

Formas farmacéuticas y sistemas de entrega de fármacos

La **forma farmacéutica** juega un papel muy relevante en la eficacia del medicamento, dado que puede influir en dos procesos determinantes para el acceso del fármaco a la diana: la disolución y el paso a través de las membranas. El fármaco se tiene que ceder desde la forma farmacéutica y disolverse en los fluidos biológicos. La cesión/disolución se puede modular a través de la selección de los excipientes adecuados y del correcto diseño de la estructura de la forma farmacéutica.

La forma farmacéutica tiene que responder a las necesidades de control espacio-temporal de la cesión que se requieran en cada caso. Se pueden distinguir tres situaciones:

- El fármaco accede al entorno de su lugar de acción sin pasar previamente por el torrente circulatorio, para producir un efecto local.
- El fármaco se administra por una vía sistémica para que acceda a la circulación general y, desde allí, alcance el lugar de acción: administración intravascular o administración extravasal. Las formas de administración extravasal tienen una gran influencia en la biodisponibilidad.
- El fármaco se administra por una vía sistémica, incorporado a un transportador que lo dirige de manera selectiva al lugar de acción, concentrándolo en determinados órganos, tejidos, células o estructuras celulares (vectorización). De esta manera se modifican la absorción y la distribución con respecto a las del fármaco libre. Se utilizan

estructuras nanométricas, que transportan el fármaco unido a su superficie o encapsulado en su interior y que se administran como dispersiones coloidales. Estos nanotransportadores salvan las barreras biológicas y se dirigen por mecanismos inespecíficos (vectorización pasiva) o ligando-específicos (vectorización activa) hacia la diana, para que se produzca la cesión en su entorno.

El punto de partida en el desarrollo de un medicamento innovador es el descubrimiento de una nueva molécula con propiedades farmacológicas, biofarmacéuticas y toxicológicas adecuadas para hacer frente a una necesidad terapéutica. Para elegir la(s) vía(s) de administración y abordar el diseño de las correspondientes formas farmacéuticas, hay que tomar en consideración las peculiaridades de la enfermedad y del grupo de población a tratar. La vía oral es la de primera elección y, por lo tanto, en los estudios de preformulación es muy importante sentar las bases para el desarrollo de formas orales. También se reúne información para diseñar formas destinadas a otras vías que pudieran ser de interés.

En un **estudio de preformulación**, se realizan estudios *in vitro* que comprenden, principalmente, la evaluación de las propiedades en estado sólido y los ensayos de solubilidad, lipofilia, estabilidad y compatibilidad con excipientes y ensayos *in vivo* que generan información adicional a la obtenida en la etapa de descubrimiento del nuevo fármaco, sobre absorción, distribución, eliminación y toxicidad, y se estiman los pará-

metros farmacocinéticos básicos. La preformulación termina con la selección de la(s) vía(s) de administración más adecuada(s) y la propuesta de dos o tres formulaciones para el nuevo fármaco, entre las que se elegirá la más conveniente para los ensayos clínicos.

CARÁCTERIZACIÓN DE FÁRMACOS EN ESTADO SÓLIDO

La mayor parte de los fármacos son sólidos a temperatura ambiente y su caracterización comienza con la confirmación de la identidad y la determinación de la **estructura interna** para establecer si el sólido es cristalino o amorfo. La estructura interna del fármaco afecta de una manera muy importante a su procesabilidad, a su solubilidad y a su velocidad de disolución.

Si el fármaco es una **macromolécula**, el estudio de su estructura es más complejo, y una caracterización exhaustiva requiere la aplicación de numerosas técnicas que puedan aportar información complementaria sobre distintos aspectos.

La **captación de humedad** del ambiente puede afectar al comportamiento del fármaco en cuanto a propiedades de flujo y compresión, y también a su estabilidad química y física y a la de la forma farmacéutica. Las curvas de humedad de equilibrio son muy útiles para identificar las condiciones más adecuadas para el manejo y el almacenamiento.

En los estudios de preformulación hay que identificar las **carac-**

terísticas granulométricas del fármaco más convenientes para el procesado, la estabilidad de la forma farmacéutica y la consecución de los perfiles de disolución adecuados. Las propiedades de flujo y el comportamiento frente a la compresión, se modulan mezclando el fármaco con excipientes.

SOLUBILIDAD Y VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN

Una caracterización completa del fármaco requiere la cuantificación de la solubilidad en equilibrio (**coeficiente de solubilidad**) en medios acuosos de pH comprendido entre 1 y 8 a temperatura controlada; como mínimo a 4 °C (frigorífico) y a 37 °C (temperatura fisiológica). La solubilidad suele ser muy dependiente del pH.

Cuando la sustancia activa es una **macromolécula de origen biotecnológico**, se determina la concentración más alta a la que sus disoluciones son transparentes, no forman precipitados, cristales o geles y no dan lugar a sedimentos cuando se someten a centrifugación. La solubilidad de las proteínas es muy dependiente del pH y se puede ver fuertemente afectada por la presencia de excipientes, en especial si son de carácter iónico.

Para determinar la velocidad de disolución del fármaco puro un parámetro muy útil es la **velocidad intrínseca de disolución** o velocidad a la que se disuelve el fármaco, referida a la unidad de superficie de la interfase fármaco-medio de disolución. A efectos de ubicación en el **sistema de clasificación biofarmacéutica** (SCB), se considera que un fármaco presenta solubilidad alta si la totalidad de una dosis oral se disuelve en un volumen de medio acuoso igual o inferior a 250 mL, en un tiempo inferior al de tránsito por el intestino delgado (aproximadamente 3 horas).

La polaridad del octanol es similar a la de las membranas biológicas, por lo que el coeficiente de reparto octanol/agua se suele utilizar como un parámetro subrogado de la **permeabilidad**.

ESTABILIDAD

Se evalúan los efectos de los principales **factores de inestabilidad** (luz, calor, humedad, oxígeno, pH) sobre el nuevo fármaco, tanto en disolución como en estado sólido. Es importante reunir información sobre los **mechanismos** y las **cinéticas de los procesos de degradación**, e identificar y cuantificar los **productos de degradación**.

En general, los **fármacos de origen biotecnológico** son menos estables que los de peso molecular bajo obtenidos por síntesis orgánica.

COMPATIBILIDAD CON EXCIPIENTES

En la preformulación se evalúan las interacciones entre el fármaco y los excipientes de interés potencial para las formas farmacéuticas seleccionadas, en condiciones forzadas de luz, humedad y temperatura. Como regla general, se seleccionan excipientes que no interaccionan con el fármaco, pero en algunos casos es posible corregir deficiencias en las propiedades fisicoquímicas de los fármacos utilizando excipientes con los que establecen enlaces débiles y de carácter reversible.

PROPIEDADES BIOFARMACÉUTICAS, FARMACOCINÉTICA Y TOXICOLOGÍCAS

En los estudios de preformulación se completa el perfil **ADMET**

(absorción, distribución, metabolización, excreción y toxicidad) del fármaco y se hace una valoración preliminar de la influencia de la forma farmacéutica sobre la biodisponibilidad.

Para obtener información sobre la aptitud del fármaco para ser absorbido, se suelen llevar a cabo estudios *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*, que incluyen ensayos de difusión del fármaco, solo o con los excipientes potencialmente útiles para la formulación, a través de membranas de diálisis o de segmentos de intestino de rata enterizado, y de perfusión intestinal en animal vivo.

En humanos, se determina el **coeficiente de permeabilidad intestinal**.

Para poner de manifiesto el **efecto de primer paso**, se comparan los niveles plasmáticos tras administrar el fármaco por vía oral y por vía endovenosa a animales de experimentación.

Para valorar la influencia del proceso de disolución sobre la velocidad de absorción, se comparan los perfiles de niveles plasmáticos tras administrar una disolución oral y una forma sólida que contienen la misma dosis. Los datos de concentración plasmática sirven también para estimar los **parámetros farmacocinéticos básicos**.

Cuando se pretende formular el fármaco encapsulado en un **sistema de entrega** para **vectorizarlo** hacia un determinado órgano o estructura celular, hay que efectuar ensayos comparativos administrando el fármaco libre y previamente encapsulado. Para que la vectorización sea eficaz, los nanotransportadores deben retener el fármaco mientras permanecen en el torrente sanguíneo, y cederlo una vez que lleguen a las estructuras diana. La evaluación de la eficacia y la seguridad requiere la cuantificación de las cantidades de fármaco encapsulado y de fármaco libre que se acumulan en los distintos tejidos del organismo.

Los ensayos de **toxicidad** se realizan en animales de experimentación con formulaciones recién preparadas y con otras que se hayan mantenido almacenadas en las condiciones de los estudios de estabilidad, para que se pueda relacionar la respuesta tóxica con la concentración del fármaco y la presencia de productos de degradación. Si se trata de un sistema constituido por nanotransportadores, es necesario evaluar la persistencia o el tiempo que tardan en ser eliminados de órganos del sistema fagocítico mononuclear, especialmente del hígado, donde tienden a acumularse y pueden causar alteraciones funcionales.

DESARROLLO GALÉNICO Y CAMBIO DE ESCALA

La etapa de **desarrollo galénico** conduce a la preparación, bajo Normas de Correcta Fabricación (NCF), de **lotes piloto** que se caracterizan en detalle, se someten a estudios de estabilidad y se utilizan en los primeros ensayos clínicos. A continuación, el proceso que se ha implementado en la planta piloto se adapta a las condiciones en las que ha de desarrollarse la **producción a gran escala**. En esta etapa, que se conoce como **cambio de escala o escalado**, se definen los detalles del procedimiento que se va a seguir rutinariamente durante la producción industrial de los lotes que llegarán al mercado. Es una etapa crítica en el desarrollo de un medicamento.

La **calidad de un medicamento** no se basa exclusivamente en los controles de producto acabado (*Quality by Testing*), y sólo es posible si se aborda con una visión de conjunto. Este abordaje global, que se conoce como **calidad basada en el diseño** o **calidad por diseño** (*Quality by Design* o QbD), permite dotar de calidad a un producto a través de un conocimiento completo de los proce-

sos y del propio producto, y de la comprensión de los riesgos inherentes al desarrollo y de la manera de mitigarlos. La calidad se garantiza supervisando y actualizando de manera continua el proceso.

MEDICAMENTOS GENÉRICOS Y MEDICAMENTOS BIOSIMILARES

Dos medicamentos que contienen la misma dosis de fármaco y se administran por la misma vía son **bioequivalentes** cuando presentan una biodisponibilidad similar. Cuando caduca la patente de un **medicamento innovador**, se abre la posibilidad de comercializar **medicamentos genéricos**. La aprobación de un medicamento genérico requiere la demostración de la bioequivalencia con el medicamento innovador, para que se pueda utilizar en su lugar sin riesgo para la eficacia y la seguridad de los tratamientos.

La complejidad y el gran número de variables que afectan a los procedimientos de obtención de los **fármacos de origen biotecnológico** hacen que el procedimiento que se aplica en un laboratorio resulte muy difícil de reproducir exactamente en otro. Las agencias regulatorias introdujeron el término **biosimilar** para designar un producto biológico que es altamente similar a otro producto biológico ya aprobado, y con el que no existen diferencias clínicamente significativas en cuanto a seguridad, pureza y potencia. La aprobación de un **medicamento biosimilar** requiere la demostración de su equivalencia terapéutica con el medicamento innovador de referencia, para todas sus indicaciones.

FORMAS DE DOSIFICACIÓN AVANZADAS

La implementación de nuevas tecnologías ha facilitado el de-

sarrollo de una amplia variedad de formas farmacéuticas de cesión inmediata y de sistemas de cesión modificada. La incorporación de la nanotecnología al diseño de medicamentos ha impulsado el desarrollo de **nano-transportadores** y de **sistemas macroscópicos nanoestructurados**.

Los sistemas de administración de fármacos más atractivos son los que son capaces de ceder la molécula activa en el lugar apropiado y a una velocidad ajustada en cada momento a la evolución de una enfermedad o de una función del organismo. Desde un punto de vista terapéutico, una **cesión discontinua** en respuesta a señales específicas puede resultar ventajosa cuando:

- El principio activo es muy inestable en el medio biológico y hay que evitar una cesión inespecífica que conduzca a su degradación antes de llegar al lugar de acción
- La elevada toxicidad del principio activo obliga a compatibilizar concentraciones eficaces en el lugar de acción con una exposición mínima de otros órganos o tejidos
- Se necesita que el principio activo llegue a tejidos, células o estructuras celulares de difícil acceso desde la circulación general
- Los niveles de principio activo se deben ajustar a una cadena biológica, como sucede cuando se administra insulina, estrógenos, antiarrítmicos, inhibidores de la acidez gástrica, antianginosos o betabloqueantes

La **biomimética** estudia el modo en que la naturaleza diseña, procesa, ensambla y desensambla bloques moleculares para producir híbridos polímero-mineral y materiales blandos de alto rendimiento, y toma como base estos diseños y estos procesos para desarrollar moléculas y sistemas

nuevos con propiedades peculiares.

Para que un nanotransportador resulte eficaz como sistema de entrega debe ser capaz de desplazarse por el organismo sin que se adsorban en su superficie proteínas o lípidos que faciliten el reconocimiento por el sistema fagocítico mononuclear o la retención en órganos a los que no va dirigido, manteniendo la capacidad para interaccionar con las células diana, y de retener el fármaco, sin que se produzcan pérdidas parciales, durante el desplazamiento por el organismo hasta llegar al lugar de acción, y ceder la totalidad de la dosis en el entorno de la diana. Los nanotransportadores se pueden dirigir selectivamente hacia tejidos o células concretas por mecanismos de **vectorización pasiva** y de **vectorización activa**.

- La **vectorización pasiva** se basa en que ciertos tejidos afectados por procesos tumorales, inflamación o infarto presentan en el endotelio vascular fenestraciones de mayor tamaño que las del tejido sano, lo que hace posible la extravasación de partículas de tamaño relativamente grande, y cuentan con un sistema linfático poco funcional, por lo que las partículas que penetran en estos tejidos tardan más tiempo en ser eliminadas. Es un proceso lento y errático que requiere de un tiempo prolongado para que se produzca una acumulación significativa de nanotransportadores en la zona afectada.
- Para promover la acumulación selectiva, se puede acudir a estrategias de **vectorización activa**, incorporando en la superficie del nanotransportador ligandos capaces de reconocer el endotelio vascular del tumor de manera que se puedan extravasar más eficazmente y unirse a la superficie de las cé-

lulas tumorales o de las posibles metástasis, pero no a las células sanas.

Los sistemas **nanotransportadores activables** sólo ceden el fármaco cuando perciben un estímulo local o un estímulo externo. Cuando la velocidad de cesión es proporcional a la intensidad del estímulo y el proceso se interrumpe si el estímulo cesa, se dice que los nanotransportadores se comportan como "inteligentes". El desarrollo de **sistemas inteligentes** sólo es posible si se cuenta con materiales que respondan a estímulos de forma predecible, reproducible, proporcional a la señal y reversible. La solubilidad, la forma, el volumen o el estado de agregación de estos materiales cambian en respuesta a una alteración del medio o a un estímulo externo.

También es posible desarrollar sistemas terapéuticos "**vivientes**" constituidos por células que producen sustancias activas y que, una vez implantados, pueden suprir las carencias que se producen en ciertas patologías o facilitar la regeneración de tejidos lesionados. Las células se inmovilizan en entramados poliméricos que las protegen del reconocimiento por el sistema inmune y regulan la cesión de las sustancias activas, mimetizando los perfiles fisiológicos.

MEDICINA PERSONALIZADA. FORMAS DE DOSIFICACIÓN PARA GRUPOS ESPECIALES

La **medicina personalizada** consiste en el ajuste de las actuaciones sanitarias a las características, necesidades y preferencias de cada individuo. Su objetivo es optimizar las actuaciones sanitarias para mantener o restablecer la salud más eficazmente.

Durante el desarrollo del medicamento, hay que decidir si se

debe adaptar la forma farmacéutica a las características de cada paciente; es decir, si se necesita **personalizar también el sistema de administración**. El desarrollo de **formas de dosificación personalizadas** permite responder a demandas diversas en cuanto a dosis y condiciones espacio-temporales a las que debe adaptarse el acceso del fármaco a su lugar de acción, incluyendo el ajuste del perfil de cesión a la evolución de la enfermedad.

- La personalización de las dosis en las situaciones extremas de metabolización ultrarrápida y lenta se puede materializar acudiendo a "**impresoras especiales** que cuentan con cartuchos en los que se disponen disoluciones o suspensiones del fármaco.
- En el ámbito de la administración oral, también son muy útiles las **impresoras 3D**, que permiten regular la morfología de la forma de dosificación.
- Los **medicamentos bioelectrónicos** permiten una aproximación más avanzada para conseguir un control preciso de la dosis, la velocidad y el momento de la cesión ya que incorporan a la formulación **sensores bioelectrónicos** que "perciben" las peculiaridades del entorno biológico, y que se pueden programar para desempeñar funciones concretas, enviar información a dispositivos electrónicos externos o, incluso, responder a órdenes transmitidas desde el exterior.
- Para administración subcutánea, se han diseñado **prototipos de microchips** que incorporan una batería y cuentan con numerosos compartimentos con dosis individuales de fármaco. El microchip se implanta programado para que emita pequeñas corrientes eléctricas y que cada pulso funda la cubierta de un compartimento, permitiendo que se ceda una porción de la dosis.

La **teranosis** es una nueva estrategia que combina diagnóstico, terapia y evaluación de la eficacia del tratamiento. Los **sistemas teranósticos**, además de encapsular

moléculas terapéuticas, incorporan elementos de diagnóstico. la incorporación de **agentes de contraste** permite visualizar en tiempo real, por procedimientos no invasivos,

la distribución y la acumulación de los nanotransportadores tanto en la zona diana como en los restantes órganos, y evaluar de manera continua la eficacia de los tratamientos.

INFORMACIÓN DE INTERÉS

INFORMACIÓN E INSCRIPCIONES (CENTRO DE ATENCIÓN TELEFÓNICA)		
cac@redfarma.org	902 460 902 / 91 431 26 89	9:00-19:00 h., de lunes a viernes
LÍNEA DIRECTA DEL PNFC ⁽¹⁾ :		
pnfc@redfarma.org / tutoriafc@redfarma.org	91 432 81 02	9:00 a 14:00 h., de lunes a viernes
SECRETARÍA TÉCNICA ADMINISTRATIVA ⁽²⁾ :		
secretariatecnicacgcof@redfarma.org	91 432 41 00 / Fax 91 432 81 00	L-J: 9:00-14:00 / 16:30-18:00 h / V: 9:00-14:00

⁽¹⁾ Consultas sobre contenidos técnico-científicos.

⁽²⁾ Consultas sobre corrección de exámenes y certificados.

DIRECCIONES DE INTERÉS

CUESTIONARIOS / SUGERENCIAS	CGCOF / PNFC: C/ Villanueva, 11, 7. ^o - 28001 Madrid
SECCIÓN DE FORMACIÓN EN PORTALFARMA	http://www.portalfarma.com/inicio/formacioncontinuada
PLATAFORMA DE FORMACIÓN ON LINE	http://formacion.portalfarma.com

CURSOS

CALENDARIO PREVISTO DEL PLAN NACIONAL DE FORMACIÓN CONTINUADA CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS			
Curso	Plazos de Inscripción	Inicio	Cierre
<i>Actualización en Farmacología y Farmacoterapia (Programa completo 2^a Edición)</i>			
<i>Fundamentos del Medicamento (2^o edición)</i>	7/3/16 - 20/6/16	25/7/16	25/1/17
<i>Trastornos infecciosos y parásitarios</i>			
<i>Búsqueda de información en Bot PLUS 2.0 y Bot PLUS 2.0 App (3^a edición)</i>	Cerrado	25/4/16	25/7/16
<i>Buenas Prácticas de Distribución de Medicamentos y Principios Activos</i>	Cerrado	9/5/16	11/7/16
<i>Actualización en Farmacología y Farmacoterapia (Programa completo)</i>			
<i>Fundamentos del Medicamento (1^o edición)</i>	Cerrado	25/1/16	25/7/16
<i>Buenas Prácticas de Distribución de Medicamentos y Principios Activos (2^a Edición)</i>	20/6/16 - 10/10/16	17/10/16	19/12/16
<i>Sistemas Personalizados de Dosificación (3^a Edición)</i>	6/6/16 - 12/9/16	19/9/16	21/11/16

ACREDITACIÓN DE LOS CURSOS DEL PLAN NACIONAL DE FORMACIÓN CONTINUADA	Créditos asignados (*)
<i>Búsqueda de información en Bot PLUS 2.0 y Bot PLUS 2.0 App</i>	7
<i>Sistemas Personalizados de Dosificación</i>	3
<i>Farmacia Asistencial a Pacientes Anticoagulados</i>	Pendiente
<i>Fundamentos del Medicamento</i>	Pendiente
<i>Buenas Prácticas de Distribución de Medicamentos y Principios Activos</i>	Pendiente

(*) Acreditados por la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid.