

Índice

PRÓLOGO	17
1. BIODISPONIBILIDAD	19
1.1. Introducción	19
1.2. Concepto y relevancia de los estudios de biodisponibilidad	19
1.3. Objetivos de los estudios de biodisponibilidad	21
1.4. Principales parámetros farmacocinéticos utilizados en los estudios de biodisponibilidad	22
1.4.1. Parámetros farmacocinéticos tras la administración de dosis únicas	22
1.4.2. Parámetros farmacocinéticos tras la administración de dosis múltiples	23
1.5. Factores que influyen en la biodisponibilidad	24
1.6. Determinación de la biodisponibilidad	26
1.6.1. Determinación de la biodisponibilidad en magnitud	27
1.6.2. Corrección de la biodisponibilidad en el caso de la existencia de diferencias aleatorias en el aclaramiento plasmático del fármaco entre las dos administraciones	31
1.6.3. Determinación de la biodisponibilidad a partir de dosis múltiples	32
1.6.4. Determinación de la biodisponibilidad a partir de los datos de excreción urinaria	33
1.6.5. Determinación de la biodisponibilidad en aquellos casos en los que el comportamiento farmacocinético es no lineal	37
1.6.6. Determinación de la biodisponibilidad en presencia de un ciclo enterohepático	38
1.6.7. Determinación de la biodisponibilidad en velocidad	39
Bibliografía	41
2. METODOLOGÍA DE LOS ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA	43
2.1. Introducción	43
2.2. Aspectos a considerar en un protocolo de biodisponibilidad o de bioequivalencia	43

2.2.1. Objetivos del estudio	44
2.2.2. Antecedentes	44
2.2.3. Diseño del estudio	45
2.2.4. Consideraciones éticas	47
2.2.5. Administración de los tratamientos	47
2.2.6. Obtención y manipulación de las muestras biológicas	48
2.3. Metodica analítica	48
2.4. Tratamiento farmacocinético y parámetros a comparar	49
2.5. Diseños utilizados en los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia para la comparación de dos administraciones	50
2.5.1. Diseños encaminados a la comparación de dos formulaciones	52
Bibliografía	56
3. ENSAYOS DE BIOEQUIVALENCIA	57
3.1. Introducción	57
3.2. Definiciones	59
3.3. Requerimientos oficiales en la realización de los ensayos de biodisponibilidad y de bioequivalencia	60
3.3.1. Criterios oficiales para la toma de decisión de bioequivalencia	62
3.4. Tratamiento estadístico de los ensayos de bioequivalencia	63
3.4.1. Logotransformación de los parámetros farmacocinéticos	63
3.4.2. Factores de variabilidad	66
3.4.3. Análisis de varianza a aplicar en un diseño cruzado (2×2)	67
3.5. Métodos para determinar la bioequivalencia	70
3.5.1. Métodos basados en el intervalo de confianza	71
3.5.2. Métodos basados en los ensayos de hipótesis acerca del intervalo de confianza	73
3.5.3. Métodos bayesianos (basados en la probabilidad posterior)	74
3.5.4. Aplicación de métodos no paramétricos	75
Bibliografía	76
4. ABSORCIÓN: ESTUDIO GENERAL	77
4.1. Introducción	77
4.2. Vías de entrada de los fármacos y su acceso a la circulación sistémica	78
4.3. Estructura y composición de las membranas absorbentes	81
4.4. Mecanismos de absorción de los fármacos	82
4.4.1. Difusión pasiva a través de membrana lipídica	82
4.4.2. Difusión pasiva por poros	86
4.4.3. Absorción paracelular	87
4.4.4. Transporte mediado	88
4.4.5. Transporte por pares de iones	92
4.4.6. Pinocitosis	93
4.5. Consideraciones finales	93
Bibliografía	94

5. ADMINISTRACIÓN PARENTERAL	95
5.1. Introducción	95
5.2. Ventajas e inconvenientes de la administración parenteral.....	95
5.3. Tipos de administración parenteral	97
5.3.1. Administración intravascular.....	98
5.3.2. Administración extravascular	101
5.4. Mecanismos de absorción parenteral	108
5.5. pH y osmolaridad de las soluciones inyectables	110
Bibliografía	111
6. LA LIBERACIÓN COMO FACTOR LIMITATIVO DE LA ABSORCIÓN PARENTERAL	113
6.1. Motivos de la medicación parenteral controlada.....	113
6.2. Consideraciones farmacocinéticas	114
6.3. Tipos de formas farmacéuticas parenterales retard.....	117
6.3.1. Formulaciones controladas por la disolución	118
6.3.2. Formulaciones controladas por procesos de adsorción.....	121
6.3.3. Formas farmacéuticas basadas en la difusión	121
6.3.4. Formas farmacéuticas de liberación controlada por el reparto....	126
6.3.5. Preparados basados en la formación de profármacos	126
6.3.6. Formas farmacéuticas basadas en la ósmosis.....	127
Bibliografía	128
7. ABSORCIÓN GASTROINTESTINAL	129
7.1. Anatomofisiología del tracto digestivo	129
7.1.1. Anatomía general del tracto digestivo.....	129
7.1.2. Bosquejo histológico.....	132
7.1.3. Fisiología del tracto digestivo	134
7.2. Lugares de absorción.....	136
7.2.1. Mucosa del intestino delgado	136
7.2.2. Mucosa del colon.....	141
7.2.3. Mucosa del estómago.....	142
Bibliografía	143
8. FACTORES FISIOLÓGICOS EN LA ABSORCIÓN GASTROINTESTINAL (I)	145
8.1. Introducción	145
8.2. Vaciado gástrico	146
8.2.1. Mecanismo del vaciado gástrico.....	146
8.2.2. Cinética del vaciado gástrico	148
8.2.3. Factores moduladores del vaciado gástrico	152

8.3. Motilidad intestinal.....	157
8.3.1. Movimientos del intestino delgado.....	158
8.3.2. Factores moduladores del peristaltismo intestinal.....	159
8.3.3. Motilidad y tránsito en el colon.....	160
Bibliografía	161
9. FACTORES FISIOLÓGICOS EN LA ABSORCIÓN GASTROINTESTINAL (II)	163
9.1. Introducción	163
9.2. Factores que actúan en la luz gastrointestinal.....	164
9.2.1. Propiedades fisicoquímicas	164
9.2.2. Adsorción y formación de complejos	165
9.2.3. Efecto del pH.....	166
9.2.4. Acción enzimática de los fluidos gastrointestinales	167
9.2.5. Acción enzimática de la microflora bacteriana intestinal	167
9.2.6. Presencia de alimentos	171
9.3. Efectos de primer paso.....	172
9.3.1. Metabolismo intestinal	172
9.3.2. Secreción intestinal	185
9.3.3. Metabolismo hepático y secreción biliar	186
9.4. Flujo sanguíneo esplácnico	180
9.4.1. Biodisponibilidad en velocidad	181
9.4.2. Biodisponibilidad en magnitud.....	185
Bibliografía	187
10. TEORÍAS Y MODELOS BIOFÍSICOS DE ABSORCIÓN	189
10.1. Introducción	189
10.2. Métodos de trabajo para establecer las correlaciones absorción/lipofilia	191
10.2.1. Determinación de las constantes de absorción intrínsecas	191
10.2.2. Determinación de la lipofilia	192
10.3. Teoría del pH-Reparto.....	193
10.3.1. Absorción gástrica: pH y pKa.....	194
10.3.2. Absorción intestinal: pH y pKa	195
10.3.3. Influencia de la lipofilia	196
10.3.4. Desviaciones de la teoría del pH-reparto.....	197
10.4. Nuevas teorías y modelos biofísicos de absorción	200
10.4.1. Teorías probabilísticas	202
10.4.2. Teorías compartimentales	206
10.5. Consideraciones finales.....	218
Bibliografía	219

11. ABSORCIÓN GASTROINTESTINAL POR MECANISMOS ESPECIALIZADOS	221
11.1. Introducción	221
11.2. Ejemplos clásicos y atípicos.....	222
11.3. Cinética de la absorción activa.....	222
11.3.1. Representación gráfica	223
11.3.2. Detección de no linealidades en la absorción.....	226
11.3.3. Caracterización de la cinética de Michaelis-Menten	227
11.4. Implicaciones biofarmacéuticas	230
11.4.1. Competición con los componentes de la dieta	231
11.4.2. Dependencia de la dosis	232
11.4.3. Superficie de absorción limitada y velocidad de tránsito	233
Bibliografía	239
12. LA LIBERACIÓN COMO FACTOR LIMITATIVO DE LA ABSORCIÓN GASTROINTESTINAL	241
12.1. Introducción	241
12.2. Fases de la liberación: estudio general.....	242
12.2.1. Disgregación	245
12.2.2. Disolución: hidrosolubilidad y velocidad de disolución	247
12.2.3. Difusión del fármaco: su papel como factor limitativo de la absorción.....	248
12.3. Relación entre los procesos de disolución y de absorción.....	248
12.3.1. Modelo dinámico de disolución.....	248
12.3.2. Parámetros adimensionales (D_0 , D_n , A_n).....	251
12.3.3. Clasificación biofarmacéutica	255
12.4. Modelo estático de disolución.....	257
12.4.1. Cinética de la disolución: parametrización de las curvas	257
12.4.2. Parámetros puntuales empíricos	258
12.4.3. Parámetros funcionales	259
12.4.4. Parámetros modelo independientes.....	267
12.5. Tratamiento de los datos experimentales	270
12.5.1. Elección del modelo de disolución.....	270
12.5.2. Comparación de perfiles de curvas de velocidad de disolución	271
Bibliografía	274
13. LIBERACIÓN: FACTORES FÍSICOQUÍMICOS	275
13.1. Introducción	275
13.2. Solubilidad del fármaco	276
13.3. Efecto de la formación de sales y del pH.....	277
13.4. Forma cristalina (polimorfismo).....	280
13.5. Solvatación	285
13.6. Complejos y eutécticos.....	286

13.7. Tamaño de partícula	287
13.7.1. Dispersiones sólidas	291
Bibliografía	292
14. LIBERACIÓN: FACTORES FARMACOTÉCNICOS	293
14.1. Introducción	293
14.2. Procesos fisicoquímicos en la liberación del fármaco.....	293
14.3. Factores dependientes de la formulación	295
14.3.1. Diluyentes	297
14.3.2. Desintegrantes.....	299
14.3.3. Aglutinantes.....	300
14.3.4. Lubricantes	301
14.3.5. Agentes tensioactivos	304
14.3.6. Colorantes solubles	307
14.3.7. Polímeros de recubrimiento.....	308
14.4. Efecto de las condiciones de fabricación	309
14.4.1. Método de granulación.....	309
14.4.2. Fuerza de compresión.....	310
14.5. Efecto de las condiciones de reposición.....	313
Bibliografía	316
15. PREPARADOS ORALES DE CESIÓN MODIFICADA: CINÉTICA	317
15.1. Introducción	317
15.2. Ventajas e inconvenientes de los sistemas de liberación modificada	319
15.2.1. Ventajas	319
15.2.2. Inconvenientes.....	321
15.3. Terminología	323
15.4. Consideraciones en el diseño de sistemas de liberación modificada.....	325
15.5. Sistemas de liberación lenta y modificada para administración oral.....	327
15.5.1. Sistemas recubiertos	328
15.5.2. Sistemas matriciales	329
15.5.3. Fármacos embebidos en hidrocoloides.....	331
15.5.4. Sistemas de intercambio iónico	333
15.5.5. Sistemas de disolución controlada	335
15.5.6. Sistemas erosionables	336
15.5.7. Sistemas osmóticos.....	338
15.5.8. Sistemas pulsátiles.....	341
15.5.9. Sistemas pH independiente.....	343
15.5.10. Sistemas de densidad modificada	343
15.6. Metodología para el estudio de la velocidad de disolución	345
15.7. Tratamiento de los datos experimentales en los estudios de disolución	346
Bibliografía	347

16. ABSORCIÓN POR VÍA PERLINGUAL, BUCAL Y RECTAL	349
16.1. Absorción por vía perlingual y bucal	349
16.1.1. Anatomía y fisiología de la cavidad oral	350
16.1.2. Absorción de fármacos a través de la mucosa oral	353
16.1.3. Formas farmacéuticas destinadas a acción tópica	356
16.1.4. Formas farmacéuticas de absorción sistémica	357
16.2. Absorción por vía rectal.....	360
16.2.1. Características anatómo-fisiológicas del recto.....	361
16.2.2. La absorción en la mucosa rectal	363
16.2.3. Influencia de los vehículos en la cesión	364
Bibliografía	366
17. ABSORCIÓN POR VÍA PULMONAR, NASAL Y OFTÁLMICA	367
17.1. Absorción por vía pulmonar	367
17.1.1. Factores que influyen en la absorción pulmonar.....	369
17.1.2. Procesos que influyen en la deposición de partículas	370
17.1.3. Retención y expulsión de las partículas de los alveolos	371
17.1.4. Mecanismos de absorción pulmonar.....	372
17.1.5. La vía pulmonar como alternativa a la parenteral para la administración de péptidos y proteínas	374
17.2. Administración por vía nasal.....	375
17.2.1. Aspectos anatomofisiológicos.....	375
17.2.2. Mecanismos de absorción nasal.....	378
17.2.3. Factores que influyen en la absorción nasal.....	378
17.2.4. Estrategias para incrementar la absorción nasal.....	385
17.2.5. Evaluación biofarmacéutica de formas de dosificación administradas por vía nasal	387
17.2.6. Fármacos administrados por vía nasal.....	389
17.3. Administración por vía ocular.....	393
17.3.1. Aspectos anatomofisiológicos de la vía ocular	393
17.3.2. Factores que influyen en los mecanismos de permeación de los fármacos	398
17.3.3. Factores que influyen en la retención del fármaco	400
17.3.4. Vías de acceso al globo ocular	401
17.3.5. Formas de dosificación utilizadas para la administración oftálmica..	402
17.3.6. Evaluación biofarmacéutica de las formas de dosificación oftálmicas	405
Bibliografía	406
18. ABSORCIÓN PERCUTÁNEA. PROCESOS Y DISPOSITIVOS	407
18.1. Introducción	407
18.2. Estructura de la piel	409

14 BIOFARMACIA Y FARMACOCINÉTICA. VOLUMEN II

18.3. Vías de paso de los fármacos a través de la piel.....	409
18.3.1. Diferencias entre la superficie de la epidermis y de los anexos.....	411
18.4. Aspectos biofarmacéuticos de la administración transdérmica	412
18.5. La vía transdérmica como alternativa a la vía oral.....	412
18.6. Métodos de estudio	415
18.6.1. Métodos <i>in vivo</i>	415
18.6.2. Métodos <i>in vitro</i>	417
18.7. Modelos de difusión transdérmica.....	420
18.7.1. Modelo A: difusión de una dosis infinita de fármaco	421
18.7.2. Modelo B: difusión de una dosis finita de fármaco.....	426
18.7.3. Parametrización de las ecuaciones	428
18.8. Promotores de la permeación	430
18.8.1. Clasificación	431
18.9. Estructura de un sistema de administración transdérmica	436
Bibliografía	438
19. DISTRIBUCIÓN	441
19.1. Introducción	441
19.2. Definición y conceptos fisiológicos relacionados	441
19.2.1. Fluidos acuosos corporales y volumen de distribución (Vd).....	442
19.3. Velocidad y grado de distribución	444
19.3.1. Influencia del flujo sanguíneo	445
19.3.2. Influencia del coeficiente de reparto.....	448
19.3.3. Influencia de la permeabilidad	449
19.4. Espacios corporales especiales desde el punto de vista de distribución	449
19.4.1. Sistema Nervioso Central.....	449
19.4.2. Barrera placentaria	451
19.5. Factores que modifican la distribución	452
19.5.1. Factores fisiológicos	453
19.5.2. Factores patológicos	459
Bibliografía	466
20. UNIÓN A PROTEÍNAS	467
20.1. Introducción	467
20.2. Fijación a proteínas plasmáticas	468
20.2.1. Cinética de la unión a proteínas	472
20.2.2. Factores que modifican la unión a proteínas	485
20.3. Fijación a células sanguíneas.....	489
20.4. Unión a componentes tisulares.....	491
20.5. Implicaciones farmacocinéticas.....	493
20.5.1. Volumen de distribución	493
20.5.2. Aclaramiento	495

20.6. Implicaciones clínicas	497
Bibliografía	498
21. METABOLISMO DE FÁRMACOS (I)	501
21.1. Introducción	501
21.2. Concepto y características generales	502
21.3. Metabolismo hepático	502
21.3.1. Fisiología hepática.....	502
21.3.2. Reacciones metabólicas.....	504
21.4. Metabolismo extrahepático	509
21.5. Efecto de primer paso	511
21.5.1. Concepto y tipos.....	511
21.5.2. Modos de evaluación del efecto de primer paso	513
21.5.3. Significación clínica del efecto de primer paso	516
21.6. Tipos de metabolitos	518
21.6.1. Actividad farmacológica.....	518
21.6.2. Cinética de metabolitos.....	519
21.6.3. Utilidad del área bajo la curva de metabolitos	525
21.7. Metabolismo de capacidad limitada	528
Bibliografía	529
22. METABOLISMO DE FÁRMACOS (II)	531
22.1. Introducción	531
22.2. Factores que modifican el metabolismo.....	532
22.2.1. Factores genéticos	533
22.2.2. Factores fisiológicos o endógenos	536
22.2.3. Factores ambientales o externos	537
22.3. Métodos de estudio	544
22.3.1. Estudios <i>in vitro</i>	544
22.3.2. Estudios <i>in vivo</i>	547
22.3.3. Procedimiento.....	548
Bibliografía	552
23. EXCRECIÓN RENAL	553
23.1. Introducción	553
23.2. Anatomofisiología del riñón.....	554
23.3. Mecanismos de excreción renal	555
23.3.1. Filtración glomerular	555
23.3.2. Reabsorción tubular	556
23.3.3. Excreción tubular.....	560

23.4. Influencia de los mecanismos de excreción en el aclaramiento renal	564
23.5. Factores fisiopatológicos que modifican la excreción renal	565
23.5.1. Edad	565
23.5.2. Sexo.....	569
23.5.3. Dieta	569
23.5.4. Estados patológicos.....	569
23.6. Implicaciones terapéuticas de los procesos de excreción renal.....	574
23.6.1. Farmacológicas	574
23.6.2. Toxicológicas.....	575
23.6.3. Farmacocinéticas.....	575
Bibliografía	576
24. EXCRECIÓN NO RENAL	577
24.1. Introducción	577
24.2. Excreción biliar	578
24.2.1. Anatomofisiología del hígado.....	578
24.2.2. Mecanismos de excreción biliar.....	580
24.2.3. Factores que influyen en la excreción biliar.....	580
24.2.4. Ciclo enterohepático.....	581
24.3. Excreción salival	585
24.4. Excreción pulmonar	588
24.5. Excreción láctea o mamaria	588
24.6. Otras vías secundarias de excreción	590
24.7. Implicaciones terapéuticas de la excreción no renal de fármacos	590
Bibliografía	591