

# Farmacología (curso 2018-2019)

Grado de Medicina - UAH

## Tema 2. Principios básicos de farmacocinética

Ciclo intraorgánico de los medicamentos.

Paso de los fármacos a través de las barreras biológicas.

Absorción. Biodisponibilidad.

Vías de administración de los medicamentos.

Distribución de los fármacos.

Prof. Federico Gago Badenas  
Universidad de Alcalá  
(federico.gago@uah.es)

## Farmacocinética

- ◆ Estudio de la relación entre la dosis administrada de un fármaco y la concentración de fármaco en los fluidos biológicos
- ◆ ¿Está llegando el fármaco a su lugar de acción?
  - **A**BSORCIÓN – Disponibilidad sistémica: vías adm.
  - **D**ISTRIBUCIÓN – Liposolubilidad y unión a SA
  - **M**ETABOLISMO – Biotransformaciones
  - **E**XCRECIÓN – Eliminación por orina, etc

## Farmacocinética: Absorción

- ◆ Las membranas naturales en el proceso de absorción. Modalidades de paso.
- ◆ Conceptos de biodisponibilidad y bioequivalencia.
- ◆ Absorción por las distintas vías.
  - digestiva: sublingual, gástrica, intestinal, rectal – Ciclo enterohepático.
  - parenteral: (i.v.), s.c., i.m., i.p., etc
  - pulmonar, percutánea, mucosas ocular y nasal...
- ◆ Formas farmacéuticas: orales, rectales, inyectables, de aplicación tópica, etc.

## Farmacocinética: Distribución

- ◆ Concepto de volumen de distribución.
- ◆ Cálculo de los distintos volúmenes de agua corporal.
- ◆ Concepto de compartimentos: modelo mono-compartimental, bicompartimental, etc.



- ◆ Factores que influyen en la distribución.
- ◆ Fijación a proteínas y depósitos tisulares.
- ◆ Características particulares de las "barreras" hematoencefálica y placentaria.

## Farmacocinética: Metabolismo

- ◆ Concepto de biotransformación. Consecuencias: inactivación de fármacos y activación de profármacos.
- ◆ Tipos de transformaciones químicas y sistemas enzimáticos implicados.
  - no sintéticas o de fase I.
  - sintéticas o de fase II.
- ◆ Factores que influyen en las biotransformaciones.
  - inducción enzimática.
  - inhibición enzimática.
- ◆ Implicaciones de la biotransformación en el diseño de nuevos fármacos.

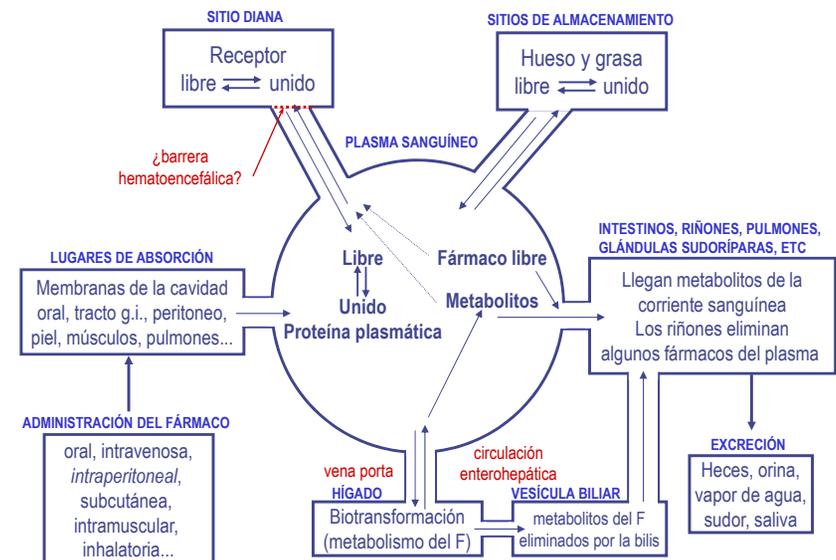
## Farmacocinética: Excreción

- ◆ Principales vías de excreción o emuntorios.
- ◆ Excreción por vía renal: cinética.
  - filtración glomerular.
  - secreción activa y reabsorción activa.
  - reabsorción pasiva. Influencia del pH.
  - aclaramiento plasmático (*clearance*)
- ◆ Concepto de semivida plasmática.
- ◆ Factores que modifican la excreción renal.
- ◆ Otras vías de excreción: biliar (ciclo enterohepático), leche materna, sudor, saliva, aire espirado, faneras...).

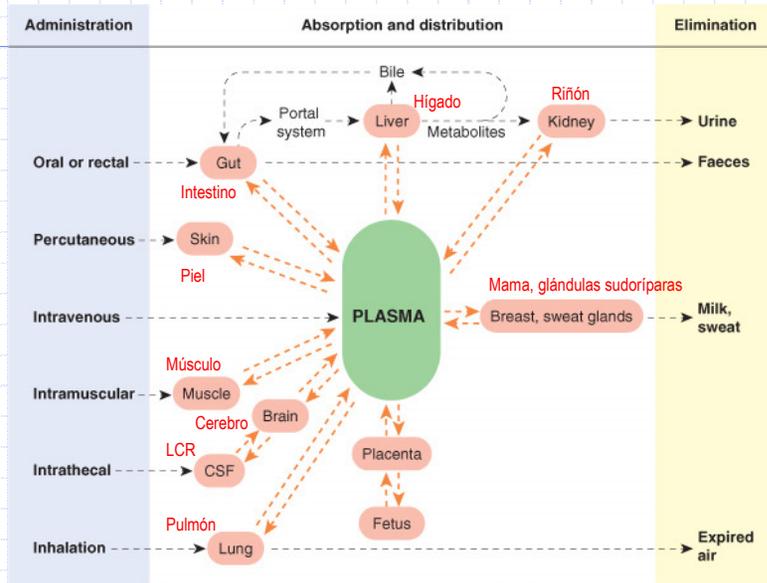
## ¿Por qué estudiar farmacocinética?

- ◆ Comprender los parámetros que definen el curso y el destino del fármaco una vez administrado
- ◆ Individualizar el tratamiento farmacológico de acuerdo con las necesidades del paciente
- ◆ Monitorizar medicamentos con un índice terapéutico estrecho
- ◆ Disminuir el riesgo de efectos adversos al tiempo que se optimiza la respuesta beneficiosa al fármaco

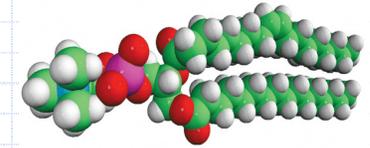
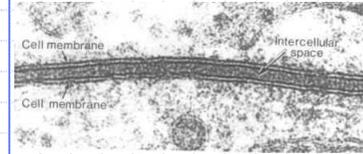
## CICLO INTRAORGÁNICO DE LOS FÁRMACOS



## Relación entre vías de administración y eliminación

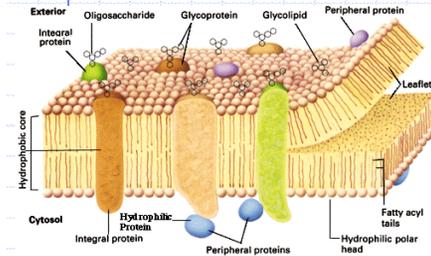


## Paso a través de las membranas celulares



Las membranas celulares son bicapas lipídicas:

- Cabezas polares hacia fuera
- Cadenas hidrocarbonadas hacia dentro



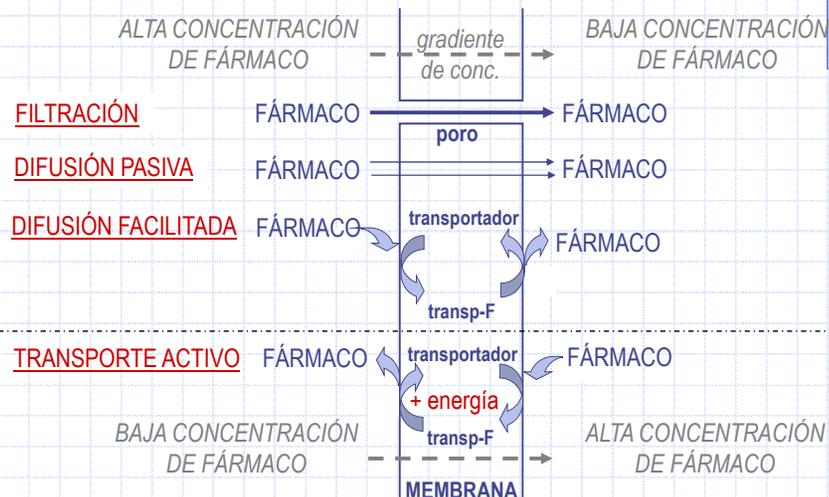
Las proteínas transmembrana son:

- Receptores
- Canales
- Transportadores, etc.

Las membranas celulares son permeables a:

- Compuestos lipófilos
- Agua, alcohol...

## Paso a través de las membranas celulares: modalidades de transferencia



## Paso a través de las membranas celulares

### Transporte Pasivo

Es función de:

- Gradiente de concentración
- Área superficial de la célula
- Coeficiente de reparto lípido:agua. Uso del  $\log P_{o/w}$  (octanol/agua)

Alto: Fármacos liposolubles, como los anestésicos generales

Bajo: Fármacos hidrosolubles, la mayoría

Los fármacos liposolubles atraviesan sin dificultad las membranas celulares de forma pasiva siguiendo su gradiente de concentración.

Muchos fármacos hidrosolubles son **electrolitos débiles** y pueden atravesar de forma pasiva las membranas celulares si:

- son menores de 100 Dalton
- se encuentran en forma no ionizada

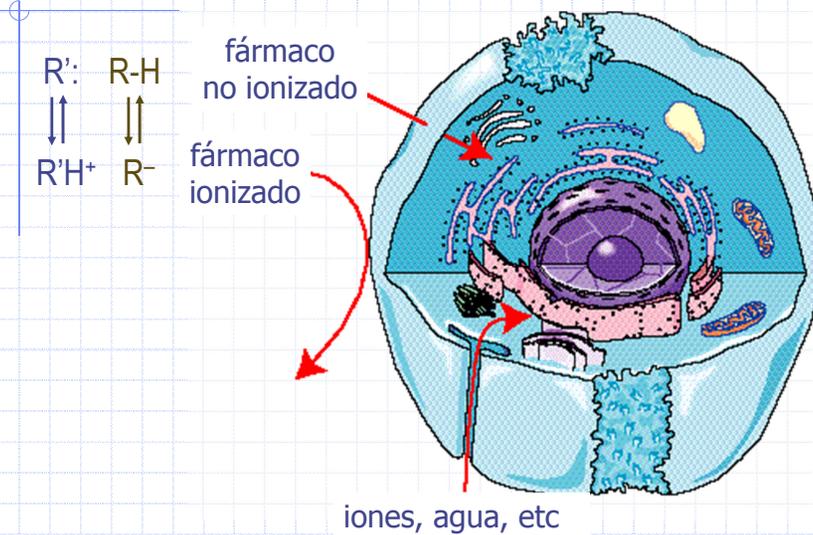


$P =$  Partition coefficient

$$\log P_A = \log \left[ \frac{[A]_{1\text{-octanol}}}{[A]_{\text{water}}} \right]$$

$\log P > 0$  : fase lipídica  
 $\log P < 0$  : fase acuosa

## Paso a través de las membranas celulares: importancia del estado de ionización



## Ecuaciones de Henderson-Hasselbalch

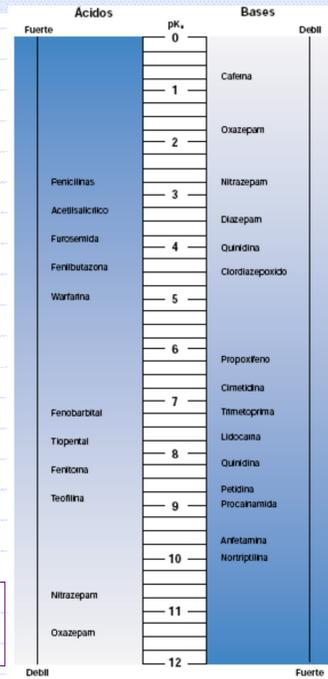
- los fármacos ácidos producen hidrogeniones al disociarse:

$$pH - pK_a = \log \left( \frac{[A^-]}{[AH]} \right)$$

- los fármacos básicos son capaces de aceptar un protón:

$$pH - pK_a = \log \left( \frac{[B]}{[BH^+]} \right)$$

¡Las formas ionizadas no atraviesan las membranas celulares por difusión!



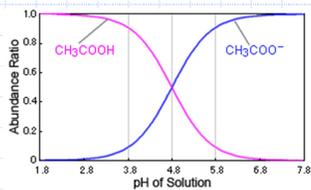
## Paso a través de las membranas celulares

### Transporte Pasivo

La mayor parte de los fármacos son ácidos débiles o bases débiles.

Un *ácido débil* se encuentra no ionizado en un entorno fuertemente ácido.  
 Un *ácido débil* se encuentra ionizado en un entorno neutro o básico.

Una *base débil* se encuentra no ionizada en un entorno fuertemente básico.  
 Una *base débil* se encuentra ionizada en un entorno neutro o ácido.



	No ionizado	Ionizado
Acido débil	RH	R <sup>-</sup> ···· H <sup>+</sup>
Base débil	R:	RH <sup>+</sup>

$pK_a = pH$  al que el 50% de las moléculas de un fármaco se encuentran en estado no ionizado

## Paso a través de las membranas celulares

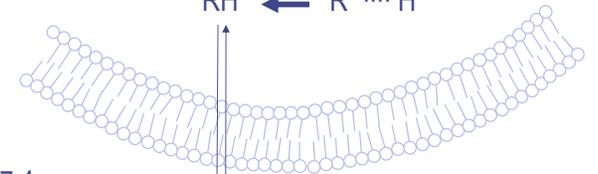
### Transporte Pasivo

Jugo gástrico: pH 1.4

Acido débil:  $pK_a = 4.4$



Plasma: pH 7.4



# Paso a través de las membranas celulares

## Transporte Pasivo

Ecuaciones de Henderson-Hasselbalch

$$pK_a - pH = \log \frac{\text{Protonado}}{\text{Desprotonado}}$$

Non ionizado

Ionizado

Acido débil



Protonado



Desprotonado

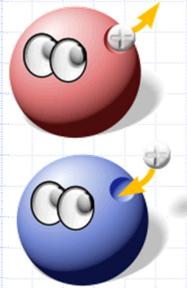
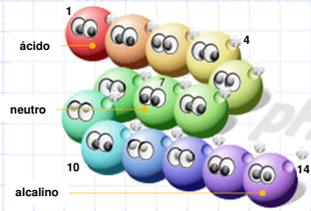
Base débil



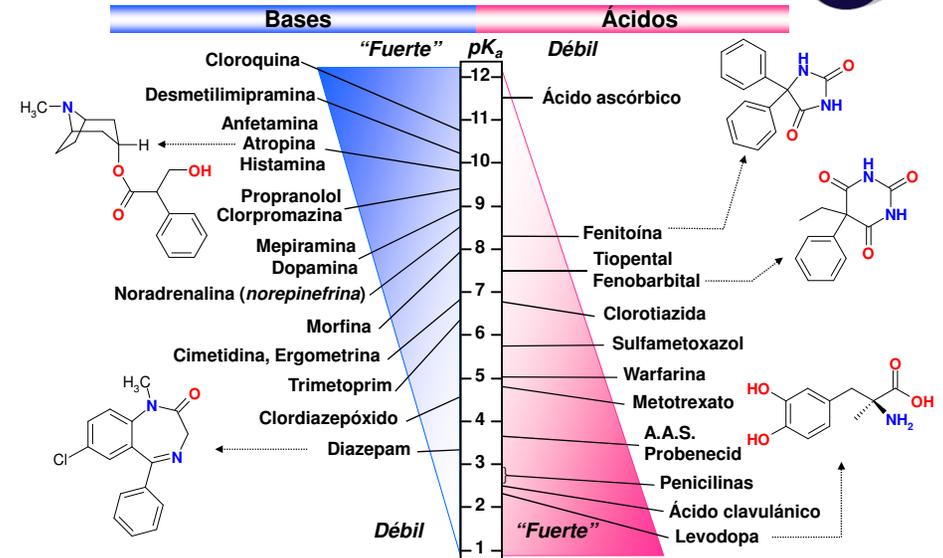
Desprotonado



Protonado



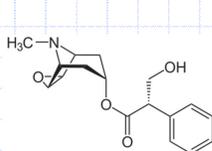
# pK<sub>a</sub> de algunos fármacos representativos



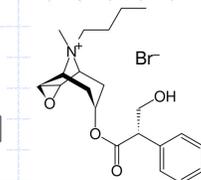
# La cuaternización de un nitrógeno como mecanismo para disminuir la absorción sistémica



BELEÑO (*Hyoscyamus niger*)



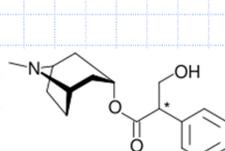
Escopolamina (hioscina)



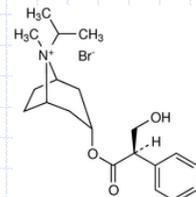
Bromuro de N-butilescopolamina



BELLADONA (*Atropa belladonna*)



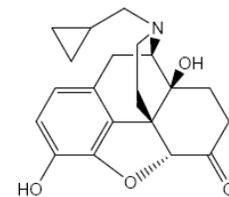
Atropina (dl-hiosciamina)



Bromuro de ipratropio

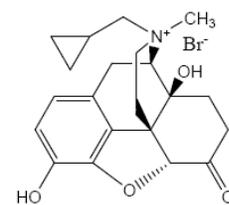


# La cuaternización de un nitrógeno como mecanismo para disminuir la absorción sistémica



## Naltrexona

(acción central: antagonista opioide μ; tratamiento intoxicación aguda por opiodes, deshabitación a opiodes y tratamiento de la dependencia a alcohol)

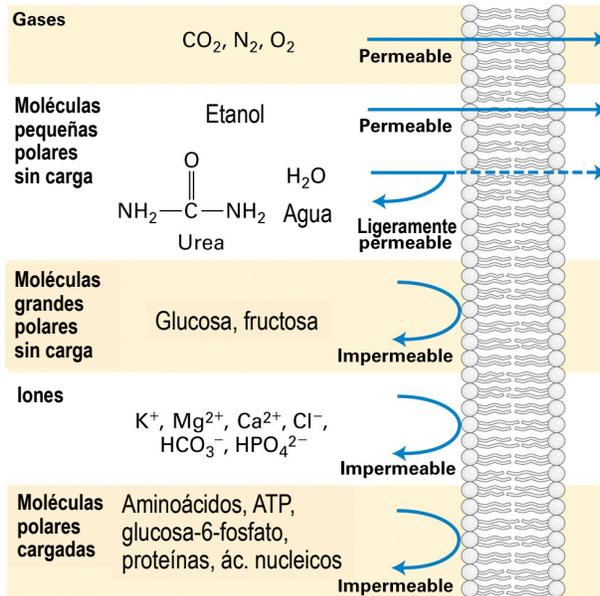


## Bromuro de metilnaltrexona (s.c.)

(acción periférica: no pasa BHE; disminuye estreñimiento ocasionado por opiodes)



## ¿Cómo se mueven otras moléculas pequeñas a través de las membranas celulares?



## Paso facilitado a través de las membranas celulares

### Transporte mediado por transportadores

#### - Transporte activo:

- requiere energía
- en contra de un gradiente de concentración o electroquímico
- saturable
- selectivo

#### - Difusión facilitada:

- no requiere energía
- a favor de un gradiente de concentración o electroquímico
- saturable
- selectivo

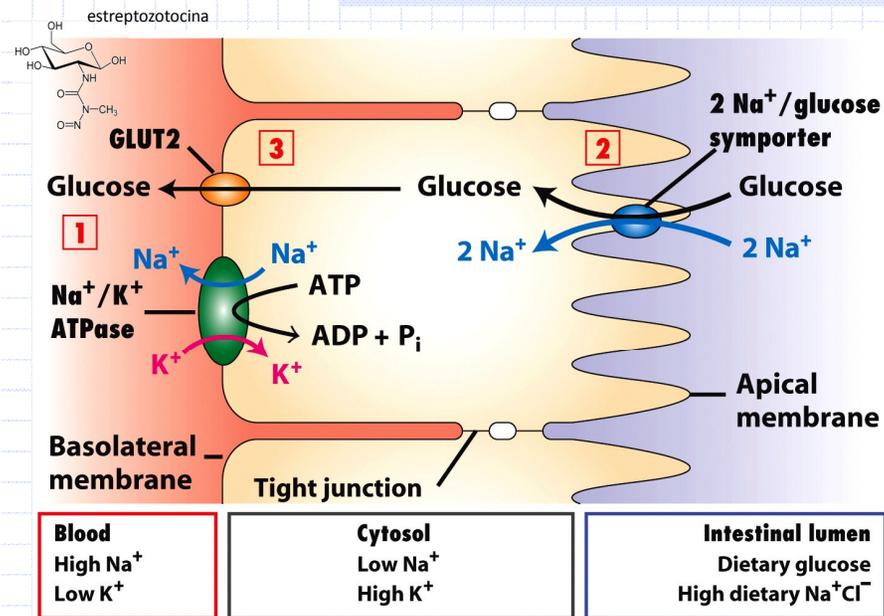
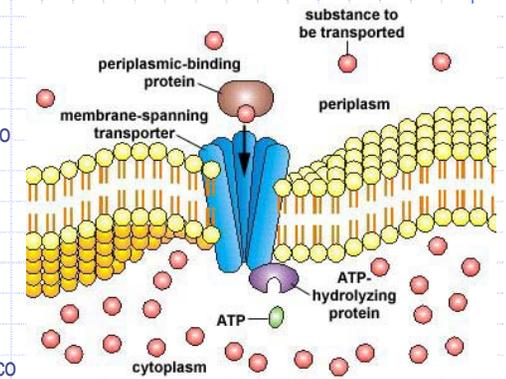


Figure 11-29  
Molecular Cell Biology, Sixth Edition  
© 2008 W. H. Freeman and Company

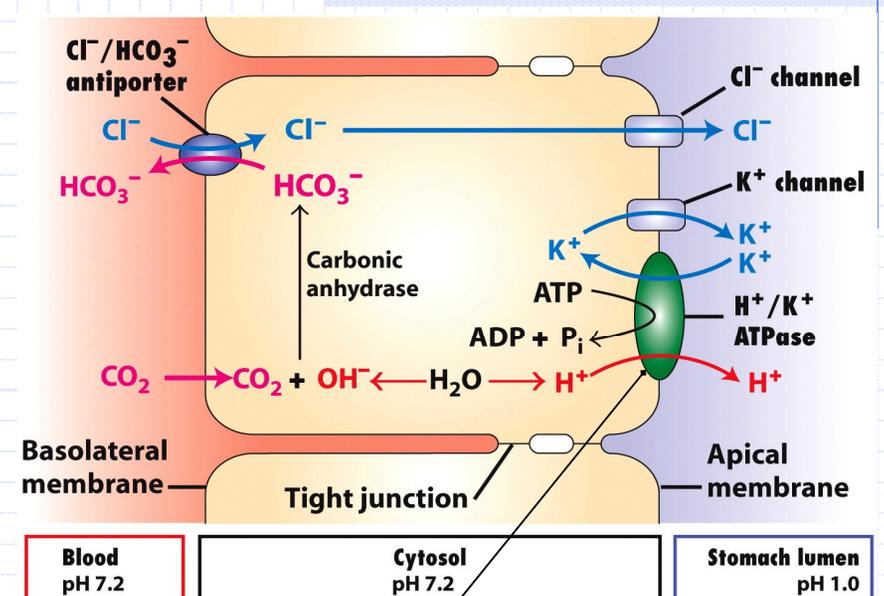


Figure 11-30  
Molecular Cell Biology, Sixth Edition  
© 2008 W. H. Freeman and Company

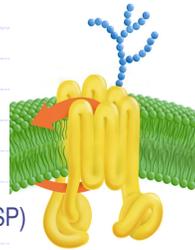
diana de los inhibidores de la bomba de protones (e.g. omeprazol)

## Principales transportadores de fármacos

[sustratos endógenos = metabolitos, antioxidantes, moléculas de señalización, hormonas, nutrientes y neurotransmisores]

### ➤ Transportadores ATP-Binding Cassette (ABC):

- glicoproteína P (P-gp ó MDR1, *Multidrug Resistance*)
- proteínas asociadas a la resistencia a múltiples fármacos (*Multidrug Resistance-Associated Proteins*, MRPs)
- proteína de resistencia en el cáncer de mama (*Breast Cancer Resistance protein*, BCRP)
- bomba exportadora de sales biliares (*Bile Salt Export Pump*, BSP) o sPgp (*sister of P-glycoprotein*)



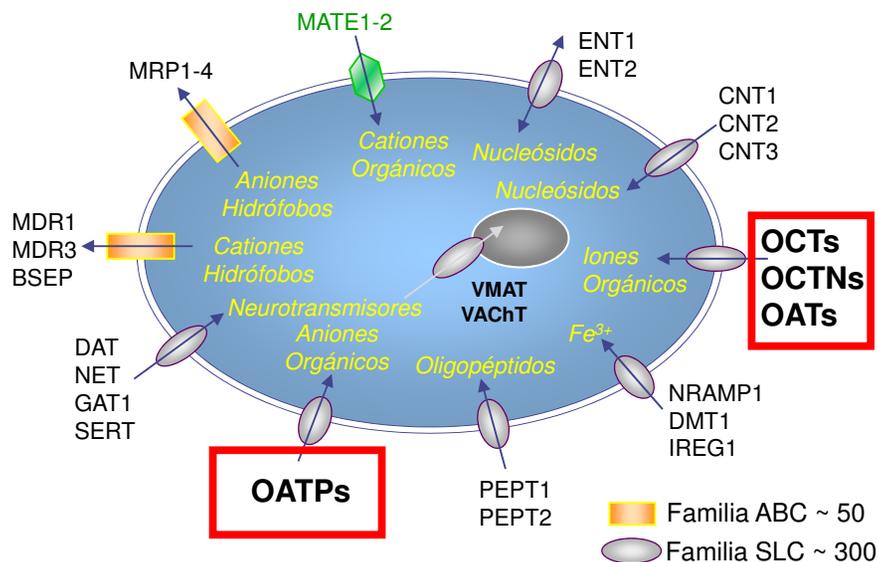
### ➤ Transportadores de solutos (Solute Carriers, SLC)

- *organic anion transporting polypeptides* (OATPs): aniones orgánicos
- *organic anion transporters* (OATs): aniones orgánicos
- *organic cation transporters* (OCTs): cationes orgánicos
- *nucleoside transporters* (ENTs, CNTs): nucleósidos
- *oligopeptide transporters* (PepTs): oligopéptidos
- *bile acid transporters* (SLC10A1=NTCP, SLC10A2=ASBT): Na<sup>+</sup> + ácidos biliares
- *monocarboxylate transporters* (MCTs): ácidos monocarboxílicos

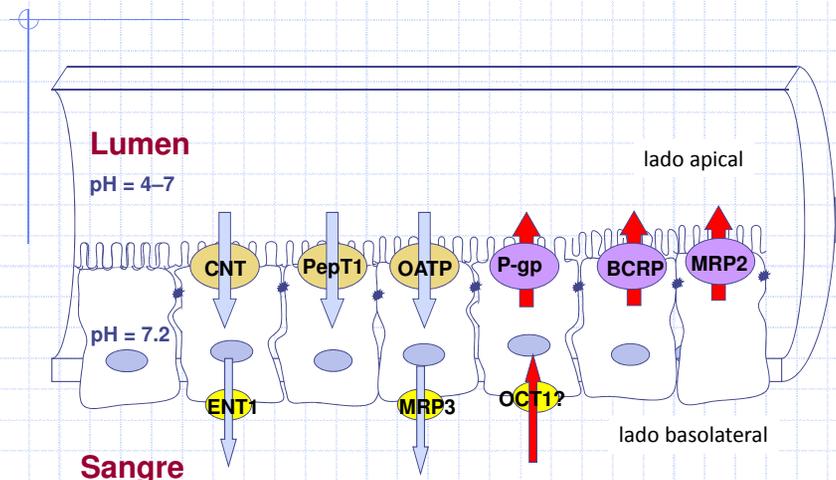
## Importancia de los transportadores de fármacos

- Actualmente se reconoce de forma creciente su importancia en los procesos de **absorción**, **distribución** y **eliminación** de fármacos.
- La modulación de su función mediante inhibidores de su función o inductores de su expresión puede resultar en cambios en la absorción, distribución y eliminación de fármacos.
- Papel determinante no solo en la eficacia sino también en la toxicidad de los fármacos.
- El transporte de los fármacos puede estar íntimamente relacionado con su metabolismo.
- Las variaciones genéticas en los genes que codifican estos transportadores de fármacos son en parte responsables de las **diferencias interindividuales** en la respuesta a los fármacos.

## Selección de Transportadores de Membrana presentes en el Genoma Humano



Los transportadores de **captación** (*uptake*) y **expulsión** (*efflux*) en el intestino delgado juegan un papel significativo en la determinación de la biodisponibilidad oral de los fármacos: **importancia de los polimorfismos**

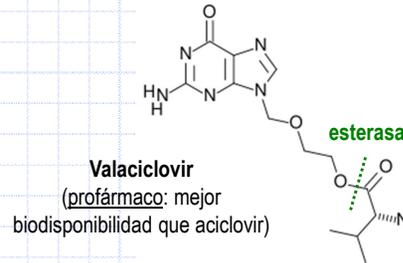
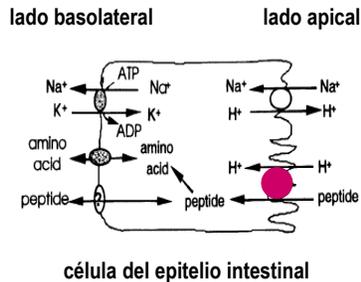


# El transportador de péptidos hPepT1 (human peptide transporter 1)

- Se expresa en la membrana luminal del epitelio mucoso intestinal
- Es un transportador de oligopéptidos acoplado al transporte de protones
- Presenta baja afinidad y alta capacidad

### Fármacos transportados por hPepT1:

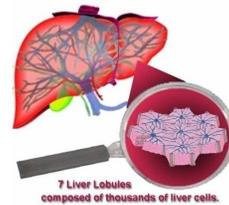
- penicilinas: amoxicilina, ampicilina
- cefalosporinas: cefalexina, cefadroxilo
- IECAs: captopril, enalapril
- antivirales: valaciclovir, valganciclovir



# Relevancia clínica de las bombas de expulsión presentes en el intestino

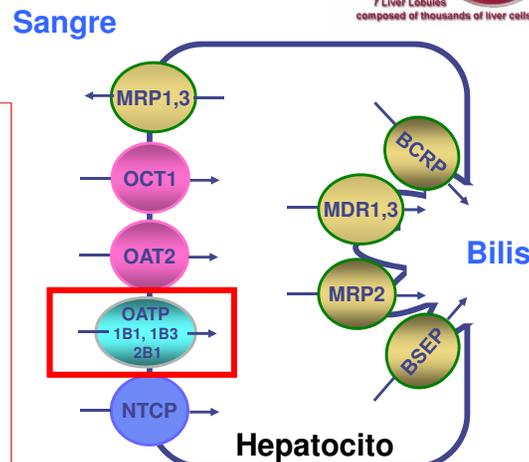
- P-gp (*P-glycoprotein*), BCRP (*breast cancer resistance protein*) y MRP2 (*multidrug resistance protein 2*), que se expresan en la membrana apical de los enterocitos, son las 3 bombas de expulsión intestinales más importantes.
- La función de estas bombas reduce la absorción de fármacos administrados por vía oral.
- La modificación de la función de la P-gp intestinal produce interacciones fármaco-fármaco.
- La inhibición de la P-gp intestinal aumenta la biodisponibilidad de ciertos fármacos.
- Otras proteínas transportadoras y algunas enzimas (e.g. CYP3A4) también afectan la disponibilidad oral de muchos fármacos.

# Transportadores de Fármacos en el hígado → metabolización

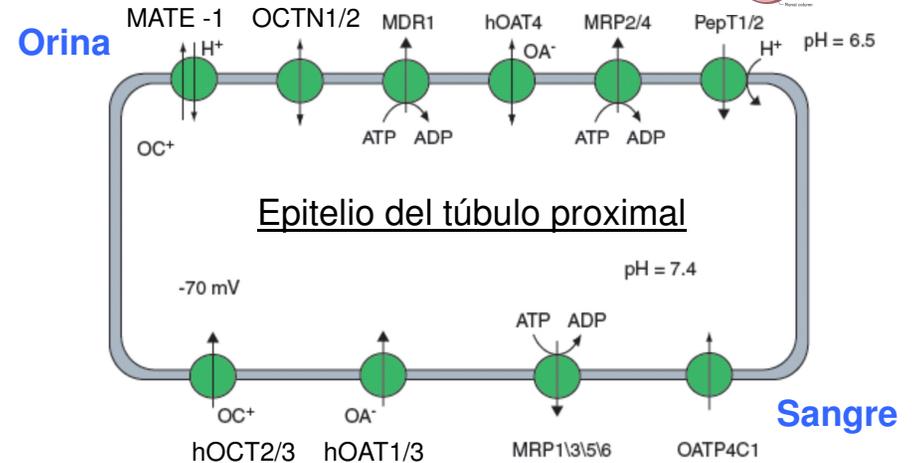
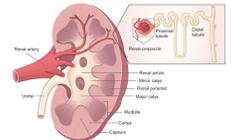


### SUSTRATOS SELECCIONADOS

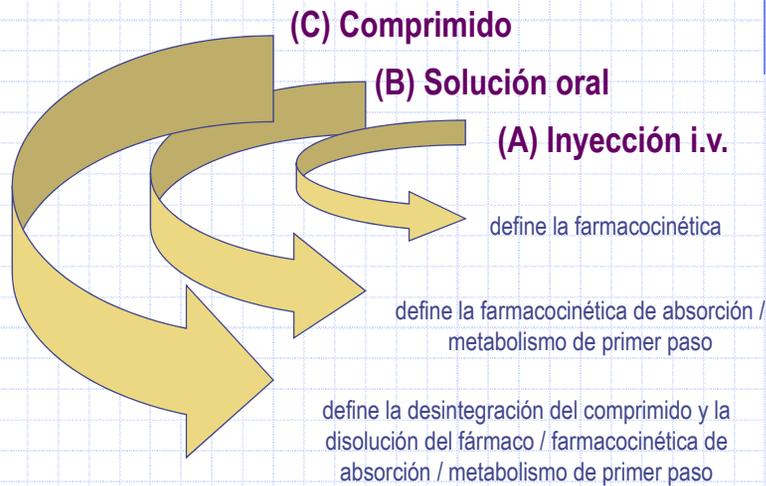
- OATP1B1:** bencilpenicilina, atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, metotrexato, repaglinida, rifampina
- OATP1B3:** digoxina, fexofenadina, fluvastatina, pravastatina, metotrexato, paclitaxel, rifampina
- OATP2B1:** bencilpenicilina, fexofenadina, fluvastatina, pravastatina



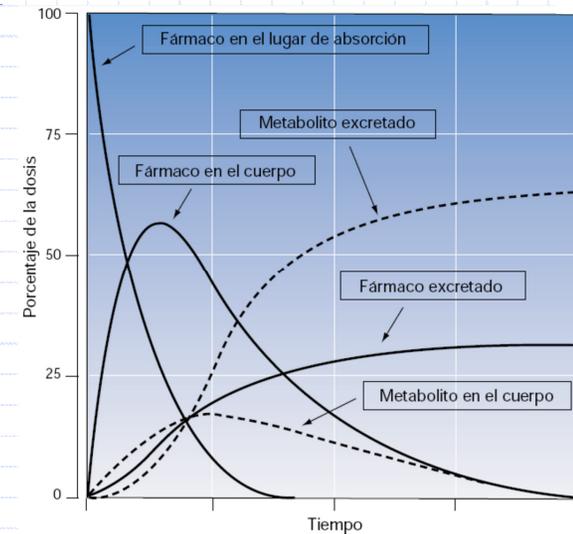
# Transportadores de Fármacos en las células renales → excreción



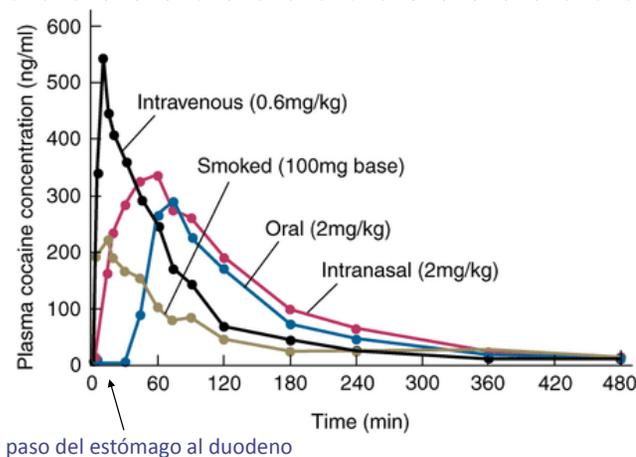
# Disponibilidad sistémica



# Administración de una única dosis de un fármaco por vía extravascular



# Otras vías: concentración plasmática de cocaína



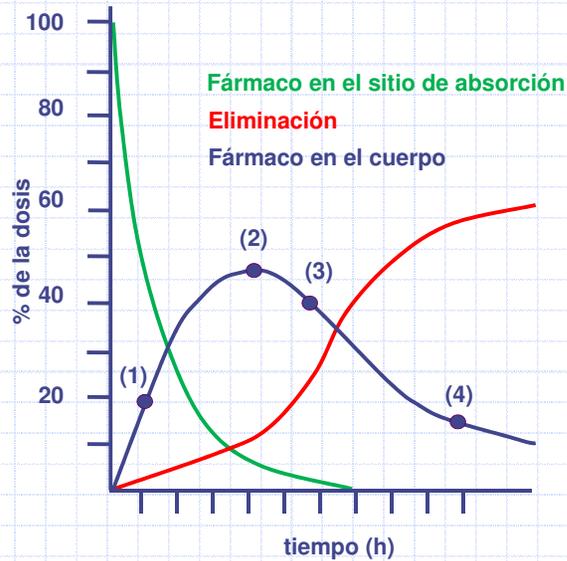
Source: Adapted from Feldman, Meyer, and Quenzer, *Principles of Neuropsychopharmacology*, Sinauer Associates 1997.

# Factores que influyen en la absorción de los fármacos

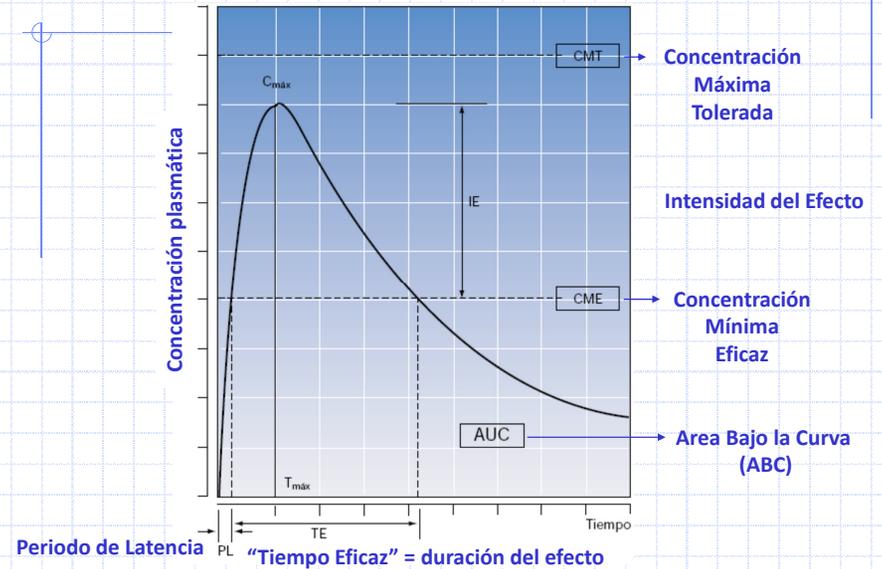
- ◆ Liposolubilidad ( $\log P_{o/w}$ )
- ◆ Grado de ionización, dependiente de su  $pK_a$  y del pH del medio (ecuaciones Henderson-Hasselbalch)
- ◆ Tamaño molecular
- ◆ Flujo sanguíneo, dependiente de la irrigación
- ◆ Tipo de preparación farmacéutica

## Curso temporal del fármaco en el organismo

- (1)  $\frac{dA_A}{dt} > \frac{dA_E}{dt}$
- (2)  $\frac{dA_A}{dt} = \frac{dA_E}{dt}$
- (3)  $\frac{dA_A}{dt} < \frac{dA_E}{dt}$
- (4)  $\frac{dA_A}{dt} = 0$

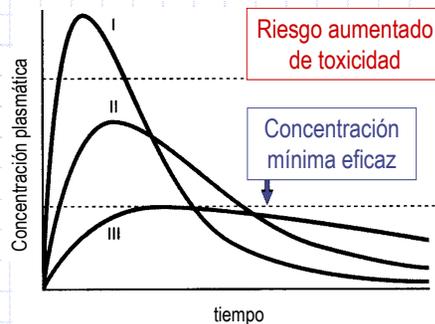


## Relación entre el curso temporal de la concentración plasmática de un fármaco en el organismo y sus efectos



## Disponibilidad sistémica

- ◆ Definida en términos de:
  - Cantidad de fármaco administrado que alcanza inalterado la circulación sistémica
  - Velocidad a la que esto ocurre



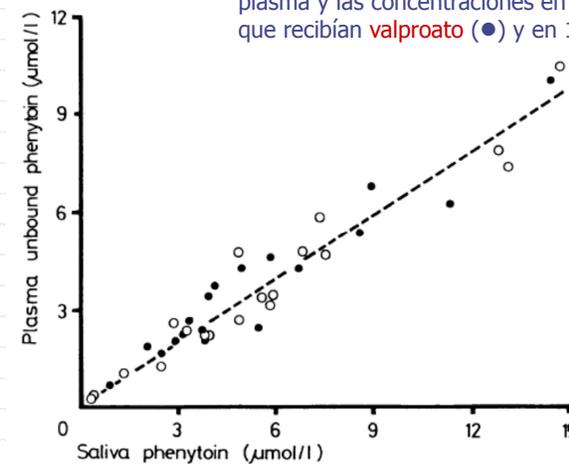
### Características de interés:

1. Altura del pico ( $c_{max}$ )
2. Tiempo que tarda en alcanzarse el máximo ( $t_{max}$ )
3. Área total bajo la curva (ABC, AUC en inglés)

I, II y III: diferentes formulaciones de un mismo fármaco o diferentes vías de administración

## Importancia de la determinación de la concentración de fármacos antiepilépticos en la saliva

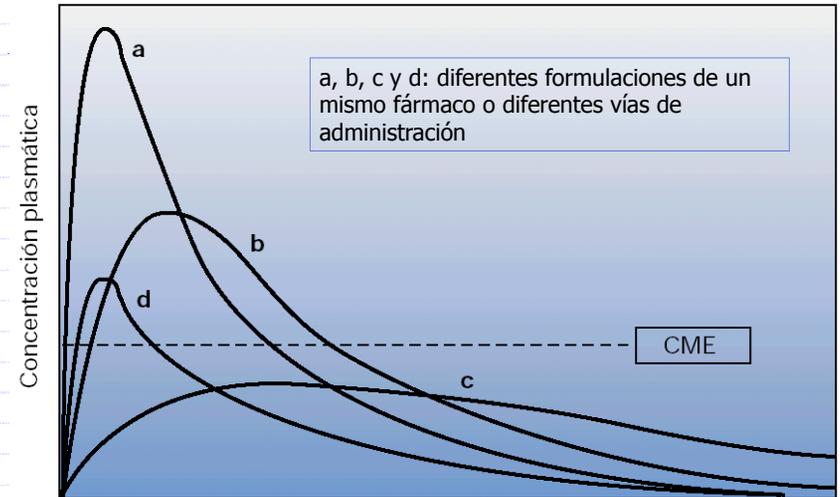
Relación entre las concentraciones de **fenitoína** libre en plasma y las concentraciones en saliva en 19 pacientes que recibían **valproato** (●) y en 19 controles (○)



# BIODISPONIBILIDAD

- ◆ Fracción de la dosis administrada que llega inalterada al torrente circulatorio
- ◆ Depende de:
  - Vía de administración: 100% en i.v.
  - Forma farmacéutica
  - Posibles interacciones con otros fármacos y/o alimentos en el sitio de administración
  - Degradación en estómago, metabolización en intestino o hígado...: "efecto de primer paso" o eliminación presistémica

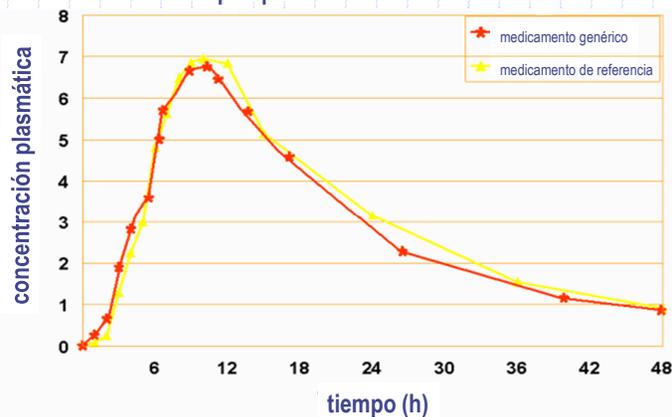
## Influencia de las variaciones en la biodisponibilidad de un fármaco sobre la intensidad y la duración de sus efectos



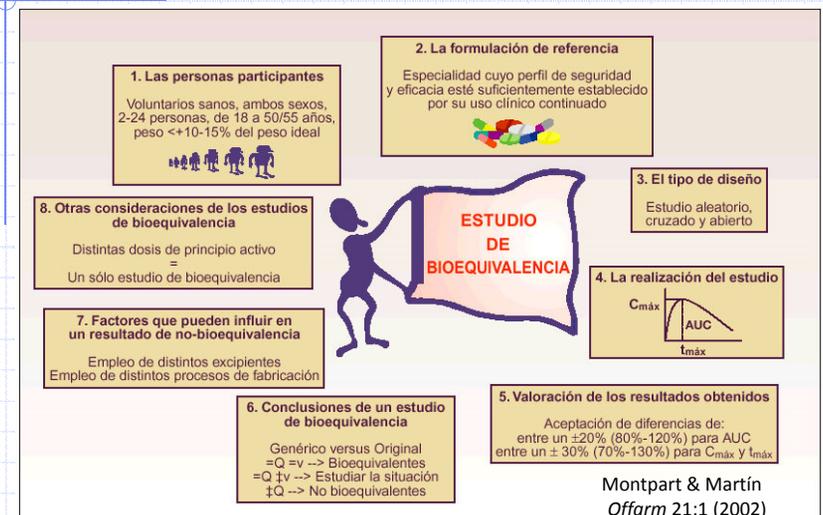
a, b, c = misma AUC, diferentes velocidades de absorción; d = menor AUC

# BIOEQUIVALENCIA

Ausencia de diferencias significativas en la velocidad de absorción y en la cantidad total absorbida del principio activo entre dos preparaciones farmacéuticas

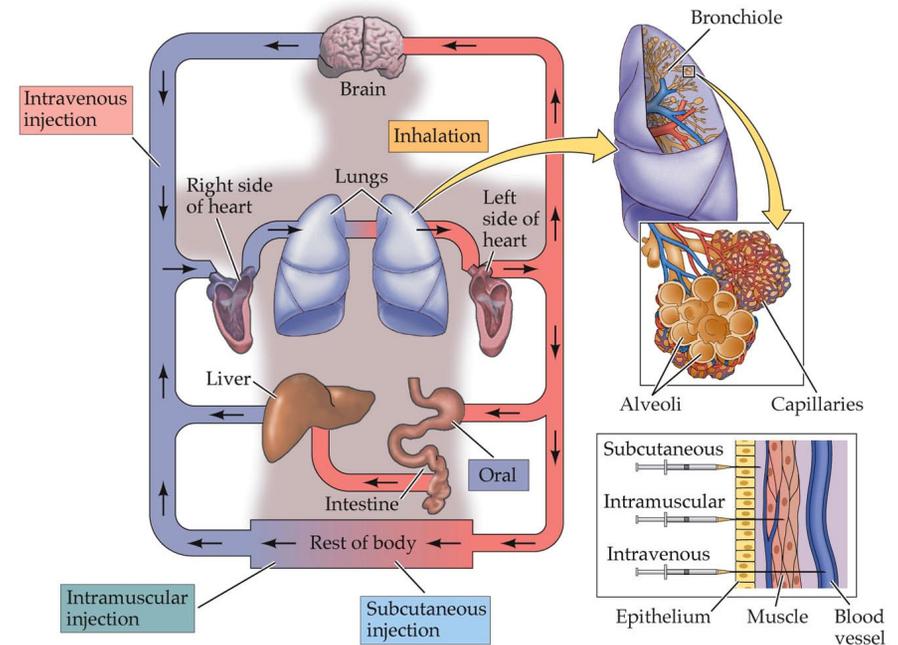


## Esquema de las distintas fases de que se compone un estudio de bioequivalencia para un genérico



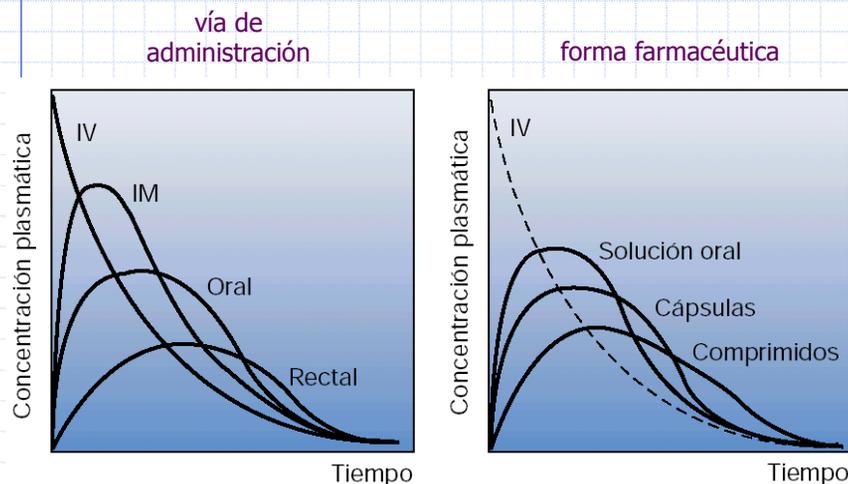
# Rutas o Vías de Administración

- ◆ Entérica: oral (ingestión), rectal y sublingual (absorción a través de membrana mucosa)
- ◆ Inhalación – inspiración dentro de los pulmones
- ◆ Transdérmica – aplicación sobre la piel con la intención de que el fármaco penetre a su través
- ◆ Tópica – aplicación del fármaco sobre piel o mucosas para tratamiento local (pomadas, cremas y ungüentos, pero también colirios, gotas óticas, instilaciones nasales, etc)
- ◆ Parenteral (inyección) – subcutánea, intravenosa, intramuscular, intratecal, intraperitoneal (experimentación animal), etc



PSYCHOPHARMACOLOGY, Figure 1.2 © 2005 Sinauer Associates, Inc.

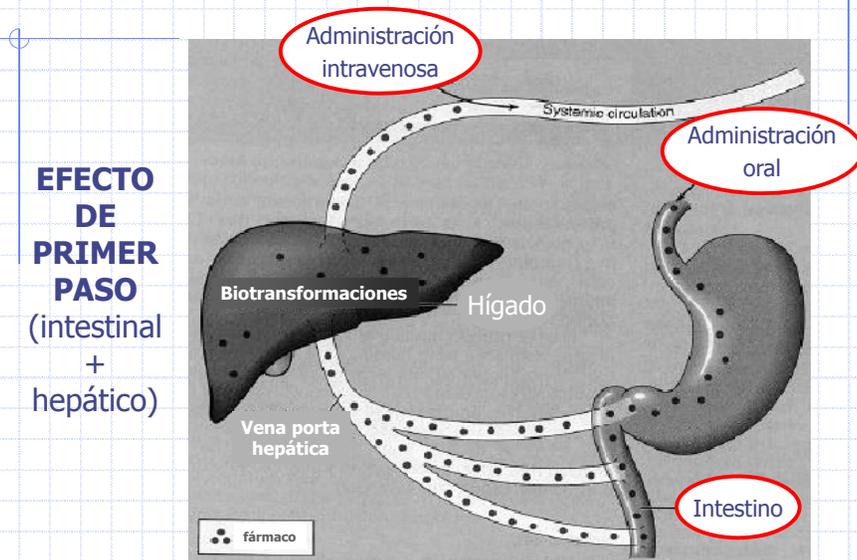
Influencia de la vía de administración y de la forma farmacéutica sobre la curva de concentraciones plasmáticas de un fármaco



## Ruta de Administración Oral (*p.o.* = *per os*)

- ◆ La absorción del tracto g.i. está gobernada por:
  - Superficie de absorción: estómago vs. intestino
  - Flujo sanguíneo en el sitio de absorción
  - Solubilidad en agua: ionizado vs. no ionizado
  - Concentración en el sitio de absorción
  - Velocidad de vaciado del sitio de absorción: diarrea vs. estreñimiento
  - Tipo de medicamento: necesidad de que el fármaco se disuelva en los fluidos g.i.: formas líquidas (jarabes, etc) y sólidas (comprimidos, tabletas, cápsulas, etc)

## Ruta de Administración Oral



## Administración por Vía Oral

### ◆ Ventajas:

- Vía fisiológica: deglución e ingestión
- Enorme superficie de absorción del epitelio intestinal (300 m<sup>2</sup>) y alta irrigación
- Consecución de efectos locales o sistémicos
- Vía segura: posibilidad de actuar en caso de sobredosificación
- Autoadministración: no necesita personal especializado

## Administración por Vía Oral

### ◆ Inconvenientes:

- Tiempo de latencia hasta aparición de efectos
- Absorción limitada de algunos fármacos: hidrosolubilidad, susceptibilidad a pH ácido o enzimas
- Posibilidad de irregularidades en la absorción por:
  - ◆ Patologías: motilidad intestinal, flujo sanguíneo...
  - ◆ Presencia de alimentos u otros fármacos
- Posibilidad de intolerancia digestiva o daño a la mucosa gástrica
- Efecto de primer paso intestinal y/o hepático
- No utilizable en pacientes inconscientes o con vómitos

## Factores que afectan a la velocidad de absorción p.o.

- ◆ Desintegración de la forma farmacéutica
- ◆ Disolución de las partículas
- ◆ Estabilidad química del fármaco:
  - Hidrólisis, e.g. primeras penicilinas
  - Metabolismo enzimático, e.g. isoproterenol
  - Hidrólisis activadora, e.g. estolato de eritromicina
- ◆ Motilidad y mezclado en el tracto g.i.
- ◆ Presencia y tipo de alimento
- ◆ Paso a través de la pared del tracto g.i.
- ◆ Flujo sanguíneo en el tracto g.i.
- ◆ Tiempo de vaciamiento gástrico

# Factores que afectan a la velocidad de absorción p.o.

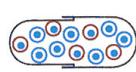
## ◆ Forma farmacéutica



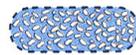
Cápsula



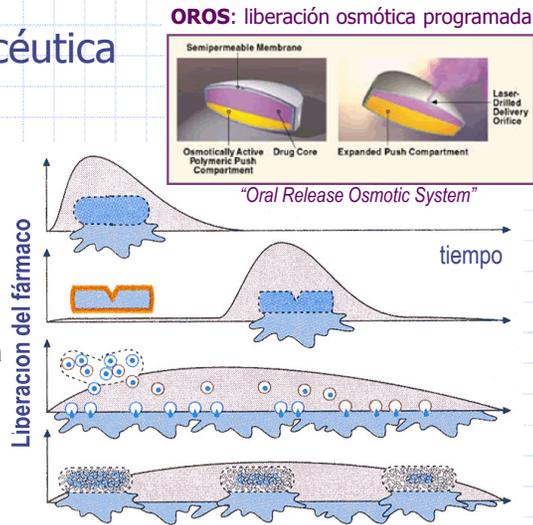
Comprimido recubierto



Cápsula rellena de gránulos recubiertos



Comprimido de liberación sostenida



# Factores que afectan a la velocidad de absorción p.o.

## ◆ Motilidad gastrointestinal

- e.g. antieméticos, antidiarreicos...

## ◆ Estados de malabsorción

- e.g. enfermedad celíaca, enteritis

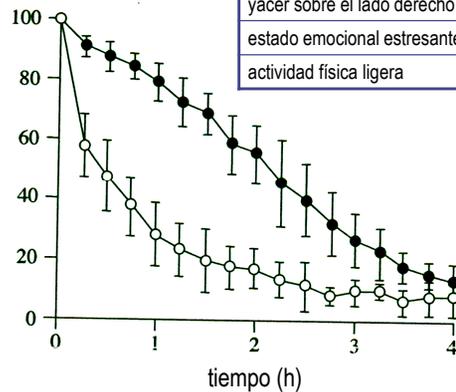
## ◆ Alimentos

- pueden aumentar o disminuir la velocidad de absorción
- pueden afectar a la cantidad total absorbida

# Velocidad de vaciamiento gástrico de los componentes líquidos (○) y sólidos (●) de una comida

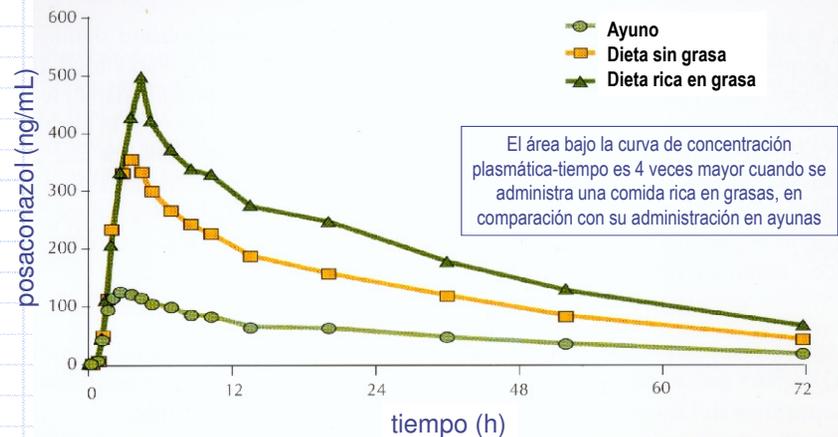
$$V = V_0 e^{-kt}$$

Cantidad que permanece en el estómago (%)

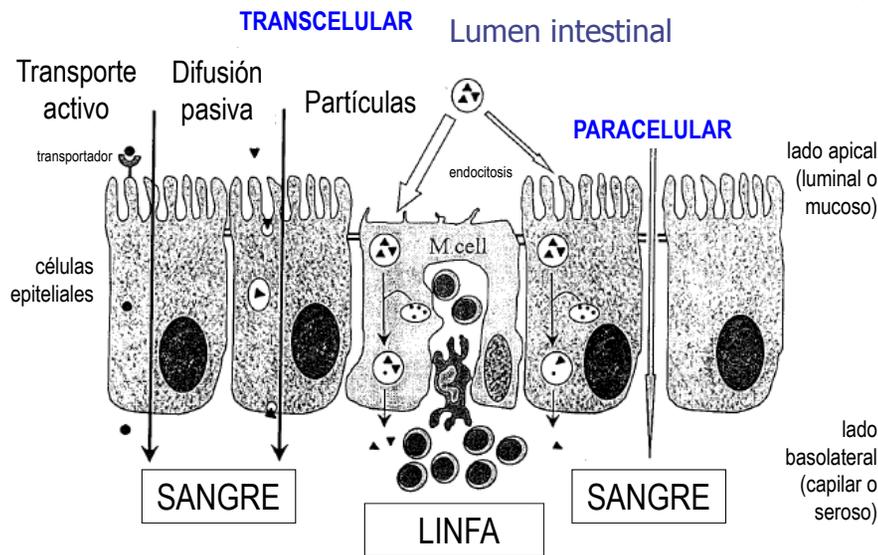


Factores acelerantes	Factores enlentecedores
agua	grasa, hidratos C, aminoácidos
pequeñas partículas (<1 mm)	trozos grandes
álcalis a concentraciones <1%	ácidos, álcalis a conc. mayores
yacer sobre el lado derecho	yacer sobre el lado izquierdo
estado emocional estresante	depresión
actividad física ligera	ejercicio físico vigoroso

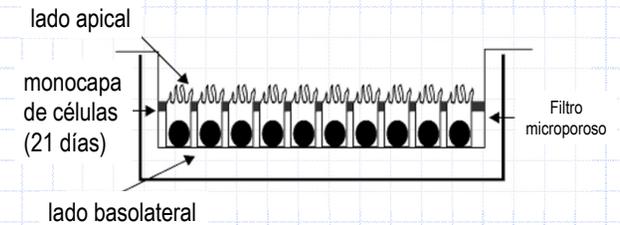
# Efectos de los alimentos sobre la absorción del posaconazol (antimicótico)



# Absorción intestinal



# Ensayos de absorción: Células Caco-2



- Células humanas procedentes de cáncer de colon que, a diferencia de las células normales del epitelio gastrointestinal humano, dan lugar a monocapas celulares y presentan características morfológicas y bioquímicas similares a las de los enterocitos diferenciados, y algunas diferencias puntuales.
- Constituyen un buen modelo, especialmente para fármacos y sustancias xenobióticas susceptibles de absorberse únicamente por difusión pasiva.
- Existe una excelente correlación entre los coeficientes de permeabilidad en células Caco-2 y la biodisponibilidad oral en humanos de este tipo de fármacos.
- Los resultados obtenidos con Caco-2 se utilizan para la clasificación biofarmacéutica de principios activos.

# Ruta de Administración Rectal

## ◆ Ventajas:

- Acción local (laxante) o sistémica: supositorios y enemas
- Útil en niños y ancianos, cuando no se puede utilizar la vía oral, para acciones sistémicas
- Utilizable en pacientes inconscientes o con vómitos
- De posible utilización cuando el fármaco produce irritación gástrica
- Posible evitación del efecto de primer paso

## ◆ Inconvenientes:

- Vía errática, de absorción variable (plexo hemorroidal)
- Falta de aceptación por algunos pacientes
- Contraindicada en casos de diarrea o fisuras anales

# Ruta de Administración Sublingual

## ◆ Ventajas:

- Muy rápida: mucosa delgada y alta irrigación
- Se evita el efecto de primer paso
- Facilidad de autoadministración: comprimidos sublinguales, mucoadhesivos, bucodispersables, etc

## ◆ Inconvenientes:

- Uso continuado puede producir irritación e incluso ulceración de la zona
- Mal sabor de algunos fármacos

- ◆ Ejemplos: buprenorfina, nitroglicerina, apomorfina, nifedipino, alprazolam, piroxicam (*liotabs* = "tabletas liofilizadas"), asenapina...

## Ruta de Administración Sublingual

### ◆ Formas farmacéuticas

- comprimidos sublinguales
- comprimidos de disgregación rápida en contacto con la saliva (Odis®)
- liofilizados orales ("liotabs") bucodispersables [Zydis®, Flas® o Velotab®]
- Aerosoles



### ◆ Tipos de fármacos: tratamiento

- antianginoso: trinitrato de glicerilo
- antipsicótico: olanzapina
- reacción alérgica: ebastina (antihistamínico)
- dolor intenso: tramadol (analgésico opioide)
- ataque de ansiedad: ansiolíticos (p. ej. benzodiazepinas)
- jaqueca: ondansetrón



## Administración por Vía Intranasal

### ◆ Ventajas:

- Sencilla: nebulizadores o gotas
- No invasiva y virtualmente indolora
- Absorción eficiente porque el epitelio no olfatorio está altamente vascularizado y cubierto por un epitelio pseudoestratificado y columnar
- Rápido comienzo de la acción y evitación del efecto de primer paso
- Proporciona dosis medidas de forma precisa
- Facilita el cumplimiento por parte del paciente
- Reduce el potencial de abuso por utilizar unidosis

### ◆ Ejemplos:

desmopresina, calcitonina, insulina, vacuna antigripal, fentanilo...



<http://www.intranasal.com/nasalbenefits.html>

## Administración por Vía Inhalatoria

### ◆ Ventajas:

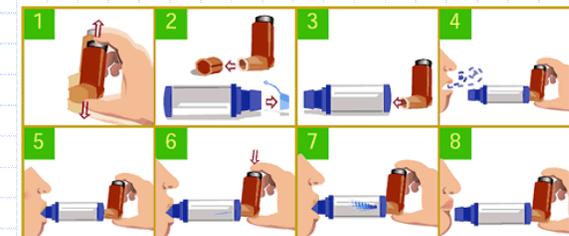
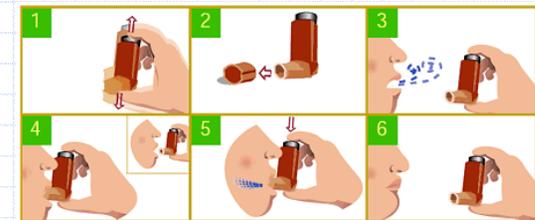
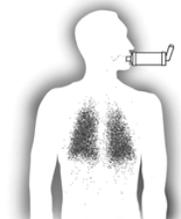
- Muy rápida: pared alveolar muy delgada, alta irrigación y gran superficie de absorción
- Administración de antiasmáticos (alta concentración local), anestésicos generales, cannabinoides...
- Autoadministración posible: inhaladores, nebulizadores, cámaras de aerosolización...

### ◆ Inconvenientes:

- Posible irritación o broncoconstricción por algunos fármacos
- Necesidad de equipamiento especial
- Puede facilitar el desarrollo de infecciones (corticoides)

## Dispositivos para medicación antiasmática

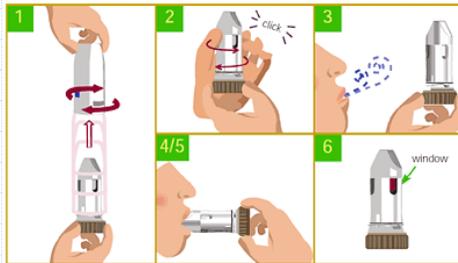
### 1. Inhaladores con dispensador de dosis controladas



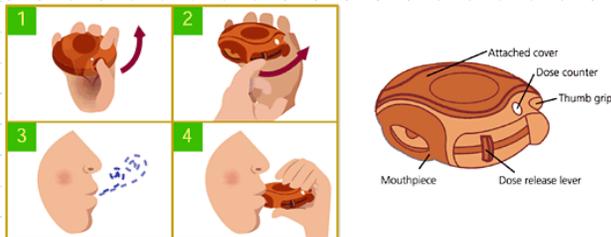
<http://www.asthmameds.ca/devices.php>

## Dispositivos para medicación antiasmática

### 2. Turbuhaler (terbutalina)



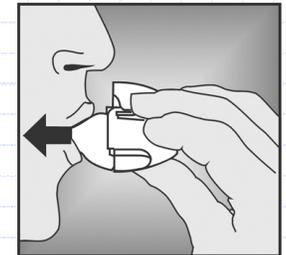
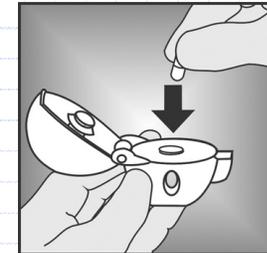
### 3. Accuhaler/Diskus (fluticasona + salmeterol)



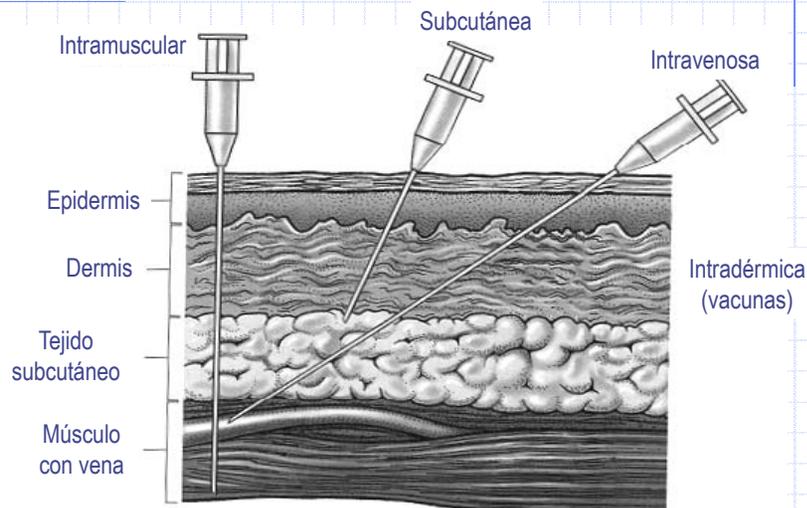
<http://www.asthmameds.ca/devices.php>

## Dispositivos para medicación antiasmática

### 4. HandiHaler (tiotropio)



## Administración por Vía Parenteral



## Administración por Vía Intravenosa

### ◆ Ventajas:

- Efecto inmediato: situaciones de urgencia
- Posibilidad de administrar grandes volúmenes y de ir ajustando la dosis en función de la respuesta
- Posibilidad de administrar sustancias irritantes

### ◆ Inconvenientes:

- No se puede corregir la dosis una vez administrada
- No se pueden administrar soluciones oleosas ni suspensiones
- Requiere personal especializado y pautas de adm.
- Riesgo de flebitis y transmisión de enfermedades

# Administración Intramuscular

## ◆ Ventajas:

- Alternativa a la vía oral
- Más rápida que p.o. aunque menos que i.v. ó s.l.
- Velocidad de absorción susceptible de manipulación, e.g. masajes, calor o frío, vasoconstrictores
- Diversidad de preparados farmacéuticos: suspensiones, soluciones oleosas, formas depot

## ◆ Inconvenientes:

- Puede ser dolorosa y se puede producir irritación
- Requiere personal especializado y técnica adecuada
- Riesgo de transmisión de infecciones
- Posibles enquistamientos por preparaciones oleosas

Ej.: primer y único tratamiento de cuatro inyecciones al año para la esquizofrenia

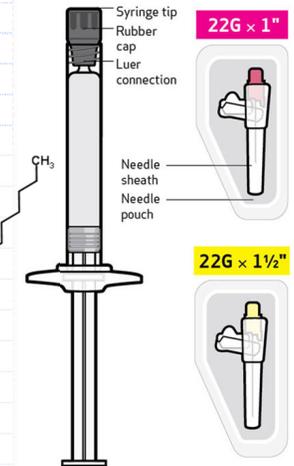
NEW  
**INVEGA TRINZA™**  
paliperidone palmitate extended-release  
273 mg, 410 mg, 546 mg, 819 mg  
LIFE, RECONNECTING



NEW  
ONCE-MONTHLY  
**INVEGA® SUSTENNA™**  
paliperidone palmitate extended-release injectable suspension  
4 meses



<https://www.janssenmd.com/invega-trinza>



# Administración por Vía Subcutánea

## ◆ Ventajas:

- Absorción más lenta que por vía i.m. debido a la menor irrigación del tejido
- Adecuada para administración de formas de liberación sostenida (incluyendo *pellets*), soluciones oleosas y suspensiones
- Velocidad de absorción susceptible de manipulación, e.g. masajes, calor o frío, vasoconstrictores

## ◆ Inconvenientes:

- No es adecuada para grandes volúmenes
- No se pueden administrar sustancias irritantes

# Administración por Vía Subcutánea

Inyectores tipo bolígrafo



Dosificación sencilla y posibilidad de corrección

<http://www.insulindevice.com/flexpen/demo.asp>

## Features of the CIMZIA pre-filled syringe

## Certolizumab pegol

### Oversized plunger rod

provides stability

### Oval syringe barrel

helps prevent spinning between fingers and magnifies graduation, allowing patients to see medication

### Large thumb pad

makes it easy for patients to push the plunger

### Nonslip finger grip

allows patients to hold the syringe steady using various grip positions

### Rounded finger loop

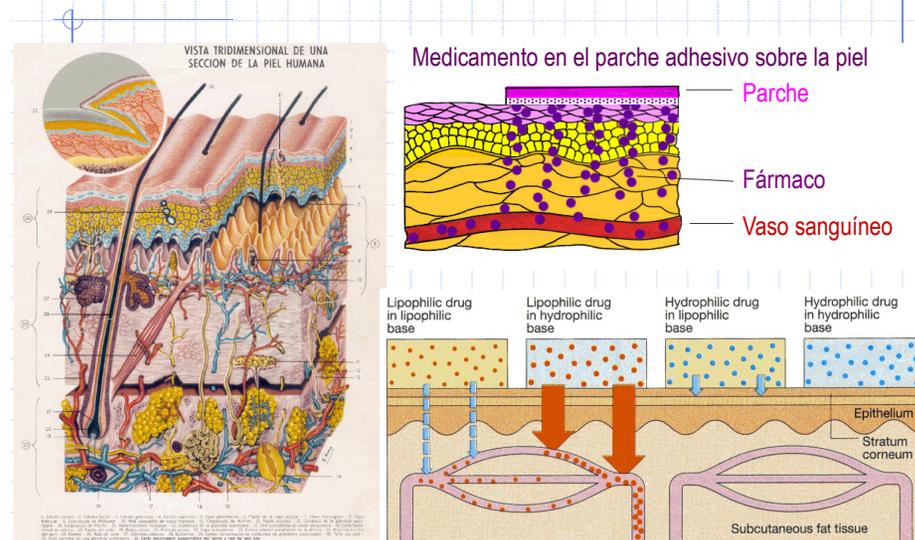
for easy removal of pull cap



Etanercept



# Administración Transdérmica



# Administración Transdérmica

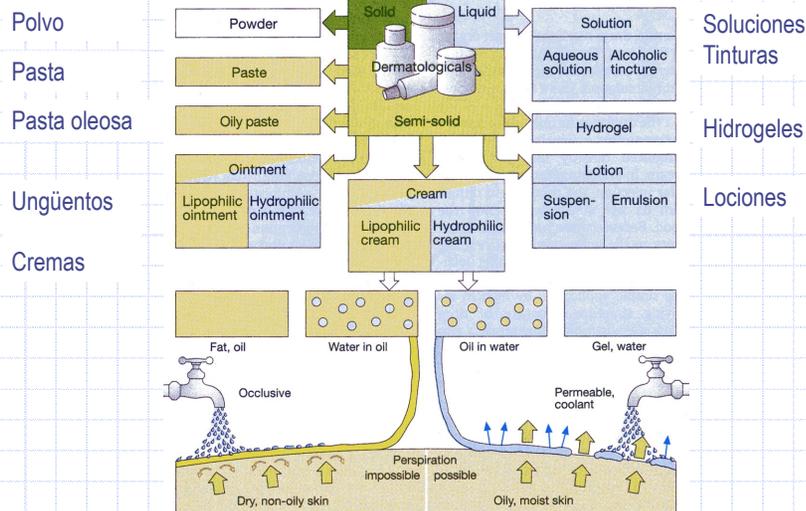
## ◆ Ventajas:

- Aporte percutáneo a velocidad programada o durante un período predeterminado de tiempo: parches tipo reservorio y tipo matricial
- Se salva el efecto de primer paso
- Mejor cumplimiento terapéutico: menores efectos secundarios
- Reducción de efectos secundarios

## ◆ Inconvenientes:

- Lenta difusión del principio activo
- Se tarda en alcanzar el estado estacionario
- Útiles para un número limitado de fármacos: nicotina, fentanilo, buprenorfina, nitroglicerina, estradiol, testosterona...

# Formas farmacéuticas de aplicación tópica sobre la piel y acción local



# Farmacocinética

- ◆ **Distribución** – el fármaco alcanza diferentes áreas del cuerpo tras la absorción
  - Es enviado a los órganos diana por el torrente circulatorio y el sistema linfático
  - El ejercicio acelera la distribución
  - La distribución se ve afectada por una circulación pobre
- ◆ El volumen (aparente) de distribución relaciona la cantidad de fármaco en el organismo con la concentración del fármaco en la sangre o en el plasma:

$$V_d = \text{dosis} / C_p$$

$V_d$  ibuprofeno < 5 L

$V_d$  digoxina > 500 L

Paciente de 70 Kg: Volumen corporal = 42 litros / Sangre = 5,5 litros / Plasma = 3 litros / Líquidos extracelulares = 12 litros

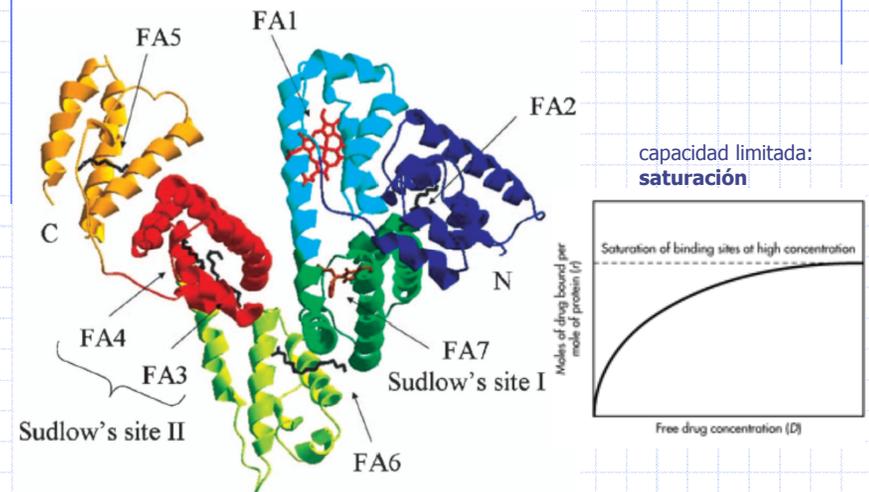
# Metabolismo de primer paso

- ◆ Degradación del fármaco que tiene lugar antes de que ingrese en circulación sistémica
- ◆ Sitios principales:
  - el tracto g.i.: ácido gástrico y enzimas proteolíticas
  - la pared intestinal: e.g. monoaminoxidasa (MAO)
  - el hígado: principal órgano metabolizador
- ◆ La disminución de eficacia por vía oral se puede paliar administrando una dosis mayor, e.g. propranolol.
- ◆ Puede imposibilitar la administración oral, e.g. insulina.

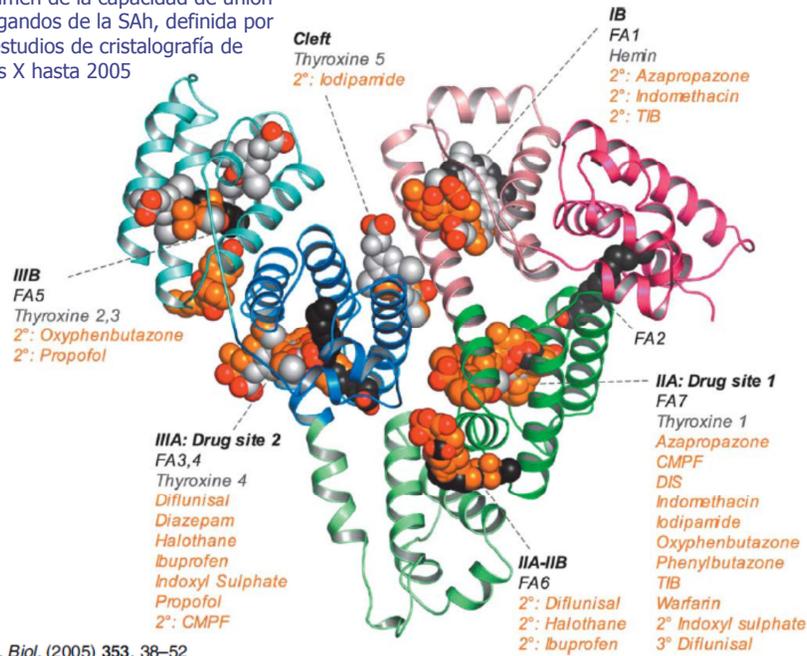
# Transporte plasmático

- ◆ Tras su ingreso en el torrente sanguíneo, una porción del F circula libre y el resto lo hace unido a proteínas plasmáticas
  - Fracción libre = fracción activa (y también susceptible de excreción y metabolismo)
  - Fracción unida = reservorio inactivo (varía entre F's → Tabla)
  - Seroalbúmina, mayor capacidad de fijación: precaución en hipoalbuminemia. También prealbúmina (TTR), lipoproteínas,  $\beta$ -globulinas, glicoproteína ácida  $\alpha_1$ , etc
  - Unión reversible: equilibrio asociación-disociación
  - Posibilidad de desplazamiento debido a competición por lugares de unión (también ligandos endógenos)

# Unión a la seroalbúmina humana: distintos sitios de unión para distintas moléculas

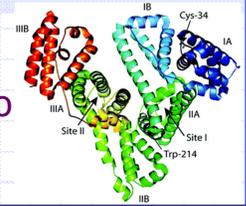


Resumen de la capacidad de unión de ligandos de la SAh, definida por los estudios de cristalografía de rayos X hasta 2005



J. Mol. Biol. (2005) 353, 38–52

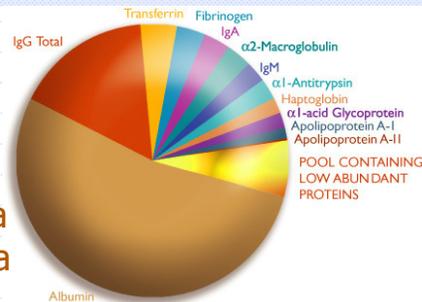
## Unión a seroalbúmina: proporción variable según el fármaco



>99%	95-99%	90-95%	50-90%	<50%
Fenilbutazona	Amiodarona	Diazóxido	A.A.S.	Alcohol
Flurbiprofeno	Amitriptilina	Glibenclamida	Carbamazepina	Clorpropamida
Ibuprofeno	Clorpromazina	<b>Fenitoína</b>	Cloroquina	Digoxina
Naproxeno	Clofibrato	Propranolol	Lidocaína	Paracetamol
<b>Acenocumarol</b>	Diazepan	<b>Tolbutamida</b>	Quinidina	Fenobarbital
<b>Warfarina</b>	Digitoxina	Valproato	Teofilina	Insulina
Tiroxina	Nifedipino	Dicloxacilina	Verapamilo	Atenolol

## Desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas

Albumina sérica = Seroalbúmina



- ◆ Si un fármaco A unido en gran proporción a seroalbúmina es desplazado por otro, B, que actúa como competidor, la disponibilidad de A "libre" (no unido) aumenta rápidamente, lo que puede conducir a una exacerbación de su efecto (**interacción fármaco-fármaco**)
- ◆ El desplazamiento por fármacos (e.g. sulfonamidas) de la bilirrubina no conjugada unida a seroalbúmina puede precipitar una encefalopatía por bilirrubina ("kernicterus") en el recién nacido.

## Interacciones fármaco-fármaco por desplazamiento de unión a seroalbúmina:

- ◆ **Fármaco A: 95% de unión a SA.**  
Un **5% de desplazamiento** por otro fármaco hace que la concentración libre en plasma suba del 5% al 10% (x2): consecuencias importantes
- ◆ **Fármaco B: 50% de unión a SA.**  
Un **5% de desplazamiento** por otro fármaco hace que la concentración libre en plasma suba del 50% al 55% (sólo 10%): sin consecuencias clínicas.

## Otras consecuencias de la unión de fármacos a la seroalbúmina (SA)

- ◆ Aumento de la solubilidad del fármaco (F) en plasma ("solubilizador fisiológico"): puede favorecer la absorción intestinal de fármacos poco solubles (p.ej. anticoagulantes orales).
- ◆ Reducción del volumen aparente de distribución por aumento de la concentración de F en el compartimento plasmático.
- ◆ Disminución de la constante de velocidad de eliminación: sólo se puede metabolizar y excretar la fracción libre de F.

## Distribución del Fármaco

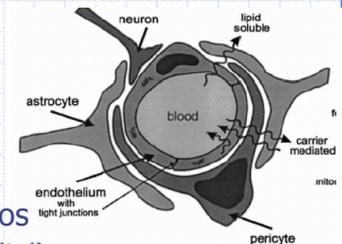
- ◆ Sólo la fracción de fármaco que no se encuentra unida a proteínas plasmáticas puede atravesar las membranas biológicas y en consecuencia puede:
  - unirse a los receptores celulares
  - distribuirse por los tejidos corporales
  - sufrir reacciones metabólicas
  - ser filtrada y excretada por el riñón

## ¿Cómo afecta el tejido adiposo a la distribución de los fármacos?

- ◆ Los fármacos liposolubles pasarán al tejido adiposo.
- ◆ La distribución de fármacos lipófilos a la grasa puede hacer necesaria la administración de un "bolo" inicial de fármaco más grande para alcanzar el efecto deseado.
- ◆ Si el fármaco se deposita en la grasa en grandes cantidades puede que se requiera un tiempo más largo para conseguir su eliminación del cuerpo.
- ◆ La distribución de fármacos lipófilos será diferente en pacientes delgados y en pacientes obesos.

## Barrera hematoencefálica (BHE)

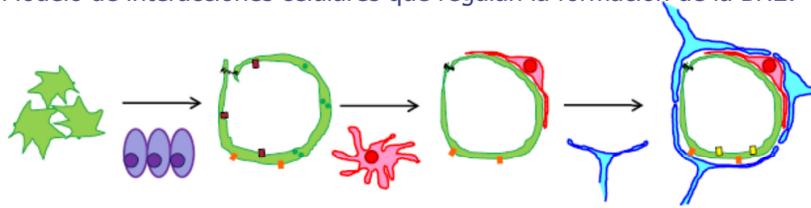
- ◆ La permeabilidad capilar en el SNC disminuye por:
  - íntima unión entre las células endoteliales de los capilares
  - contactos entre la membrana basal del endotelio capilar y prolongaciones de los astrocitos (células del tejido conectivo glial)



- ◆ Los fármacos pueden llegar al SNC por 2 vías:
  - circulación capilar
  - líquido cefalorraquídeo (formación en plexos coroideos de los ventrículos laterales y 3<sup>er</sup> ventrículo)

# Barrera hematoencefálica (BHE)

Modelo de interacciones celulares que regulan la formación de la BHE:



## Cells

Endothelial cells

Neural progenitors

Pericytes

Astrocyte endfeet

## Molecules

Tight Junction Proteins  $cl_{VW}$

Nutrient transporters

Efflux transporters

Leukocyte adhesion molecules

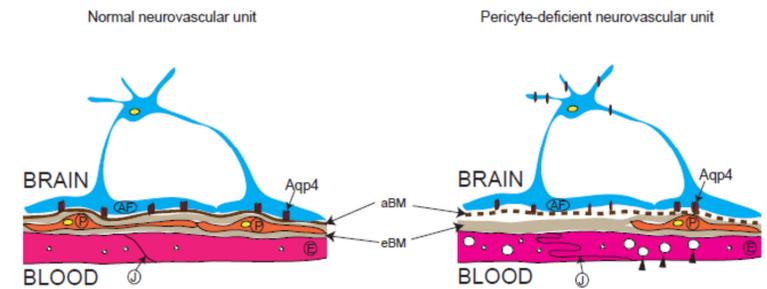
Transcytotic vesicles

Durante la angiogénesis embrionaria, progenitores neurales inducen a las células endoteliales a expresar proteínas específicas de la BHE, que incluyen transportadores de nutrientes específicos y moléculas de adhesión. Pericitos y astrocitos contribuyen a regular esta función.

*Nature* (2010) doi:10.1038/nature09513

# Barrera hematoencefálica (BHE)

Los pericitos son requeridos para la integridad de la BHE durante la embriogénesis



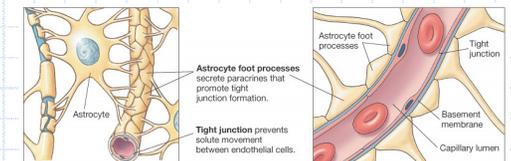
*Nature* (2010) doi:10.1038/nature09522

# Barrera hematoencefálica (BHE)

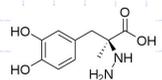
- ◆ La diferencia es más cuantitativa que cualitativa:
  - intoxicaciones por organosfosforados (insecticidas y gases de guerra), muy liposolubles.
- ◆ En ciertas áreas hay mejor penetración por muy buena irrigación y/o capilares muy permeables:
  - área posterior del techo del 4º ventrículo (ZQR)
  - glándula pineal
  - lóbulo posterior de la hipófisis
  - cresta supraóptica
  - tubérculo intercolumnar
- ◆ Mayor paso de sustancias cuando las meninges están inflamadas, e.g. penicilinas.

# Barrera hematoencefálica (BHE)

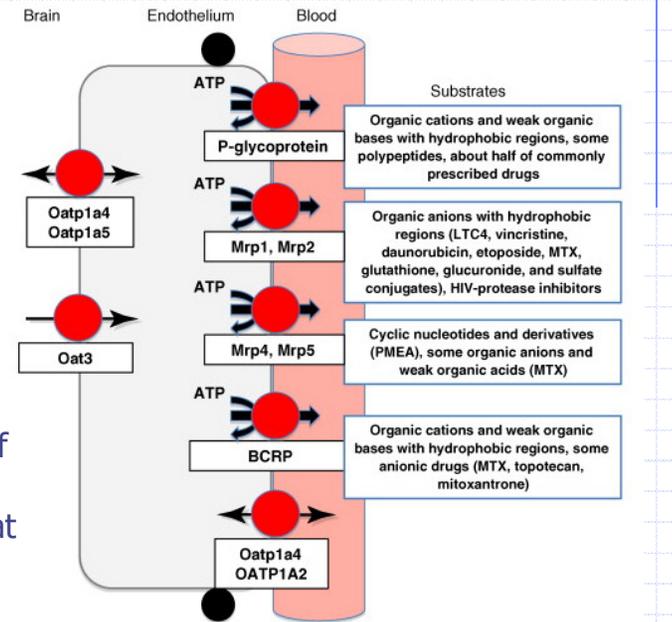
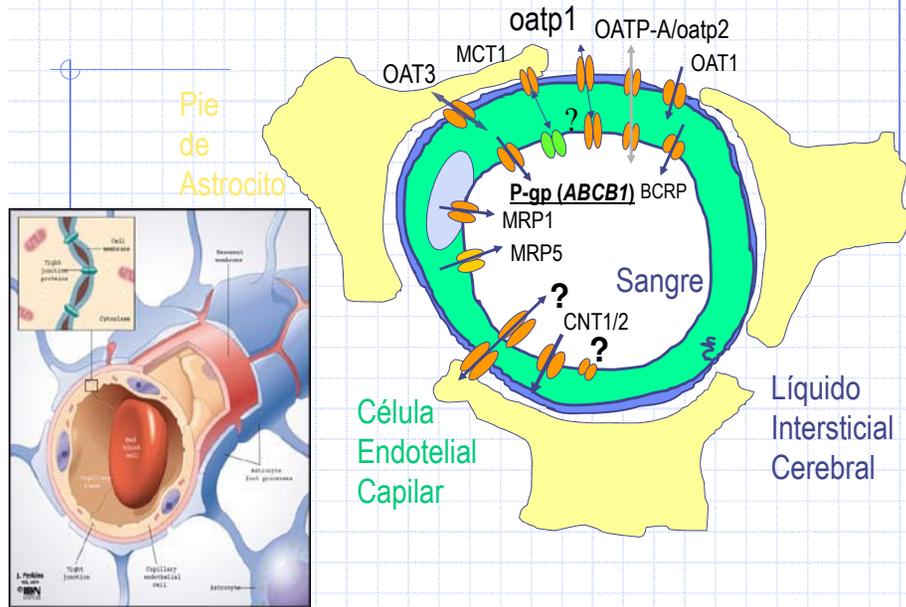
- ◆ Los fármacos que actúan en SNC después de su administración sistémica:
  - baja ionización al pH plasmático
  - baja unión a proteínas plasmáticas
  - coeficiente de reparto lípido/agua bastante alto



- ◆ Se puede explotar para el diseño de fármacos:
  - atropina (base terciaria) vs. butilescopolamina (amina 4ª)
  - fisostigmina (base terciaria) vs. neostigmina (amina 4ª)
  - antihistamínicos anti-H<sub>1</sub> sin efectos sedantes: loratadina, cetirizina, fexofenadina... (grupos polares)
  - carbidopa y benserazida (grupos polares): inhibición dopa-decarboxilasa periférica (AADC)



## Transportadores de fármacos en la BHE



Distribution of selected drug transporters at the BBB.

Trends in Pharmacological Sciences 31(6): 246-254 (2010)

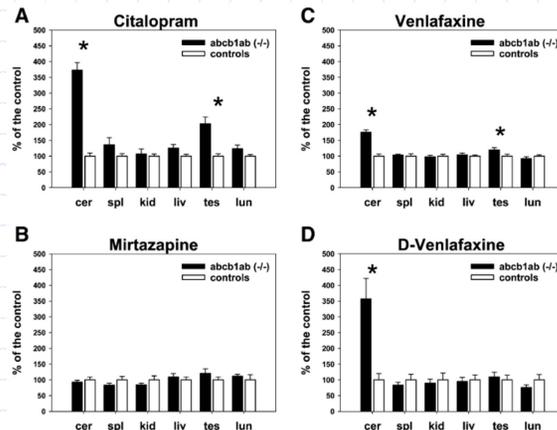
## Polimorfismos en el gen *ABCB1* predicen la respuesta al tratamiento antidepresivo

en aquellos pacientes deprimidos que reciben fármacos que se han identificado como sustratos del transportador *ABCB1* (A, C y D, pero no B)

Experimento en ratones *abcb1ab<sup>-/-</sup>*

Organ/plasma ratios of drug concentration in *abcb1ab<sup>-/-</sup>* mice compared to wild-type controls after subcutaneous administration of citalopram (A), mirtazapine (B), or venlafaxine (C and D) for 11 days via osmotic pumps. The organ/plasma ratios for citalopram (A), mirtazapine (B), venlafaxine (C), and desmethyl-venlafaxine (D) are shown as percentage of the control. An asterisk indicates a significant difference between the knockout mutants and the control mice (univariate F tests in MANOVA,  $p$  values < 0.05). Cerebrum (cer), spleen (spl), kidney (kid), liver (liv), testes (tes), and lung (lun) were investigated. Values are shown as means  $\pm$  SEM.

Uhr y cols. *Neuron* 57, 203–209 (2008)



## “Barrera” placentaria

- ◆ Transporte de la madre al feto y del feto a la madre a través de la placenta:
  - funciones nutritivas y excretoras
  - barrera al paso de gérmenes, diversas sustancias tóxicas y componentes antigénicos
  - considerar al feto como receptor potencial de fármacos administrados a la madre: nihilismo terap.?
- ◆ Constituida (4–14 m<sup>2</sup>) por:
  - el endotelio de los capilares fetales en las vellosidades coriónicas
  - las capas de células trofoblásticas en la superficie de las vellosidades

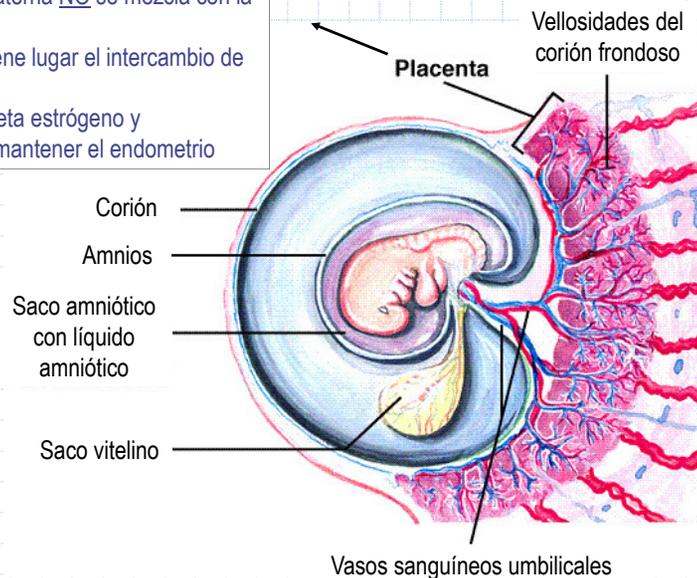
# "Barrera" placentaria

- ◆ Mito: paso relativamente fácil por difusión lipídica, transporte activo o pinocitosis:
  - anestésicos gaseosos, alcohol, opioides, esteroides
  - agentes teratogénicos: Cs<sup>137</sup>, Ca<sup>45</sup>, Sr<sup>90</sup>, I<sup>131</sup>, virus de la rubeola...
  - talidomida, reserpina, fenotiazinas, diazepam, nicotina, antibióticos
  
- ◆ No cruzan fármacos:
  - ionizados
  - de peso molecular > 600 – 1000 da.
  - metabolizados o fijados en la placenta: gran equipo enzimático, semejante al del hígado

# "Barrera" placentaria

- ◆ La permeabilidad crece:
  - progresivamente con el aumento de las superficies de intercambio
  - sobre todo después del 3<sup>er</sup> mes, con la disminución de espesor: 0.02 mm al comienzo del embarazo → 0.002 mm en las últimas etapas de la gestación
  
- ◆ Equilibrio lento entre sangre materna y fetal:
  - nacen niños despiertos de madres anestesiadas
  - nacen bebés con síndrome de abstinencia de madres drogadictas

- ✓ Las arterias y venas umbilicales proporcionan la circulación fetal
- ✓ La circulación materna NO se mezcla con la sangre fetal
- ✓ En la placenta tiene lugar el intercambio de gases y nutrientes
- ✓ La placenta secreta estrógeno y progesterona para mantener el endometrio



## Transportadores de fármacos en distintos tipos celulares

