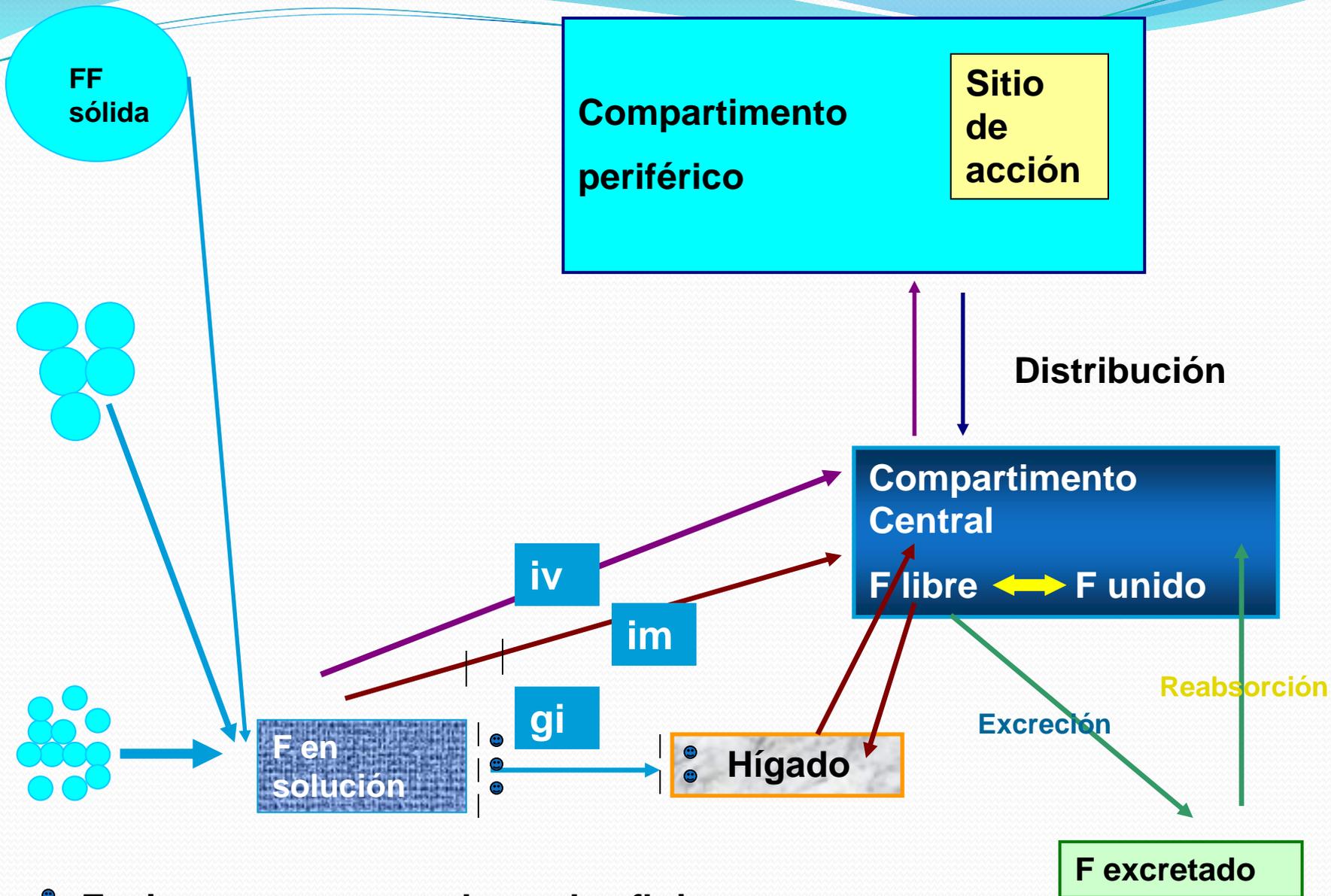


BIOFARMACIA

María Nella Gai
mgai@uchile.cl

Asignatura de Biofarmacia y Farmacocinética
Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéuticas
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas
Universidad de Chile





- Enzimas y transportadores de eflujo
- | Membrana

Desde el sitio de administración al sitio de acción

Fase Biofarmacéutica



Fármaco
disponible para
la absorción

Fase Farmacocinética



Fármaco
disponible para
la acción

Fase Farmacodinámica



Efecto farmacológico
(terapéutico/tóxico)

INGRESO DE FÁRMACO AL ORGANISMO

DIRECTO

Intravascular (i.v., i.a.)

INDIRECTO

Extravascular (absorción: paso desde el sitio de administración a la circulación general)

(p.o., i.m., rectal, i.p., t.d.)

Forma farmacéutica

- ✦ Si se pone una dosis de fármaco dentro de la circulación, toda la dosis está disponible para ejercer efecto (**100% biodisponible**)
- ✦ Si se pone una dosis de fármaco fuera de la circulación (ej: oral), tiene que alcanzar la circulación para ejercer efecto y en ese paso puede perderse una parte: lo que llega a la circulación es lo que está **biodisponible**.

Alcanzar la circulación

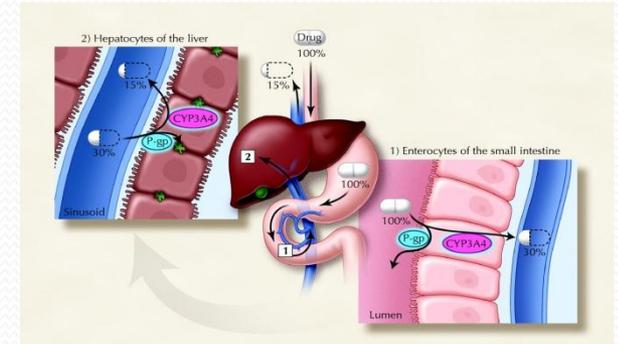
¿De qué factores depende?

Forma
farmacéutica

Propias del
p.a

Sitio admi-
nistración

Solubilidad
Permeabilidad
Polimorfos



Resultado: una cierta proporción de la dosis administrada queda disponible (biodisponible) para ejercer un efecto.



BIOFARMACIA

Estudio de los *factores físico-químicos* que influyen la *biodisponibilidad* de un fármaco en el hombre y el *empleo* de esta información para *optimizar la actividad farmacológica o terapéutica* de los preparados farmacéuticos.

BIODISPONIBILIDAD - CONCEPTO

LA BIODISPONIBILIDAD SE REFIERE A LA **VELOCIDAD Y CANTIDAD** EN QUE UN FÁRMACO ES ABSORBIDO A PARTIR DE UNA FORMA FARMACÉUTICA Y ALCANZA EL SITIO DE ACCIÓN (LA CIRCULACIÓN SISTÉMICA)

LA FRACCIÓN DE LA DOSIS ADMINISTRADA QUE EFECTIVAMENTE ALCANZA LA CIRCULACIÓN SISTÉMICA SE DENOMINA BD ABSOLUTA O SISTÉMICA

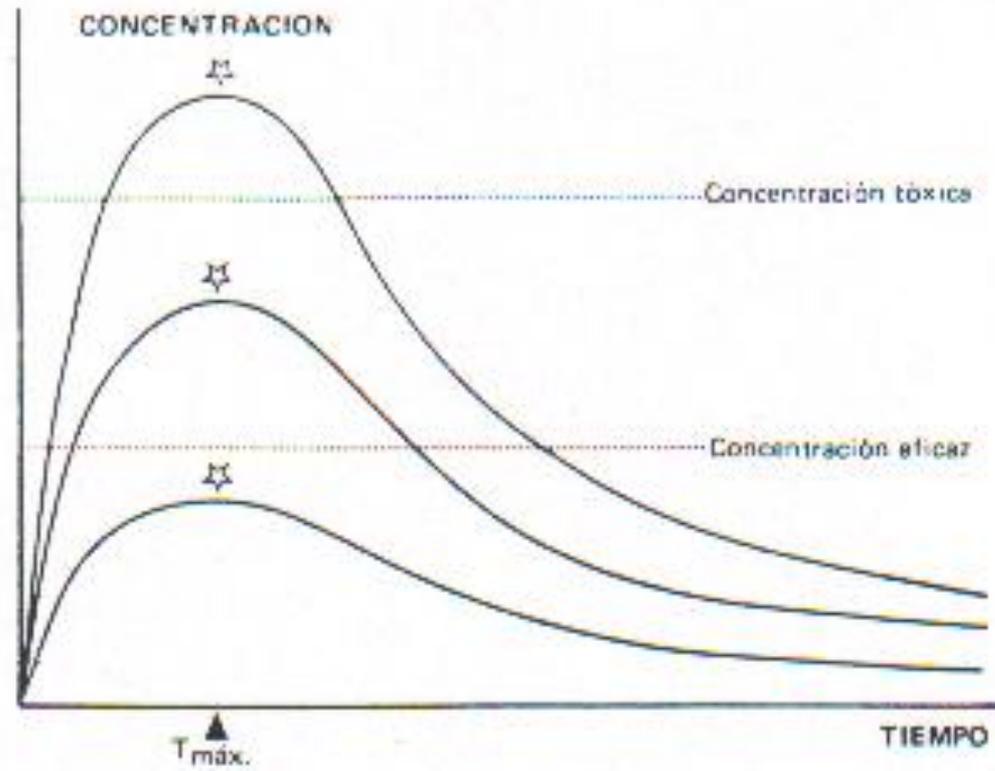


Fig. 3-1. Aspecto cuantitativo de la biodisponibilidad. Influencia de la intensidad de absorción sobre la evolución temporal de las concentraciones sanguíneas; las dosis administradas, las constantes de las velocidades de absorción y eliminación y los volúmenes de distribución se suponen constantes. (☆: concentraciones máximas alcanzadas, ▲: tiempos correspondientes).

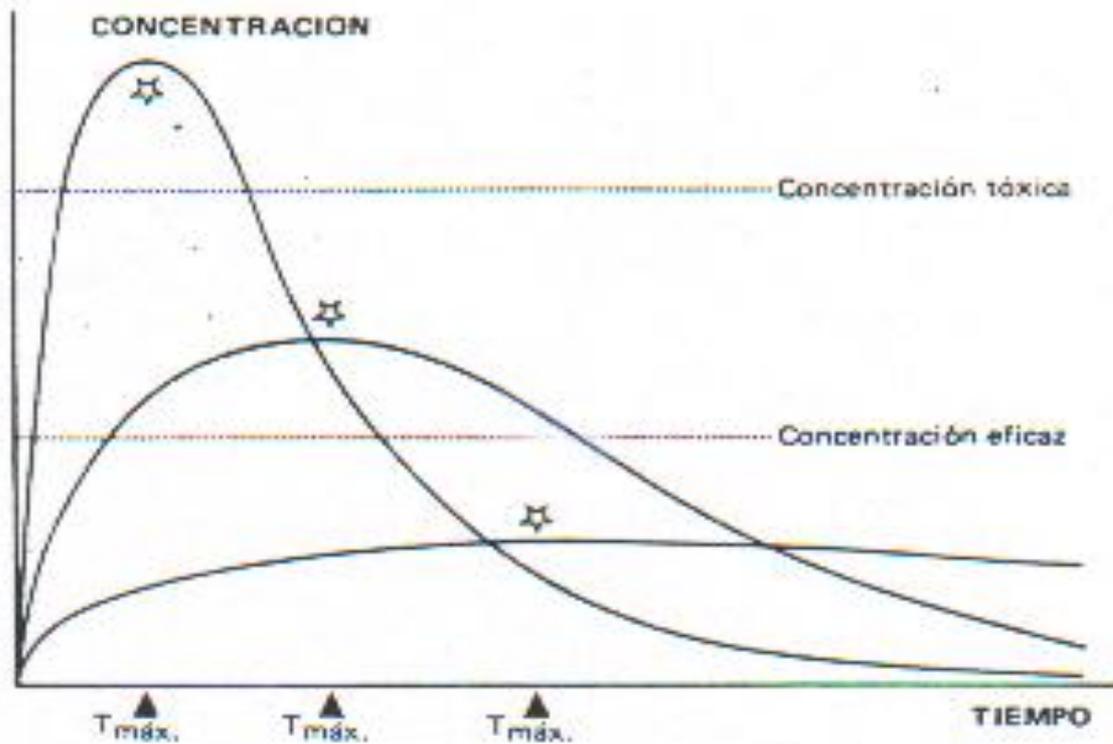
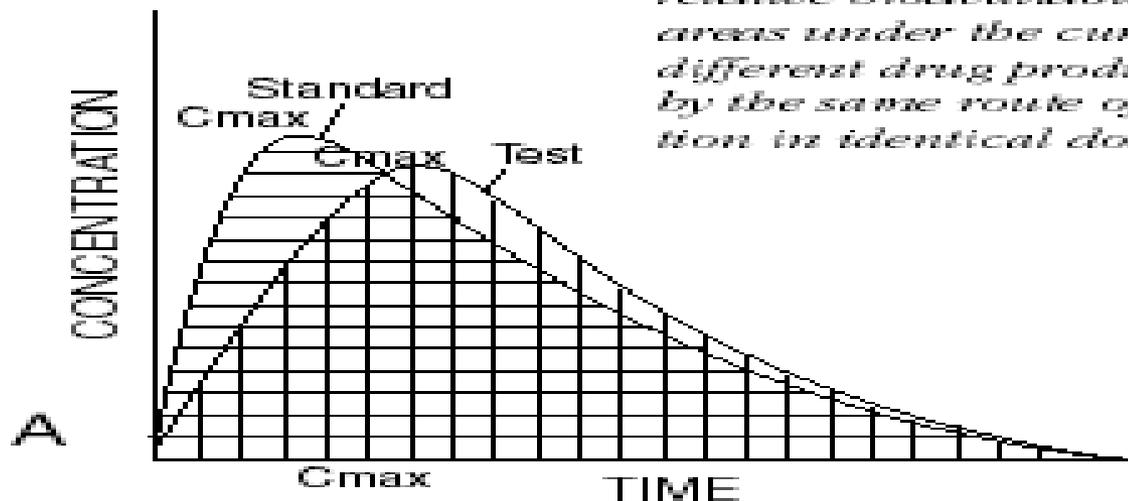


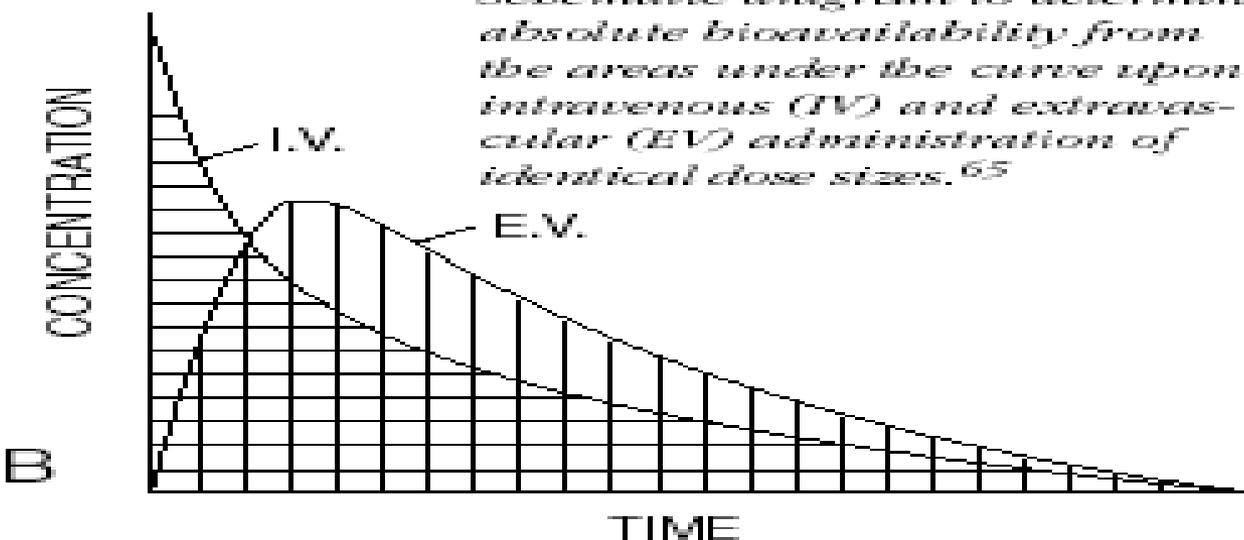
Fig. 3-2. Aspecto cinético de la biodisponibilidad. Influencia de la velocidad de absorción sobre la evolución temporal de las concentraciones sanguíneas; las dosis administradas y disponibles, las constantes de velocidad de eliminación y los volúmenes de distribución se suponen constantes. (☆: concentraciones máximas alcanzadas, ▲: tiempos correspondientes).

BIODISPONIBILIDAD

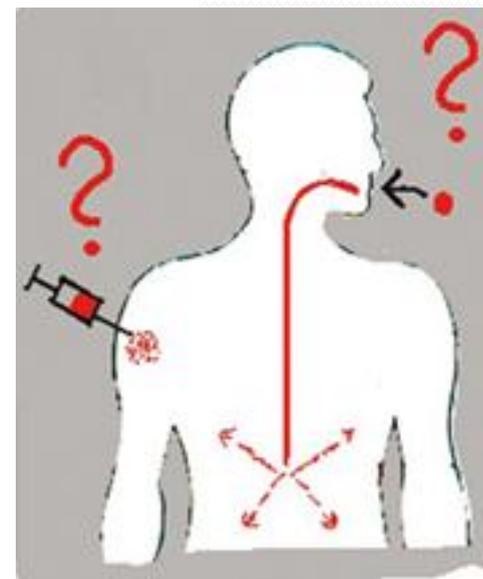
- ❖ **Define la calidad de un producto**
- ❖ **Se refiere a la eficiencia de una forma farmacéutica o sistema terapéutico**
- ❖ **Surge con la administración extravascular de medicamentos**
- ❖ **Se refiere a la velocidad y cantidad absorbida de la sustancia activa administrada, en donde la absorción se entiende como el conjunto de procesos que ocurren entre el sitio de administración y el sitio donde se mide el medicamento**



Schematic diagram to determine relative bioavailability from the areas under the curve from two different drug products given EV by the same route of administration in identical dose sizes.⁶⁵



Schematic diagram to determine absolute bioavailability from the areas under the curve upon intravenous (IV) and extravascular (EV) administration of identical dose sizes.⁶⁵



- 
- Cada vía de administración tiene sus propias particularidades anatómicas y fisiológicas.
 - Del conocimiento de estas características, de las del fármaco y la forma farmacéutica depende el desarrollo biofarmacéutico

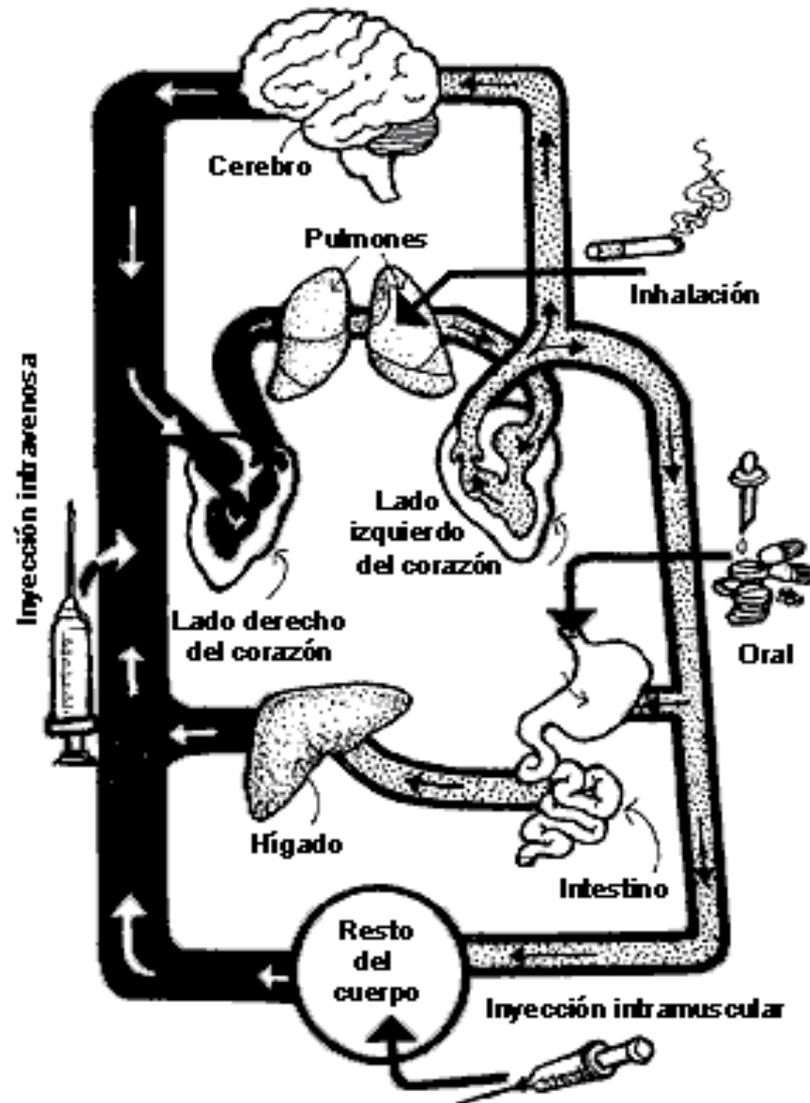
Vías de administración

Via	Ventajas	Desventajas
Oral	Fácil, segura, conveniente	Absorción limitada o errática de algunas drogas; posibilidad de inactivación hepática
Sublingual	Inicio rápido del efecto. No se inactiva en el hígado	El fármaco debe absorberse en la mucosa oral
Rectal	Opcional a la vía oral. Efectos locales en la mucosa rectal	Absorción pobre o incompleta. Riesgo de irritación rectal
Inhalación	Inicio rápido. Aplicación directa en alteraciones respiratorias. Gran superficie de absorción	Riesgo de irritación tisular. Problemas de dosificación

Vías de administración

Vía	Ventajas	Desventajas
Intramuscular	Opcional a la vía oral. No se inactiva en el hígado. Desde efecto rápido hasta muy lento	Riesgo de infección. Dolor.
Subcutánea, IV, IP, intratecal	Administración a órganos blanco. Inicio rápido	Riesgo de infección. Dolor. Imposibilidad de recuperar la droga. Sólo fármacos solubles
Tópica	Efectos locales sobre la superficie de la piel. Efecto sistémico a través de sistemas transdérmicos	Local: Sólo eficaz en capas superficiales de la piel Sistémico: velocidad de paso limitada por estructura de la piel

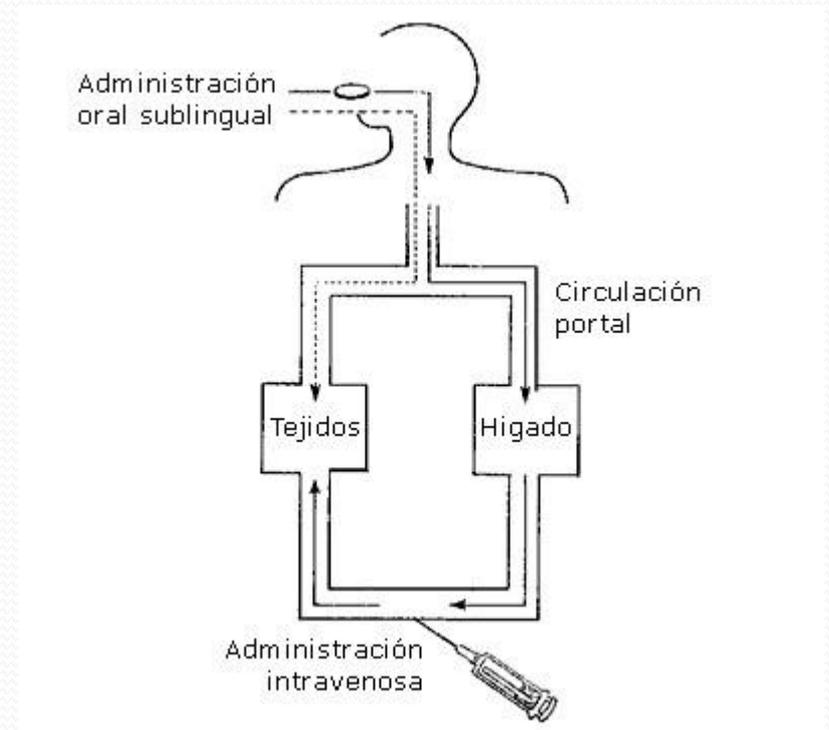
Vías de administración y circulación



- [bibliotecadigital.ilce.edu.m](http://bibliotecadigital.ilce.edu.mx)

Características biofarmacéuticas del tracto gastrointestinal

Vía sublingual



Via oral

- La más utilizada
- Presenta características muy diversas
 BD
- Función principal
- Movimientos de mezcla y propulsión
- Longitud total: 8-9 m
- Variación de pH: 1,2 a 8

- **Segmento: Boca**
- Permanencia en boca es muy corta
- **Longitud (cm): 15-20**
- **Area (m²): 0,07**
- **pH (prom): 6,7-7**
- **Enzimas y otros: ptialina (α -amilasa pH óptimo 6,7), maltasa, pequeña cantidad de mucina**
- **Vol/día de secreción (ml): 1000-1500**
- **Ruta de absorción: al corazón - todo el organismo - hígado**

Via oral

Esófago

- **Permanencia es muy corta.**
- **Longitud (cm): 25**
- **Area (m²): 0,02**
- **pH (prom): 5,7**
- **Secreción: pequeña cantidad de mucina**
- **Avanza por movimientos peristálticos.**
- **Sólido: 10 segundos desde el esfínter esofágico hasta el cardias**
- **Líquido: 1-2 segundos**
- **Absorción: prácticamente nula.**

Via oral

Estómago

- 25 cm de longitud por 10 cm de ancho
- Volumen de secreción: 2-3 litros/día
- Area (m²): 0,11
- pH (prom): 1.2-3.5 (sujetos normales de alta y baja acidez)
- Conc HCl máx 145 mEq/L. Importante: hidrólisis, ionización, precipitación de ácidos débiles
- Enzimas y otros: pepsina, lipasas, HCl, mucus, factor intrínseco (mucoproteína que permite absorción de Vit B₁₂)
- Ácido: activa el pepsinógeno a pepsina y disminuye la población bacteriana
- Gastrina y somatostatina: hormonas que regulan la secreción ácida

Via oral

Estómago

- Velocidad de vaciamiento gástrico
 - Ayunas: vaciamiento se produce 15-20 minutos
- Volumen que permanece en el estómago es pequeño
- Un medicamento sólido ingerido con líquidos en estómago vacío se vacía al intestino en 10-20 minutos
- Un medicamento sólido ingerido con sólidos se vacía al intestino en 1-4 horas
- Vascularización: 250 ml/min. Se vacía a la vena porta, pasan por el hígado

- **Reducción del tamaño de partícula: movimientos del antro. Las partículas que abandonan el estómago tienen el mismo tamaño**
- **Vol/día de secreción (ml): 2000-3000. No disponible para disolución de fármacos**
- **Digestión de proteínas y grasas iniciada por ácido, pepsina y pequeñas cantidades de lipasa**

Complejo mioeléctrico migratorio

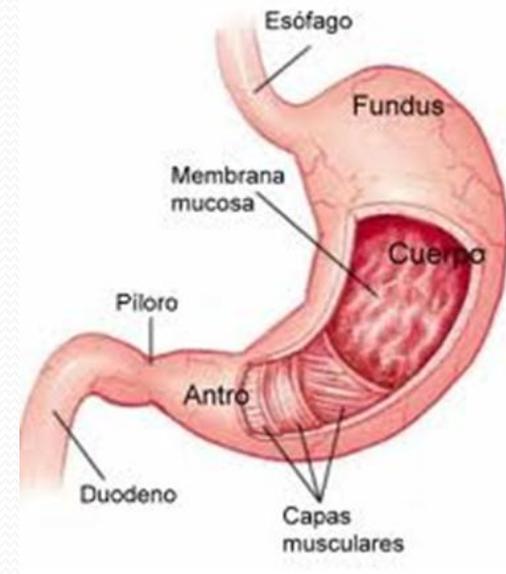
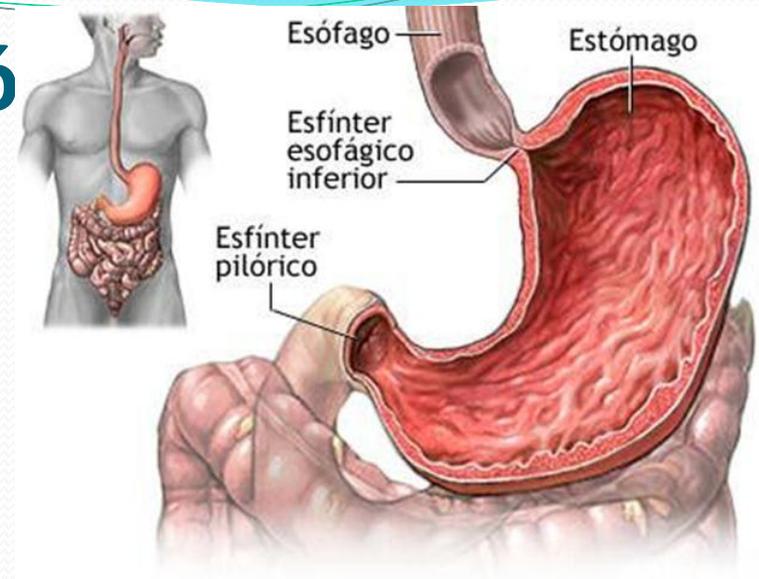
- En el estómago hay ondas lentas encargadas de mezclar y reducir los alimentos a tamaño $<$ a 1-2 mm.
- Estas partículas pasan al intestino
- Las partículas $>$ 2 mm quedan en el estómago hasta que ocurre la aparición de una gran onda (Fase III del complejo o housekeeping wave) que permite el paso de partículas mayores (sistemas matriciales y con recubrimiento entérico)

Comportamiento del estómago – estado de ayuno

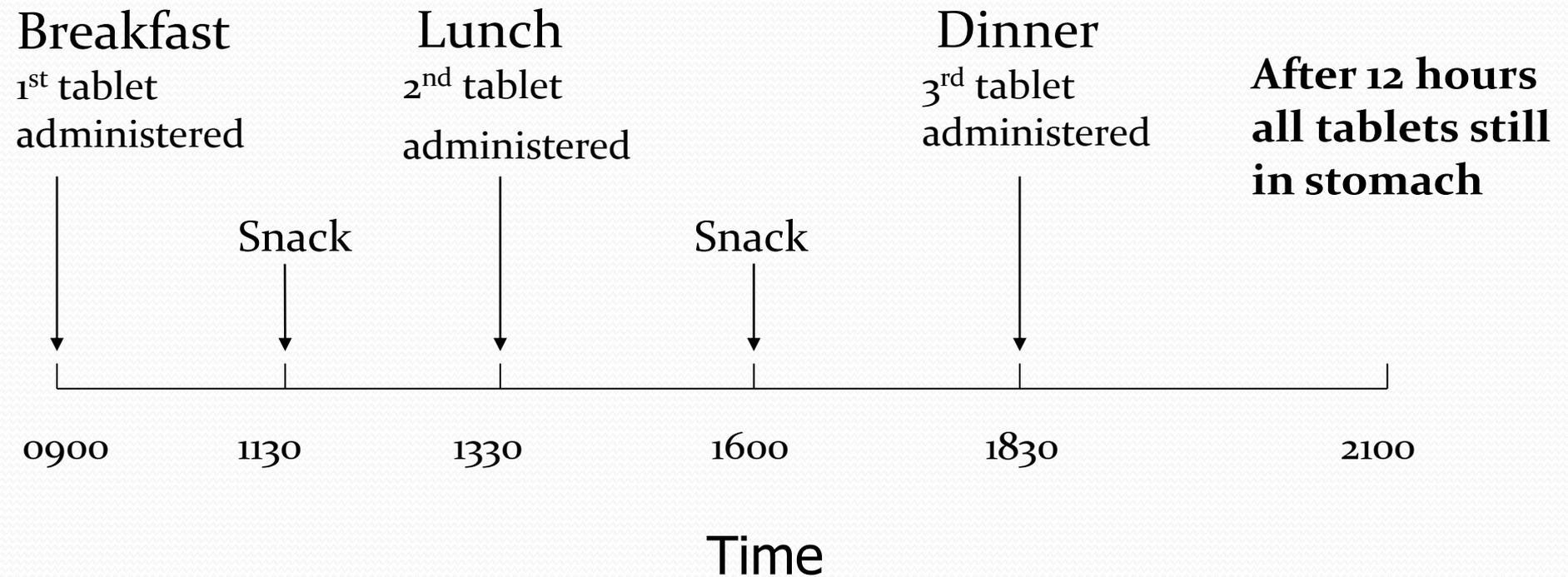
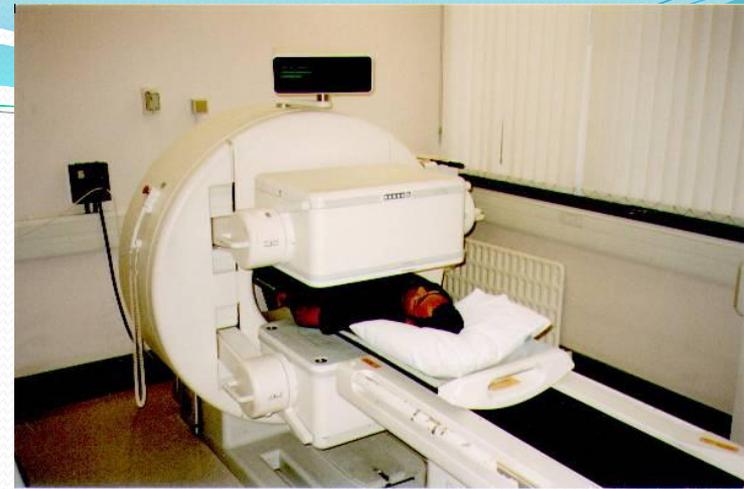
- El vaciamiento gástrico en estado de ayuno es dependiente del complejo mioeléctrico migratorio (MMC)
 - Fase I: pequeña actividad motora (60 min)
 - Fase II: contracciones intermitentes (45 min)
 - Fase III: contracciones intensas (10 min)
“housekeeper wave”
 - Fase IV: fase de transición (5 min)
- Ciclo se repite cada 2 horas

Comportamiento del estómago con alimentos

- Contracciones del estómago mueven el contenido hacia el antro distal y el esfínter pilórico.
- Líquidos y partículas pequeñas son capaces de pasar a través del píloro parcialmente contraído
- Unidades de tamaño mayor son retroimpulsadas hacia el cuerpo del estómago para su posterior digestión.
- Material no digerible es retenido en el estómago hasta que puede ser vaciado por la fase III del complejo mioeléctrico migratorio



Influence of feeding on coated tablets



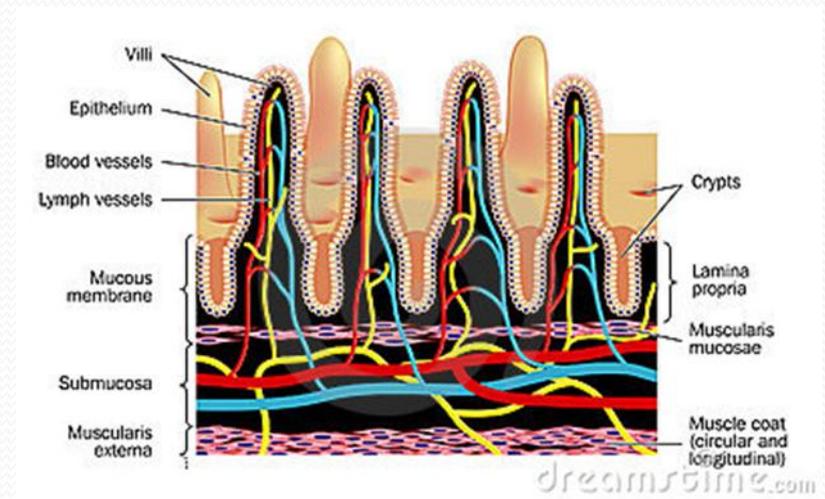
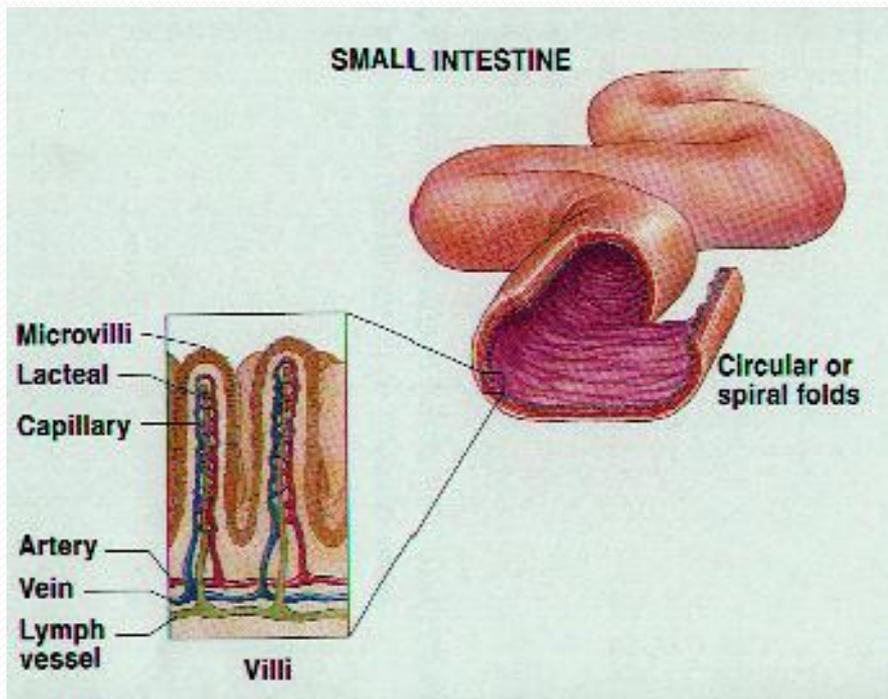
Gentileza Dr. Abdul Basit.
Universidad de Londres

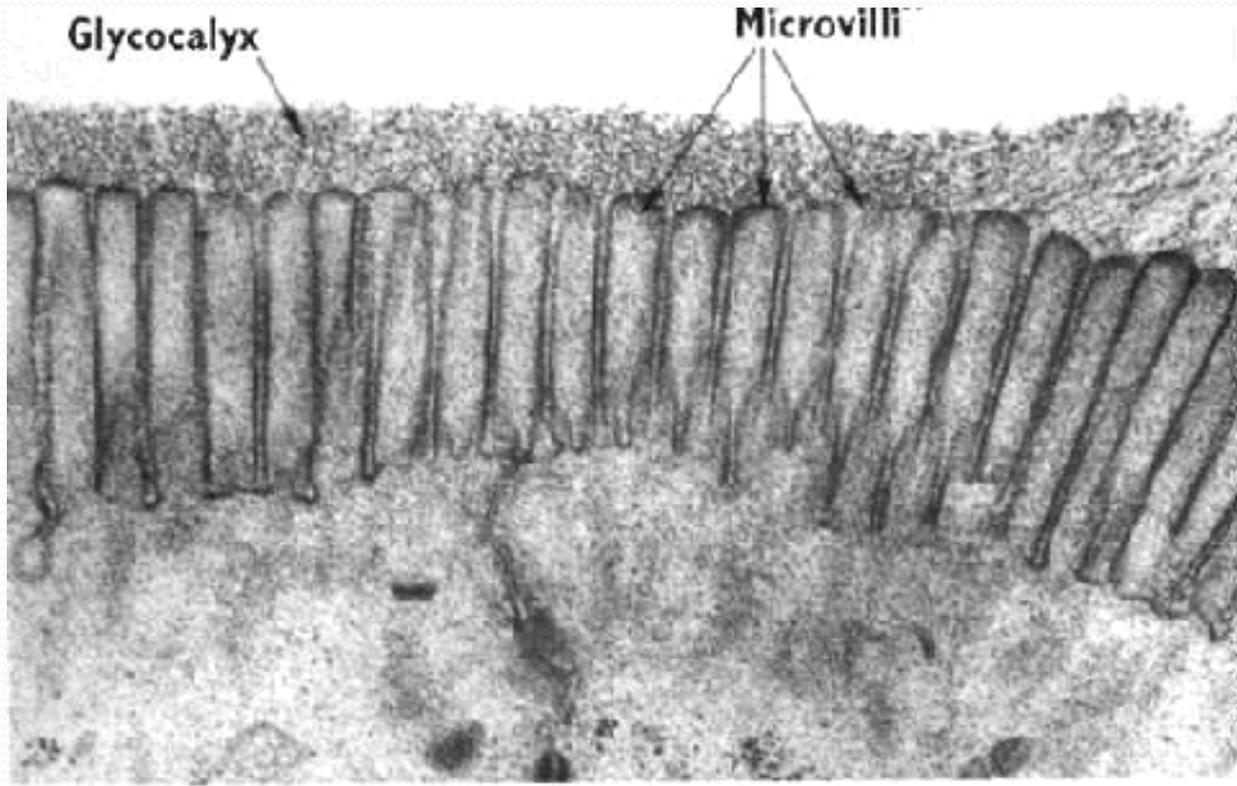
Via oral

- Intestino delgado:
 - 5-6 m de longitud
 - Duodeno es corto: “doce dedos”. Recibe la secreción pancreática y biliar (muy importante para el proceso de disolución)
 - Yeyuno e ileon: 5 m. Característica principal: superficie e irrigación
 - Movimientos: peristálticos (ondas de constricción para avanzar), segmentación (mezclado), pendulares (homogeneizar contenido)
 - Vascularización: 900 mL/min. Vacía a la vena porta, pasa por el hígado

Intestino delgado

- **Segmento: Duodeno (“doce dedos”)**
- **Longitud (cm): 25-30**
- **Area (m²): 0,09**
- **pH (prom): 5(cerca del píloro) -7**
- **Enzimas y otros: conducto común biliar y pancreático desemboca a 10 cm del esfínter pilórico.**
- **Secreciones:**
 - **Pancreática (500-1000 ml/día), pH 8-9 (bicarbonato).**
 - **Biliar: (250-1100 ml/días). pH 6 en la vesícula biliar y 7-7.5 al llegar al duodeno. Secreción biliar se descarga cada 30 minutos por 5 horas después de una comida.**
- **Ruta de absorción: portal, pasa por el hígado**



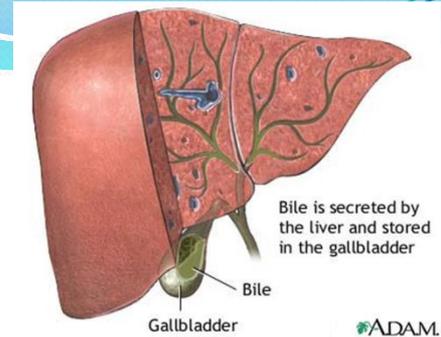
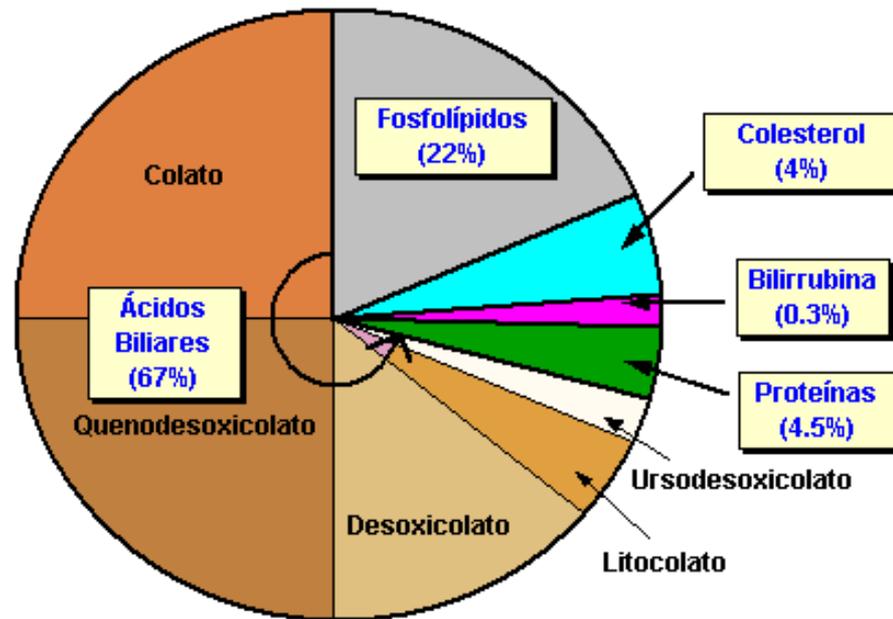


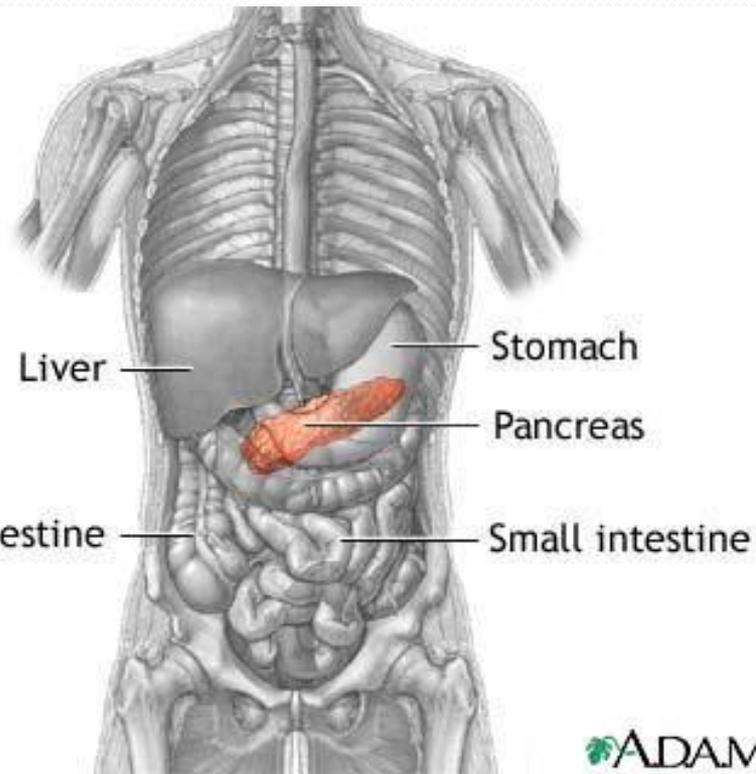
Secreción Biliar : Contenidos

La secreción biliar consiste en una mezcla de componentes orgánicos e inorgánicos.

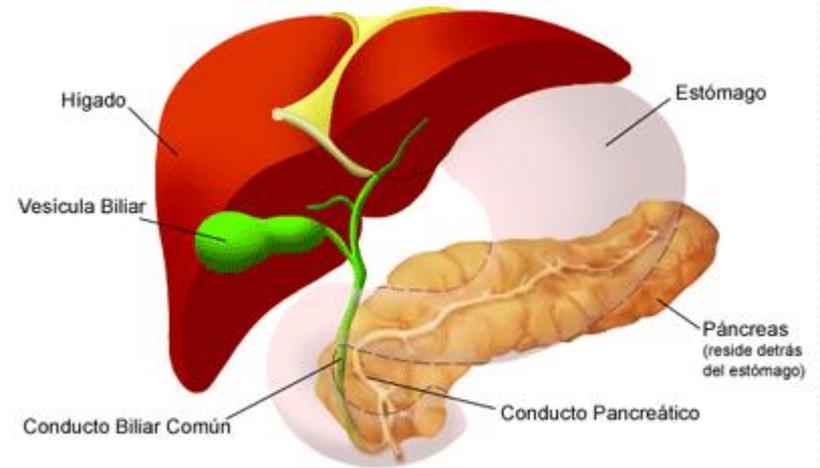
Los componentes orgánicos son fundamentalmente ácidos biliares, fosfolípidos, colesterol, pigmentos biliares, todos ellos secretados por los hepatocitos.

Los componentes inorgánicos son iones Na^+ , Cl^- , y HCO_3^- , secretados por las células epiteliales de los conductos.

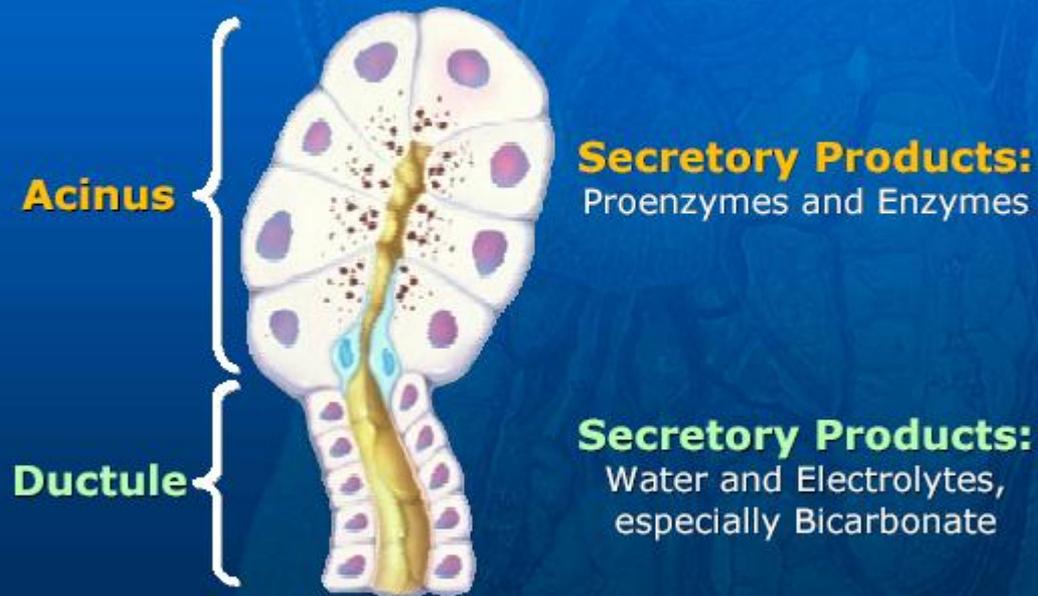




Anatomía del Páncreas



Major Functional Units Exocrine Pancreas



Pancreas (Slide #1):

Illustrates the components of the exocrine pancreas. The acinar cells secrete proenzymes and enzymes and deliver them into ducts, the epithelial lining of which secretes water and electrolyte. Especially important is the ductal secretion of sodium bicarbonate.

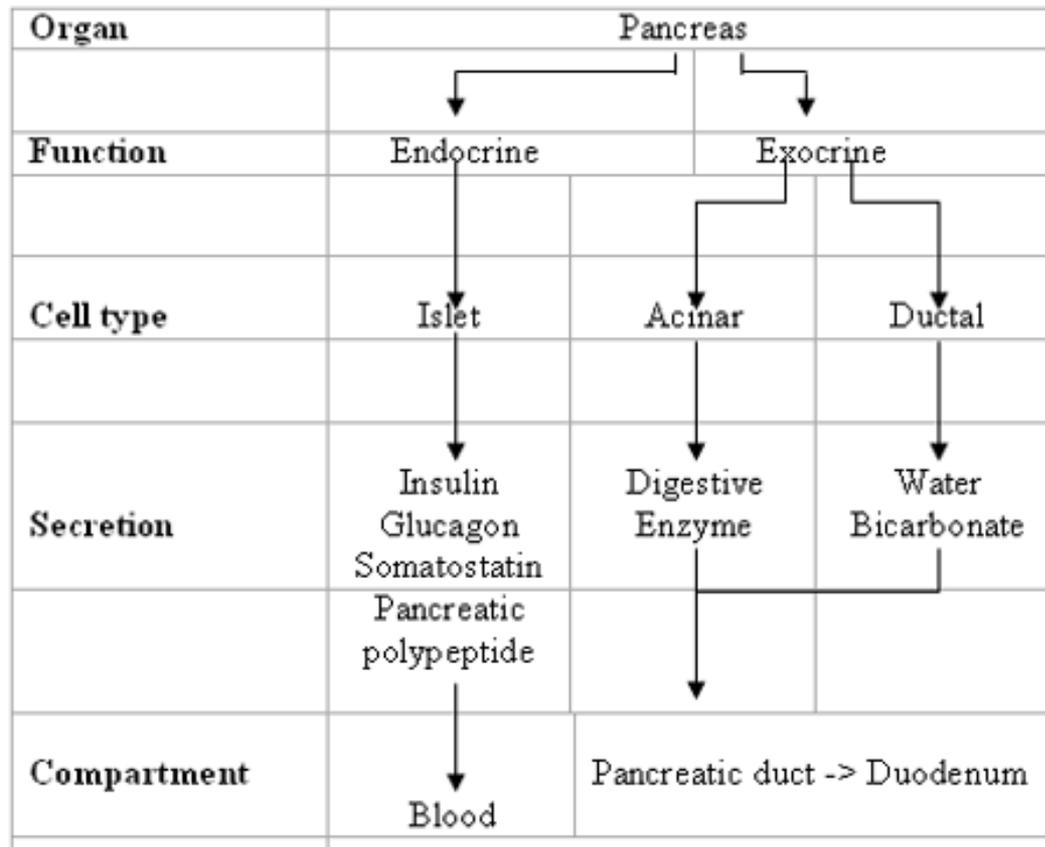


Figure 1
Overview of Pancreatic Secretion

Phases of Pancreatic Secretion During a Meal

Phase	Stimulant	Regulatory Pathway	Enzyme Secretion (% Max.)
Cephalic	Anticipation, Sight, Smell, Mastication, Taste	Vagal	25
Gastric	Distension	Vagal	10-20
Intestinal	Oligopeptides Essential Amino Acids Fatty Acids (>C ₈)	CCK triggering Vagal enteropancreatic reflexes	50-80
	Fatty Acids, H ⁺	Secretin	H ₂ O & HCO ₃ ⁻

Pancreas (Slide #3):

Illustrates the phases of pancreatic secretion during a meal. In the cephalic phase, the anticipation, the sight, smell, chewing and tasting of food, acting through vagal pathways (via acetylcholine) can stimulate up to 25% of the maximum ability of the pancreas to secrete enzymes, water and electrolytes. The gastric phase contributes a minor amount of stimulation to the pancreas during a meal, presumably mainly by gastric distention triggering vagal reflexes. By far the most important is the intestinal phase, which provokes 50 – 80% of the maximum ability of the acini to secrete enzymes and possibly water and electrolytes. In the intestine, long chain fatty acids, essential amino acids and oligopeptides, acting via CCK-releasing peptide, stimulate release of CCK, triggering vagal entero-pancreatic reflexes. Fatty acids and gastric acid (H⁺) in the duodenum release secretin, which stimulates primarily ductular water and bicarbonate secretion.

Secreción Pancreática : Contenido

Un páncreas humano normal, con peso menor de 100 g, secreta aproximadamente 1 L/día de jugo pancreático.

La secreción endocrina pancreática está constituida por hormonas como la insulina y el glucagón. La secreción exocrina se divide en dos componentes, el componente acuoso o bicarbonato y el componente enzimático.

Componente Enzimático

Secretada por la células acinares.

Todas las proteínas de la secreción pancreática son importantes enzimas digestivos para los tres nutrientes básicos: grasas, proteínas y carbohidratos.

Las principales proteasas pancreáticas (tripsina, quimotripsina y carboxipeptidasa) se secretan como proenzimas inactivas.

El jugo pancreático además contiene enzimas digestivas para las grasas, lipasas y una forma activa de alfa-amilasa.

La secreción de enzimas depende de la cantidad de alimentos digeridos (grasas y proteínas) que llegan al duodeno.

El principal regulador de la secreción es la colecistoquinina (CCK).

Componente Acuoso

Secretado por la células del conducto y las células centroacinares.

A baja velocidad de secreción, Na^+ y Cl^- son los iones principales

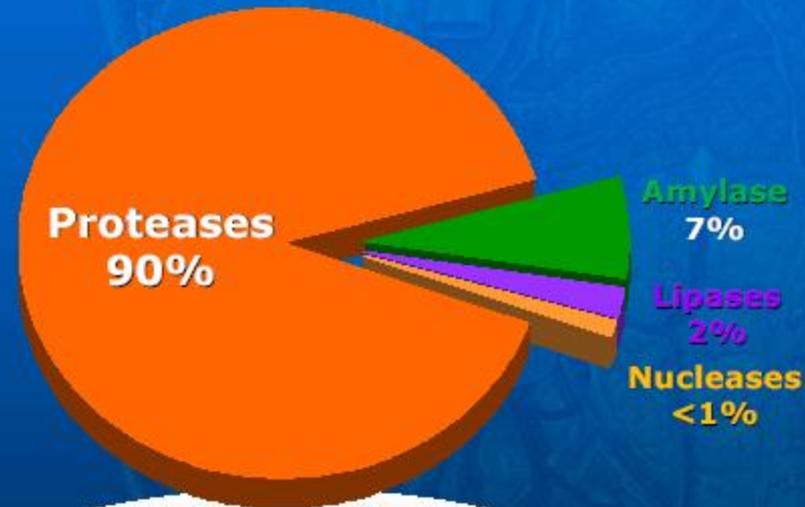
A velocidad de secreción alta, Na^+ y HCO_3^- son los iones mayoritarios.

La secreción de HCO_3^- que neutraliza el contenido duodenal depende de la cantidad de ácido introducida en el duodeno.

La secretina es la principal reguladora de la secreción.



Classes of Enzymes in Pancreatic Juice



Proteases are secreted by pancreatic acini as inactive proenzymes, packaged in zymogen granules.

Source: G. Scheele, *et al.*, *Gastroenterology* 1981; 80:461

Pancreas (Slide #5):

Emphasizes that the composition of pancreatic juice is predominantly proteases, which are secreted by the acinar cells as inactive pro-enzymes, packaged in zymogen granules. These features protect the pancreas from being digested by its own proteolytic enzymes. In addition, if trypsin is inadvertently activated in acinar cells, it is inactivated by trypsin inhibitors (not shown). Finally, the alkaline pH of ductular contents, is not optimal for trypsin activity.

Intestino delgado

- **Segmento: Yeyuno**
- **Longitud (cm): 110**
- **Area (m²): 60**
- **pH (prom): 6.9**
- **Secreciones: mucus, agua, electrolitos, amilasa maltasa, lactasa, sucrasa, peptidasa**
- **Volumen/día: 1500-2000 (todo el intestino delgado)**
- **Ruta de absorción: portal, pasa por el hígado**

Intestino delgado: Amplificación de la superficie.

Dada la ampliación de la superficie disponible, el intestino delgado es el lugar más eficiente para la absorción.

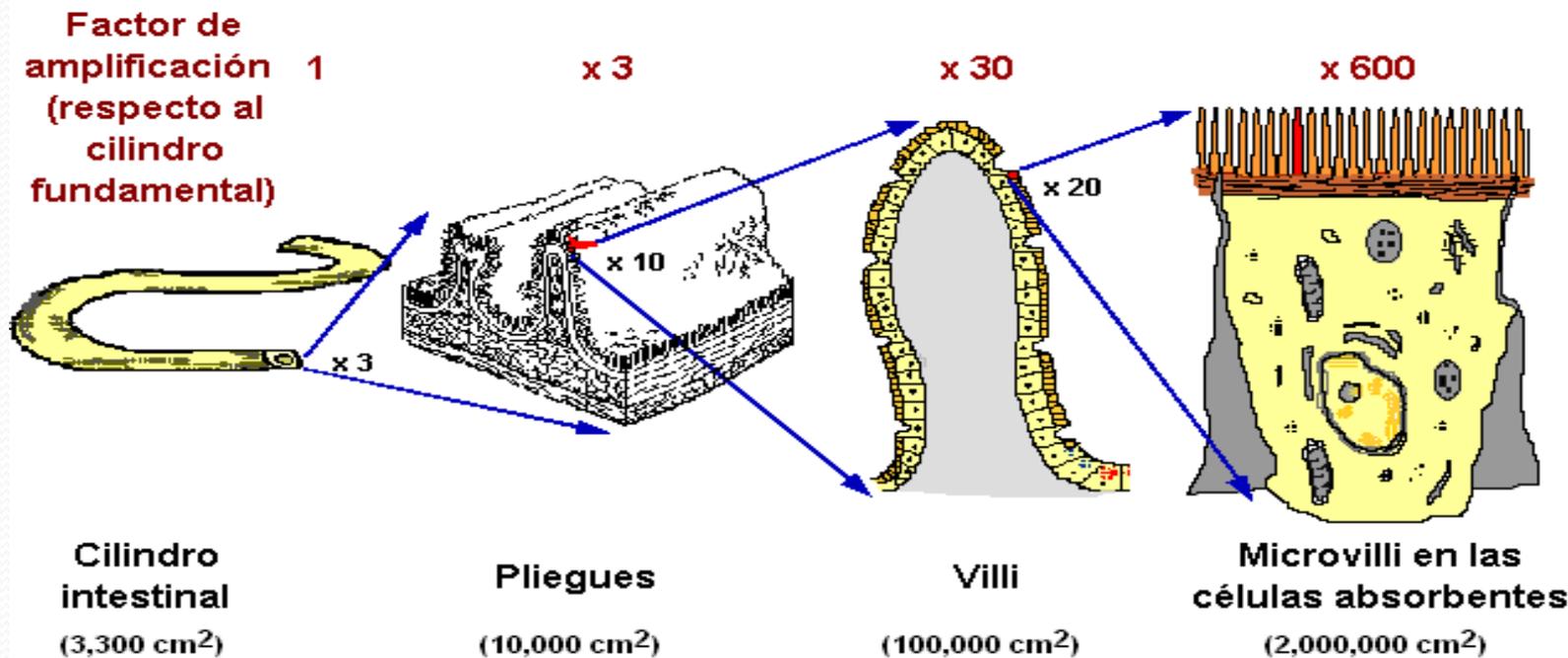


Figura Curso Biofarmacia Moderna. Amidon G, Bermejo M

Intestino delgado

- **Segmento: Ileon**
- **Longitud (cm): 160**
- **Area (m²): 60**
- **pH (prom): 6.5-7**
- **Secreciones: mucus, agua, electrolitos, lipasa, nucleasa, peptidasa**
- **Ruta de absorción: portal, pasa por el hígado**

Eficiencia del intestino delgado en el proceso de absorción

- Grosor de la membrana epitelial: 25 μm
- Circulación: 6000 ml/min en el territorio sistémico, lo que mantiene un alto gradiente de concentración

Colon

- **Longitud (cm): 150**
- **Area (m²): 0.25**
- **pH (prom): 8**
- **Secreciones: principalmente mucus**
- **No se encuentran sales biliares a esta altura**
- **No hay secreción de enzimas**
- **Importante función de reabsorción de agua y electrolitos**
- **Ruta de absorción: portal, pasa por el hígado**

Factores que influyen en la BD

- Tiempos de tránsito
- Mecanismos de absorción
- Características ácido-base del fármaco
- Eliminación presistémica
- Tipo de forma farmacéutica

Tiempos de tránsito

- Boca: variable, desde segundos hasta minutos
- Esófago: segundos
- Estómago: variable, desde 15-20 minutos hasta 1-2 horas con alimentos
- Intestino: 3 horas
- Colon: muy variable. Desde 2-3 horas hasta días

MECANISMOS DE ABSORCIÓN

- Difusión simple
- Difusión facilitada
- Transporte activo
- Filtración o Transporte convectivo (poros)
- Pinocitosis
- Transporte por pares iónicos

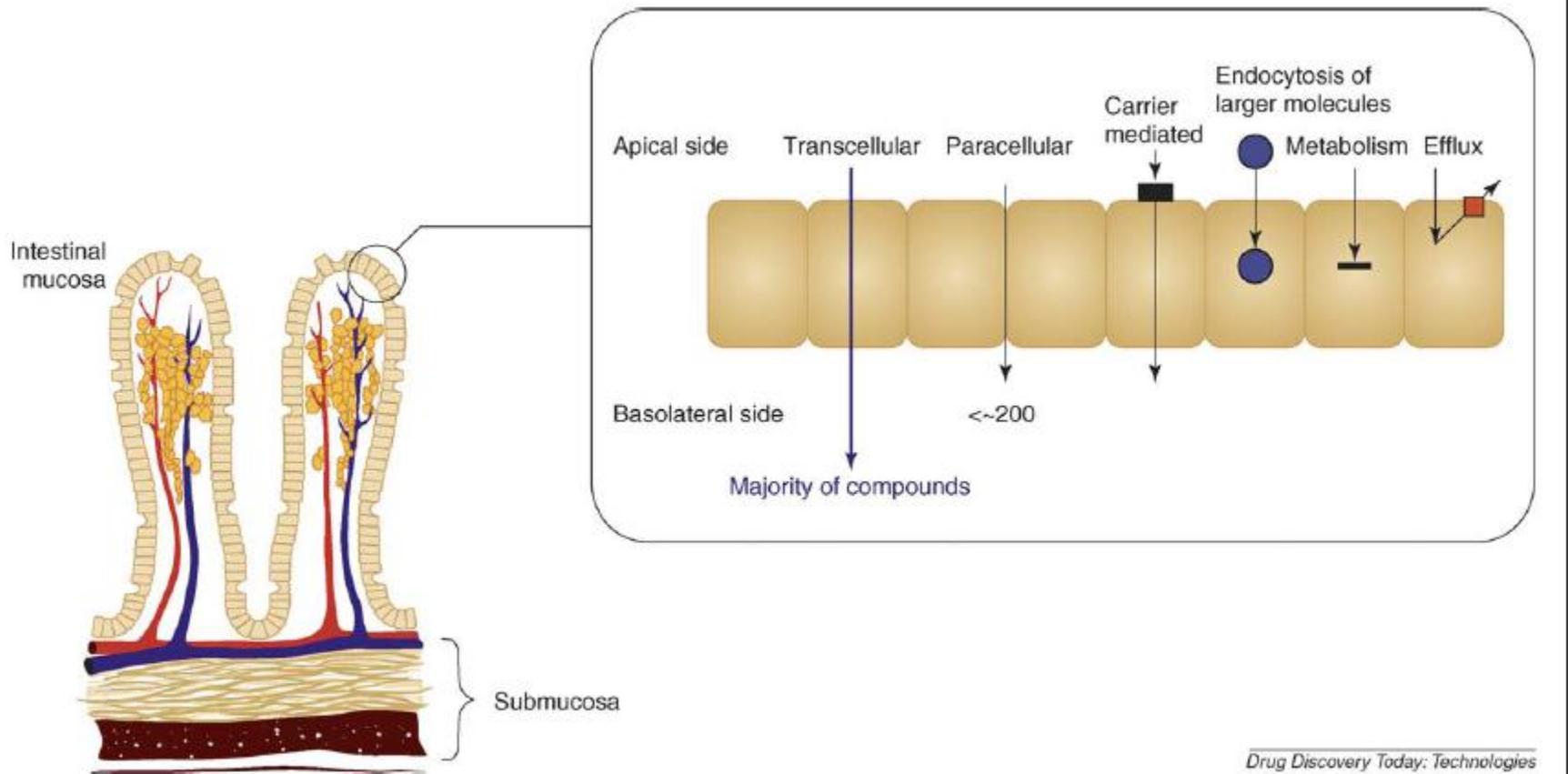


Figure 2. Schematic of the structure of the intestinal wall with insert showing different routes of drug entry from the intestine into the blood stream. The vast majority of compounds use the transcellular route.

Localización de los mecanismos de absorción

- a.- Estómago: difusión, filtración o transporte convectivo, transporte activo.
- b.- Intestino delgado: difusión, difusión facilitada, transporte convectivo, transporte activo, pinocitosis, transporte por pares iónicos.
- c.- Colon: difusión pasiva, transporte convectivo
- d.- Recto: difusión pasiva, transporte convectivo, transporte por pares iónicos.

FACTORES FISICO-QUIMICOS QUE AFECTAN LA ABSORCIÓN DE MEDICAMENTOS

- a.- Solubilidad en lípidos: a mayor lipofilidad de la molécula, más rápida la absorción (mayor permeabilidad)**
- b.- Constante de disociación**
- c.- pH en el sitio de absorción**
- Teoría de partición por pH: la fracción no ionizada es la que mejor se absorbe**

Tracto GI y pH

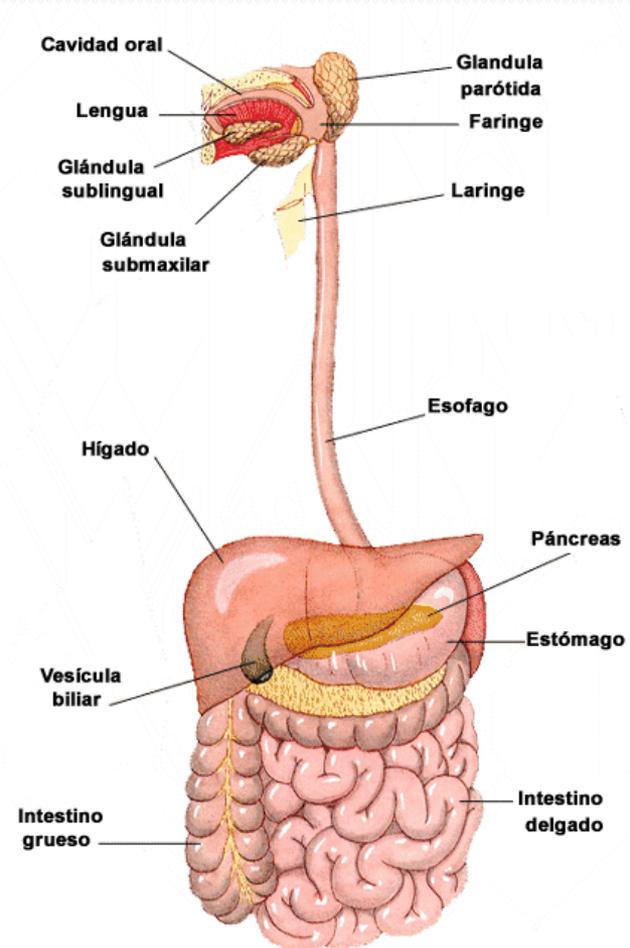
Boca: 6.7-7

Estómago: 1-3.5

Duodeno: 5-6

Yeyuno e Ileón: 6.5-7

Intestino grueso: 7,5-8



FACTORES FISICO-QUIMICOS QUE AFECTAN LA ABSORCIÓN DE MEDICAMENTOS (cont)

■ **Ácido:** $pK_a - pH = \log (f_u/f_i)$

■ **Base:** $pK_a - pH = \log (f_i/f_u)$

■ **Causas de las desviaciones de la teoría de partición por pH:**

- - absorción de la forma ionizada (transporte por pares iónicos)
- - capa acuosa fija sobre la superficie de la mucosa
- - pH del microclima a nivel de la membrana celular

pH/pKa Fármacos ácidos

$$pK_a - pH = \log (f_u/f_i)$$

Ejemplo 1: Ácido pKa 3,5

A) pH 1,5 (estómago en ayunas)

$$3.5 - 1.5 = 2 = \log (f_u/f_i)$$

100 no ionizada/1 ionizada

B) pH 6.5 (pasa al duodeno)

$$3.5 - 6.5 = -3 = \log (f_u/f_i)$$

1 no ionizada/1000 ionizada

pH/pKa Fármacos ácidos

$$pK_a - pH = \log (f_u/f_i)$$

Ejemplo 2: Ácido pKa 8.5

A) pH 1,5 (estómago en ayunas)

$$8.5 - 1.5 = 7 = \log (f_u/f_i)$$

10 millones no ionizada/1 ionizada

B) pH 6.5 (pasa al duodeno)

$$8.5 - 6.5 = 2 = \log (f_u/f_i)$$

100 no ionizada/1 ionizada

Acidos muy débiles ($pK_a > 8$) – como fenitoína, teofilina, glutetimida- se encuentran en forma no ionizada a lo largo de todo el tracto gastrointestinal

Acidos débiles (pK_a entre 2,5 y 7,5): su absorción es muy sensible a los cambios de pH en el medio gastrointestinal

Acidos fuertes ($pK_a < 2$) se encuentran ionizados a lo largo de todo el tracto gastrointestinal y son pobremente absorbidos

pKa y pH Fármacos básicos

$$pK_a - pH = \log (f_i/f_u)$$

Ejemplo 1: Base pKa 3

A) pH 1.5 (estómago en ayunas)

$$3 - 1.5 = 1.5 = \log (f_i/f_u)$$

30 partes ionizada/1 no ionizada

B) pH 6 (pasa al duodeno)

$$3 - 6 = -3 = \log (f_i/f_u)$$

1 ionizada/ 1000 no ionizada

$$pK_a - pH = \log (f_i/f_u)$$

Ejemplo 2: Base pK_a 9.5

A) pH 1.5 (estómago en ayunas)

$$9.5 - 1.5 = 8 = \log (f_i/f_u)$$

100 millones ionizada / 1 no ionizada

B) pH 6 (pasa al duodeno)

$$9.5 - 6 = 3.5 = \log (f_i/f_u)$$

3000 ionizada / 1 no ionizada

Bases débiles ($pK_a < 5$) son escasamente absorbidas desde el estómago y están en forma no ionizada en el intestino

Bases fuertes (pK_a entre 5 y 11): su absorción es muy sensible a los cambios de pH en el medio gastrointestinal

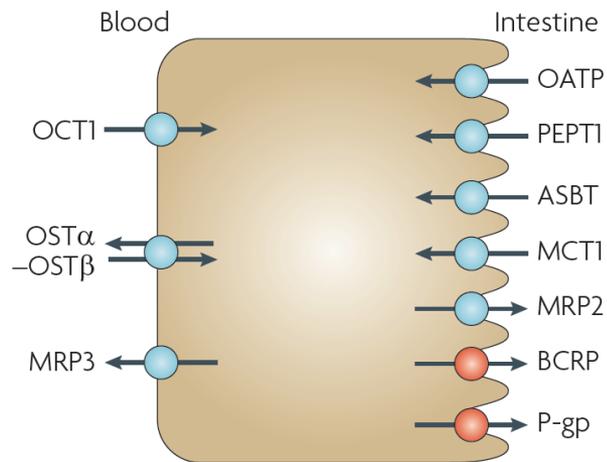
Bases muy fuertes ($pK_a > 11$) se encuentran ionizadas a lo largo de todo el tracto gastrointestinal y son pobremente absorbidas

Eliminación presistémica

- A nivel intestinal y/o hepático:
- Sistemas enzimáticos del citocromo P450
- Presencia de MDR₁ P-glicoproteína y multidrug resistance protein 2 (MDR₂). Transportadores de eflujo presentes en el intestino delgado

Transportadores intestinales

a Intestinal epithelia



Intestinal epithelia contain in their apical (luminal) membrane several uptake transporters including one or more members of the:

- Organic anion transporting polypeptide (OATP) family;
- Peptide transporter 1 (PEPT1; SLC15A1);
- Ileal apical sodium/bile acid co-transporter (ASBT; SLC10A2); and
- Monocarboxylic acid transporter 1 (MCT1; SLC16A1).

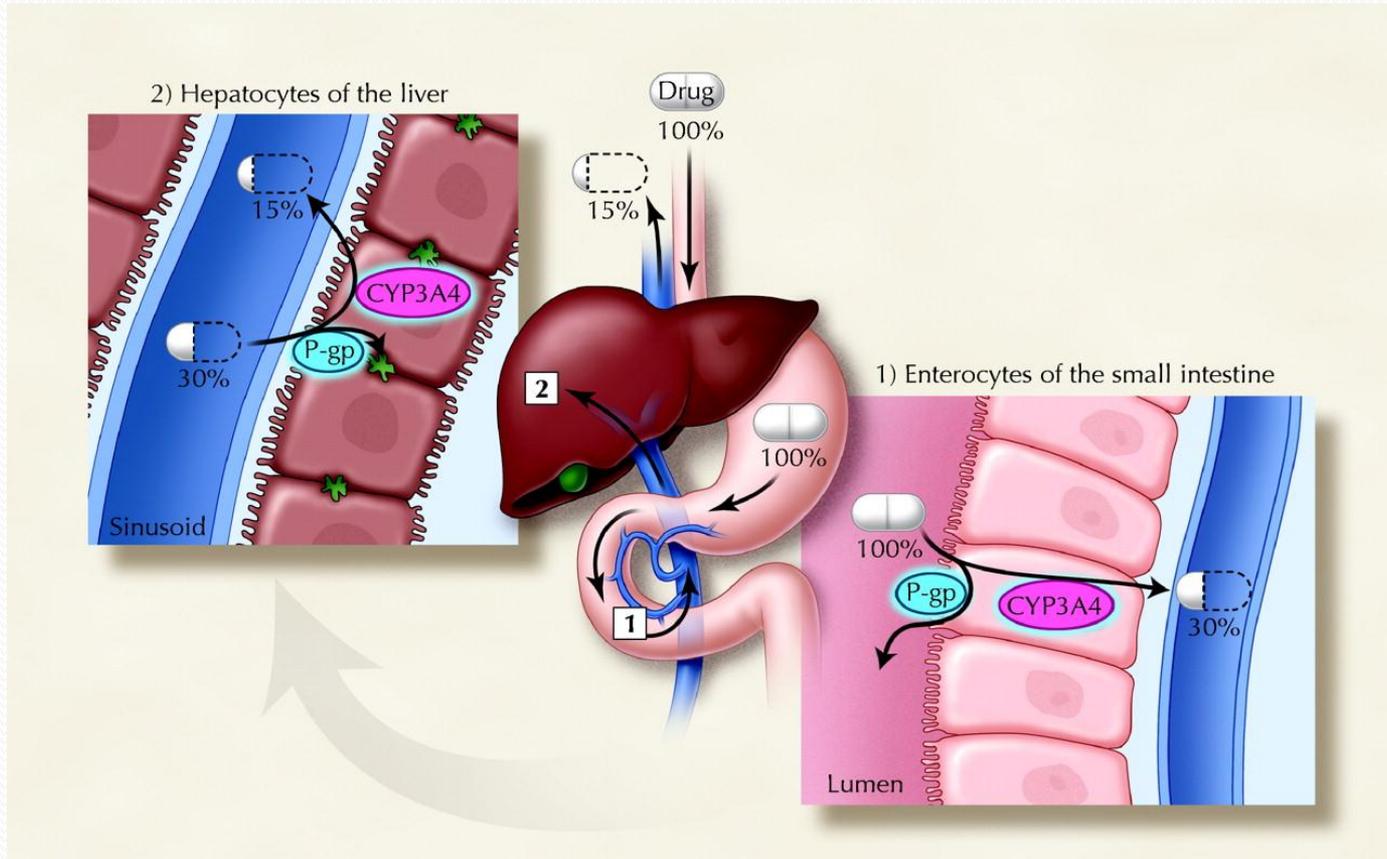
The apical ATP-dependent efflux pumps include:

- Multidrug resistance protein 2 (MRP2; ABCC2);
- Breast cancer resistance protein (BCRP; ABCG2); and
- P-glycoprotein (P-gp; MDR1, ABCB1).

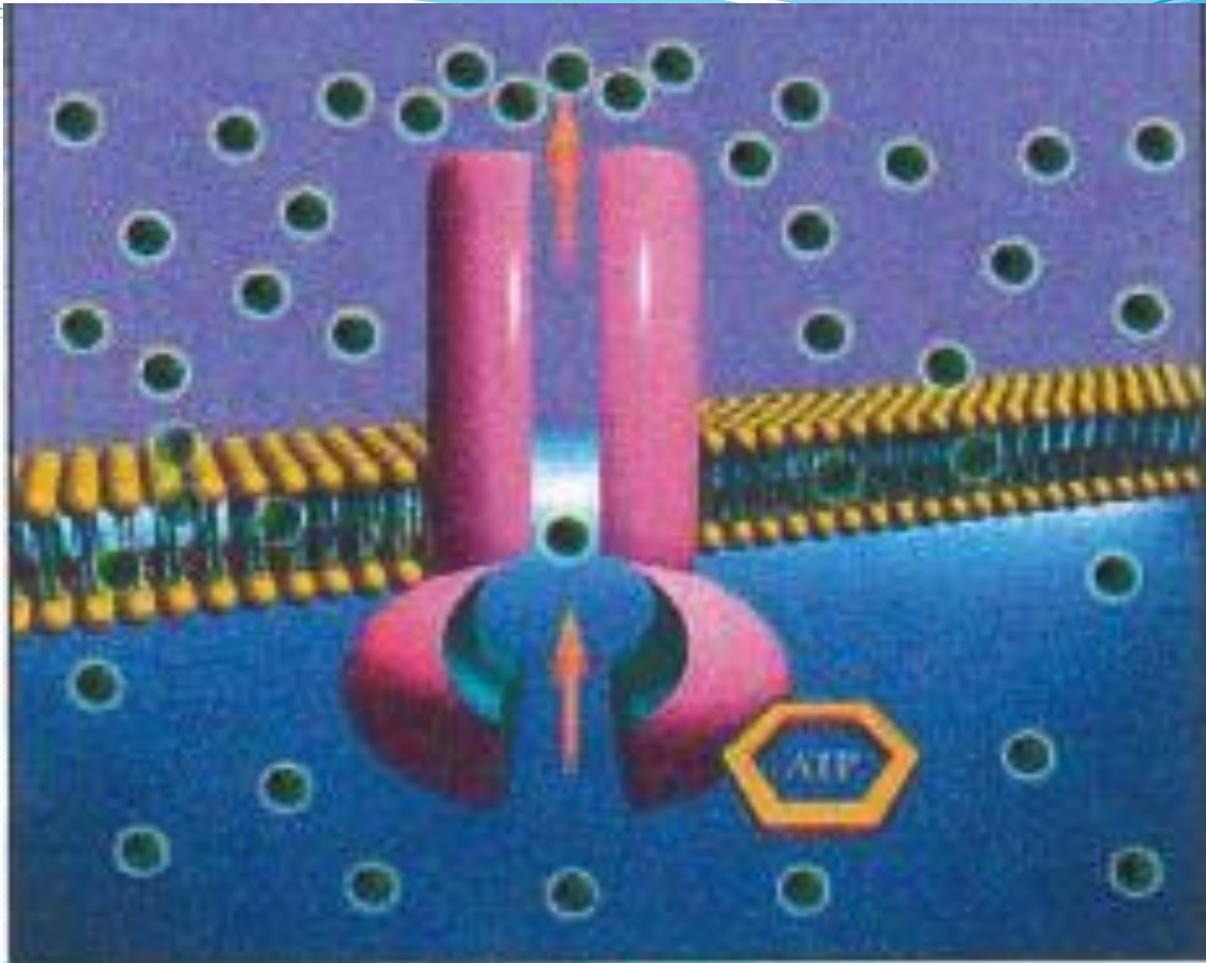
The basolateral membrane of intestinal epithelia contains:

- Organic cation transporter 1 (OCT1; SLC22A1);
- Heteromeric organic solute transporter (OST α -OST β); and
- MRP3 (ABCC3).

Fig. 1: Sequential first-pass elimination of a theoretical drug through metabolism by CYP₃A₄ and/or transport by P-glycoprotein (P-gp) in enterocytes of the small intestine and then hepatocytes of the liver



Bailey, D. G. et al. CMAJ 2004;170:1531-1532



La hidrólisis de una molécula de ATP proporciona la energía para transportar la molécula desde la célula hacia el lumen (Thomas H, Coley H. 2003. Cancer control 10(2): 159-165)

¿Quiénes son sustratos de la P-glicoproteína a nivel intestinal?

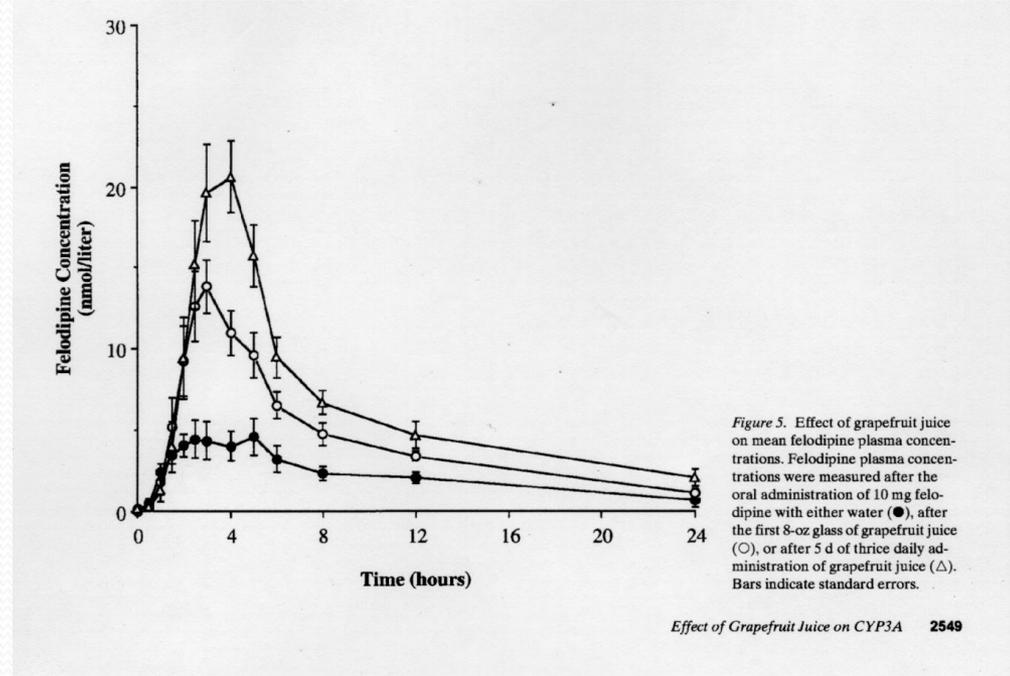
- Digoxina
- Ciclosporina y tacrolimus
- HIV inhibidores de proteasa: indinavir, ritonavir, saquinavir
- Varios tipos de citotóxicos:
 - vinca alcaloides (vincristina, vinblastina),
 - taxanos (aclitaxel, docetaxel),
 - antraciclinas (doxorubicina, daunorubicina, epirubicina),
 - epipodofilotoxinas (etoposido, teniposido),
 - topotecan, dactinomicina y mitomicina C.

A nivel intestinal: Citocromo P450 y P-glicoproteína

- Existen varios fármacos que son sustratos de la CYP 3A4 y de la P-Gp a nivel intestinal (dialtiazem, verapamilo, ciclosporina, tacrolimus).
- Ello lleva a obtener bajas biodisponibilidades (dialtiazem 50%, verapamilo 22%)
- La presencia de un competidor o de un inhibidor de estos sistemas puede llevar a un aumento importante de la biodisponibilidad (ketoconazol, jugo de pomelo (grapefruit))
- Referencia: Zhang Y, Benet L. Clin Pharmacokin 2001. 40(3): 159-168

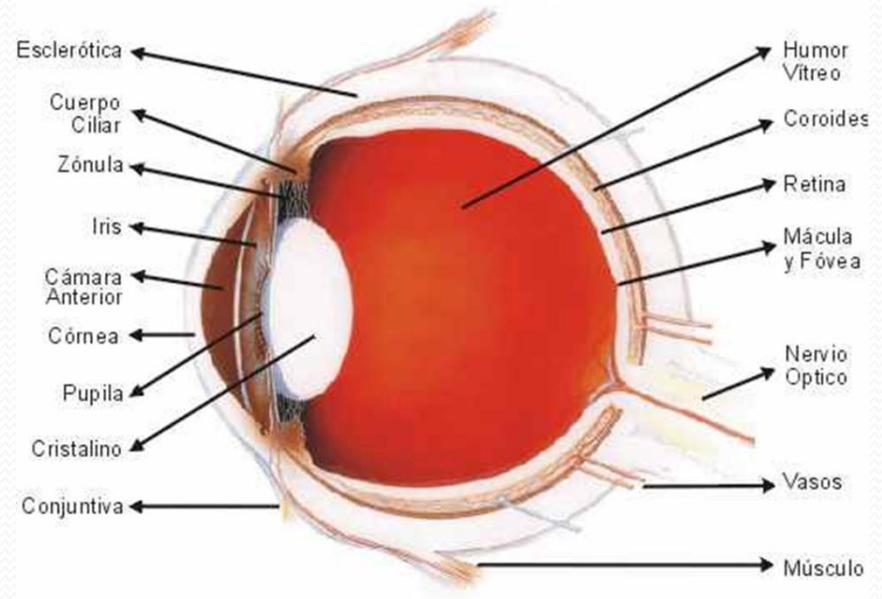
Felodipino – Jugo de pomelo

- Estudio con agua, con una administración única de jugo de pomelo y con administración 3 veces al día por 5 días con jugo de pomelo.
- Lown K y col. J Clin Inv 99:2545-2553, 1997



Vía ocular

- Volumen del colirio: 40 uL
- Volumen del sitio: 10 uL (hasta 20uL)
- Gran parte se pierde sobre las pestañas

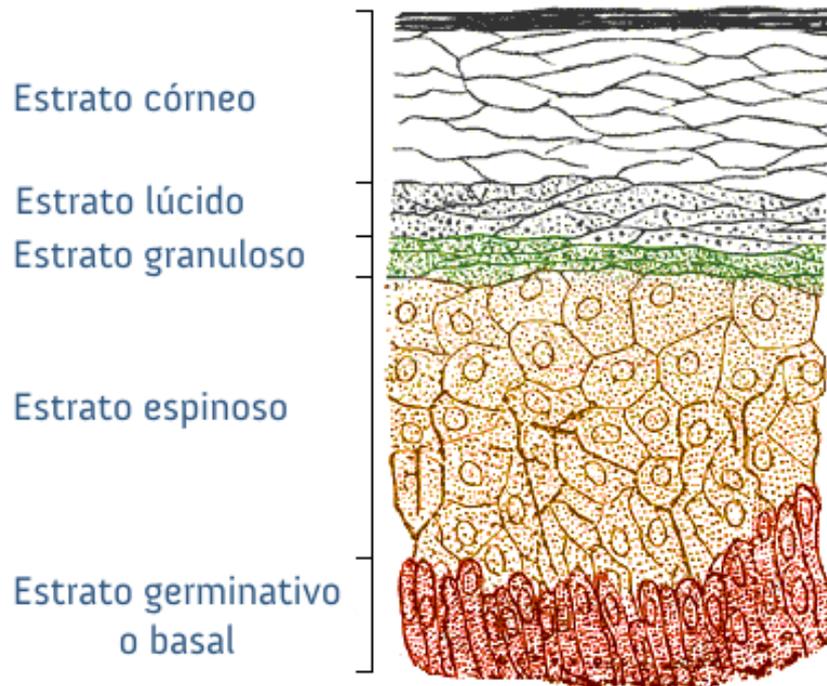


- **Efecto de dilución: llega aprox el 20% de la concentración original y se sigue diluyendo por la producción de lágrimas y por la potencial absorción (F lipofílicos). Ej: la pilocarpina en 4 minutos su concentración llega al 10% de la inicial.**
- **Si el pH o la osmolalidad son muy diferentes a los de las lágrimas, entonces el lagrimeo reflejo aumenta más la dilución**

- **Alcanzan sólo el estroma y el humor acuoso a través de la córnea**
- **Casi todo el F que penetra en la conjuntiva se lo lleva la circulación sanguínea**
- **Para penetrar la córnea debe atravesar el epitelio (celular) y el estroma (acuoso): deben tener ambas propiedades**
- **Compuestos hidrofílicos de bajo PM atraviesan por el espacio intersticial.**

- **Si el epitelio corneal no está intacto (abrasión corneal) los compuestos hidrofílicos pueden penetrar y son más eficaces.**
- **Si hablamos de soluciones: estabilidad es un gran tema y su pH de máxima estabilidad**
- **¿Qué preservantes podemos usar?**
- **¿Qué método vamos a usar para esterilizar?**

Transdérmica



- Debe haber liberación desde la base y luego penetración a través de los distintos estratos de la piel

- 
- **Los STT también presentan inconvenientes como el hecho de que, debido a la lenta difusión del principio activo, se tarda un cierto tiempo hasta que se alcanza en plasma el estado de equilibrio estacionario, por lo que solo están indicados para tratar a pacientes crónicos.**

- Otro de los inconvenientes es que los sistemas transdérmicos solo son útiles para fármacos liposolubles y de peso molecular relativamente pequeño, capaces de pasar a través de la capa córnea. Un último inconveniente es que la piel en donde se apliquen ha de estar intacta, pudiendo aparecer reacciones alérgicas en el sitio de aplicación.

Vía oral

- Comprimidos
- Suspensiones
- Soluciones

Comprimidos

- La dosis ¿debe liberarse rápida o lentamente?
- ¿Qué excipientes voy a usar para permitir esa liberación? ¿Su hidrofilia va a favorecer o no la humectación?
- Reparto granulométrico
- Fuerza de compresión

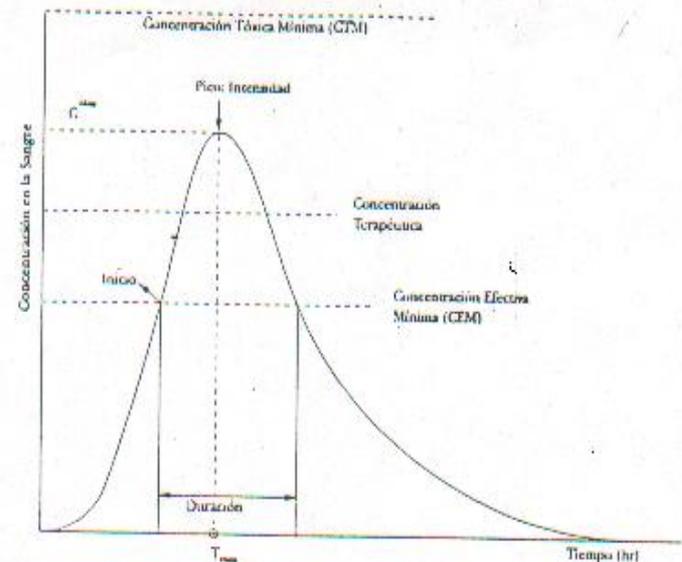


Figura 2. Concentración plasmática y su relación con el efecto terapéutico.

Fármaco

- ¿Es estable a todo nivel del tracto GI?
- ¿Necesita algún recubrimiento que lo proteja u que proteja la mucosa gástrica?
- ¿Es soluble a nivel de todo el tracto GI?
- ¿Sus características ácido base van a favorecer su solubilidad y absorción en ciertos tramos?
- ¿Su velocidad de disolución depende de su tamaño de partícula?
- ¿Presenta polimorfismo? ¿Las diferencias de solubilidad de los polimorfos son relevantes?

Suspensiones

- Tamaño de partícula
- Elección del vehículo (estabilizante físico del sistema)
- Características reológicas

Soluciones

- Elección del vehículo
- pH de máxima estabilidad

- 
- Para la próxima clase repasar la clase de disolución del curso de Bases Fisicoquímicas de la Tecnología Farmacéutica

Fármacos ácidos débiles

Furosemida

$$pK_a = 3,9$$

$$S_0 = 0,01 \text{ mg/ml}$$

Solubilidad a pH 5,9

$$100 = (S - 0.01)/0.01$$

$$1 = S - 0.01$$

$$S = 0.99$$

Aumenta casi 100 veces

Solubilidad a pH 1,5:

$$S = 0.0100 \text{ mg/ml}$$

Solubilidad a pH 10:

$$12589 \text{ mg/ml}$$

Aumenta más de 1 millón

$$pH - pK_a = \log \frac{S - S_0}{S_0}$$

Fármacos ácidos muy débiles

- Paracetamol
(Acetaminofeno)
- $pK_a = 9.5$
- $1.5 - 9.5 = \log(S-1)/1$
- $S = 1,0000001$
- $7.3 - 9.5 = \log(S-1)/1$
- $0.0063 = S-1$
- $S = 1.006$ Aumenta 0.6%
- $12 - 9.5 = \log(S-1)/1$
- $S = 317$

Base débil



$$pH - pKa = \log \frac{S_0}{S - S_0}$$

Cambios en la solubilidad de bases débiles

- Metformina $pK_a=2.8$
- $1.5-2.8=\log(S_0/(S-S_0))$
- $-1.3=\log(1/(S-1))$
- $S=21$
- $7.4-2.8=\log(S_0/(S-S_0))$
- $4.6=\log(1/(S-1))$
- $S=1.00002$
- $4.5-2.8=\log(S_0/(S-S_0))$
- $1.7=\log(1/(S-1))$
- $S=1.02$
- $10-2.8=\log(S_0/(S-S_0))$
- $S=1.00000$

Cambios en la solubilidad de bases débiles

- Ketoconazol $pK_a=6.5$
- $1.5-6.5=\log(S_0/(S-S_0))$
- $-5=\log(1/(S-1))$
- $S=100.000$
- $7.4-6.5=\log(S_0/(S-S_0))$
- $0.9=\log(1/(S-1))$
- $S=1.125$
- $4.5-6.5=\log(S_0/(S-S_0))$
- $10-6.5=\log(S_0/(S-S_0))$
- $-2=\log(1/(S-1))$
- $S=1.0003$
- $S=101$

pH

Ácido débil

- **pKa 2,5-7,5: los cambios de solubilidad son más marcados que en:**
- **ácidos muy débiles (pKa mayor a 8) donde los cambios son menores.**

Base Débil

- **pKa entre 5 y 11: disolución muy sensible a los cambios de pH**
- **Bases muy débiles pKa menor a 5 no experimentan grandes cambios en la solubilidad**