

Absorción de fármacos

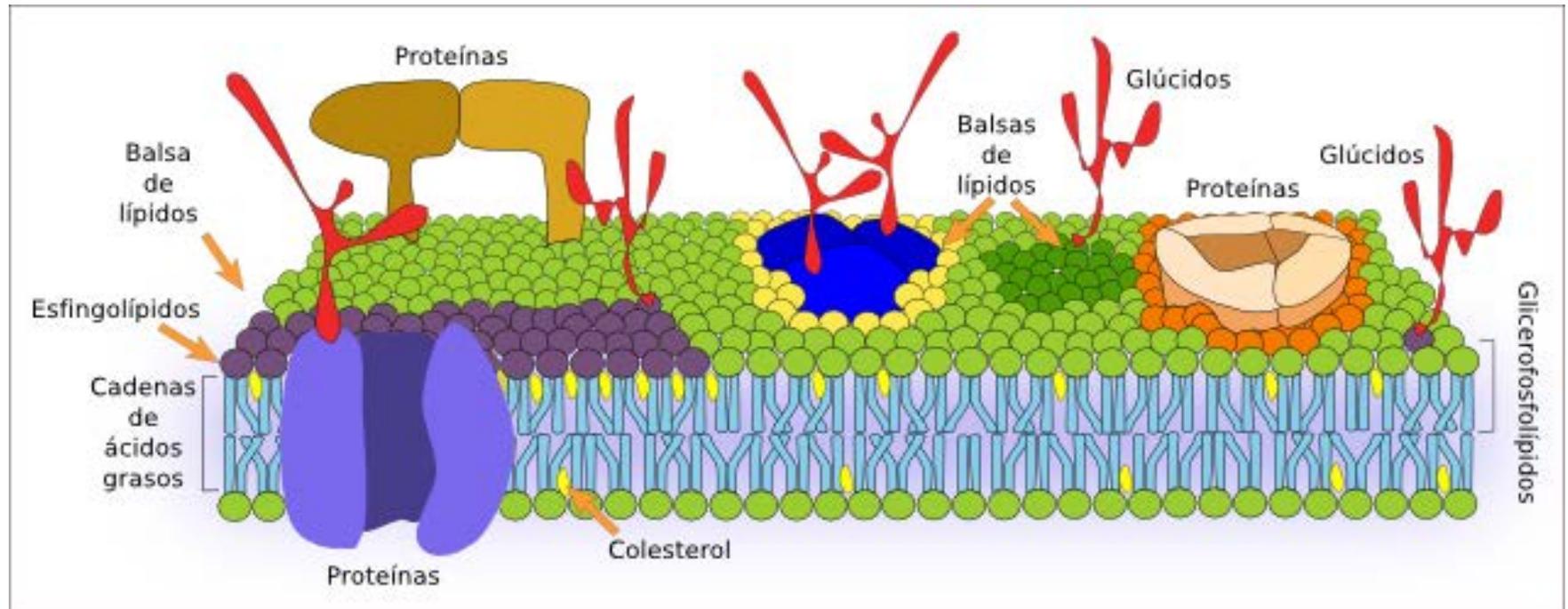


Tema 4

Índice de contenidos

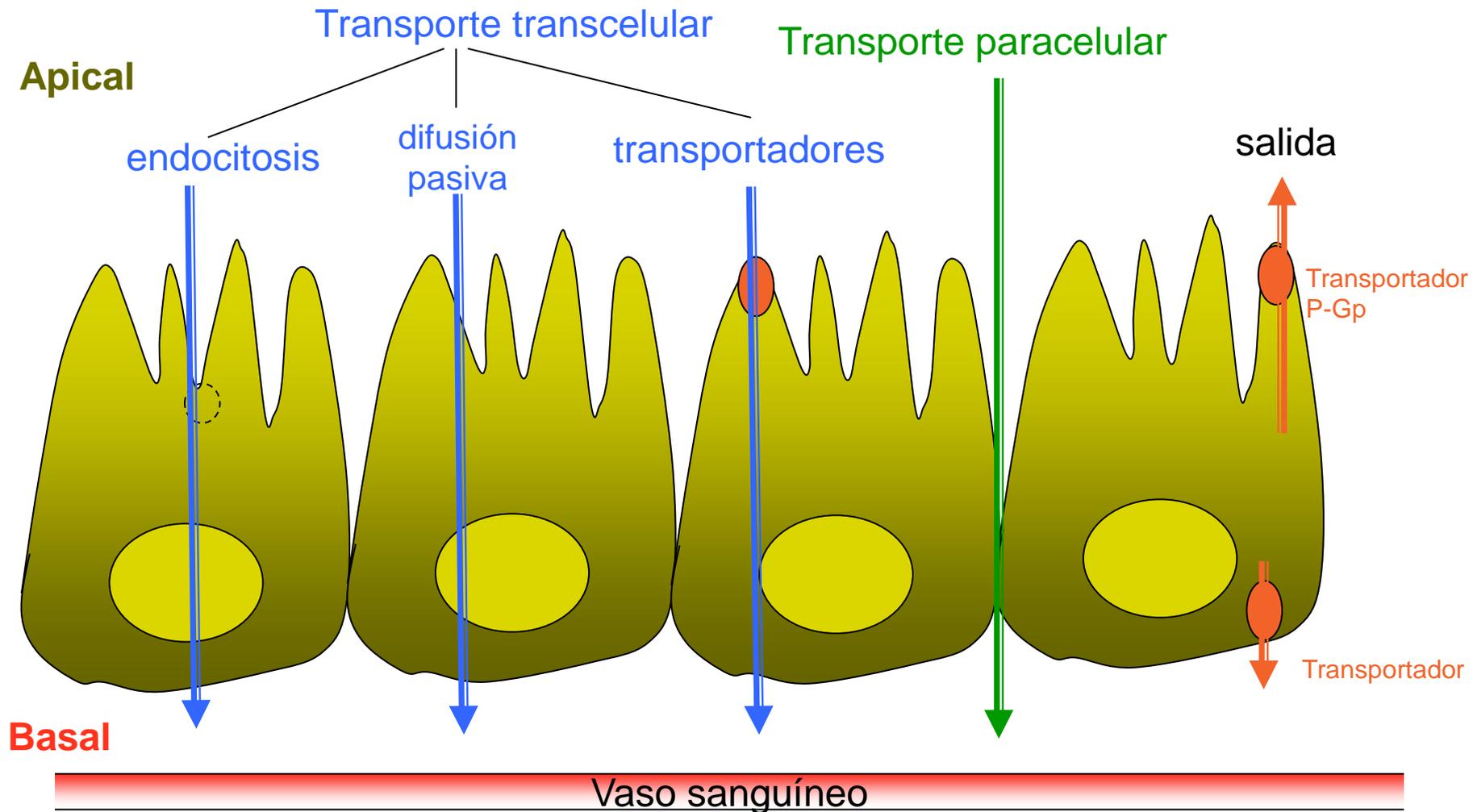
- ❑ Mecanismos de paso de fármacos a través de las membranas biológicas:
 1. Transporte paracelular: difusión pasiva
 2. Transporte transcelular:
 1. Difusión pasiva: teoría del pH de reparto
 2. Endocitosis
 3. Transporte mediado por transportadores:
 1. Captación
 2. Expulsión
- ❑ Transporte linfático
- ❑ Captación de micro/nanopartículas
- ❑ Promotores de la absorción
- ❑ Métodos de estudio de la permeabilidad:
 1. In vitro
 2. In vivo
 3. In silico

Absorción de fármacos



Publicada en "Atlas de Histología Vegetal y Animal. La célula" con licencia Creative Commons.
http://webs.uvigo.es/mmegias/5-celulas/3-membrana_celular.php

Mecanismos de absorción



Transporte paracelular

- En el intestino, el área disponible para el transporte paracelular es el 0.01% de la superficie total del intestino



Minoritario
Difusión pasiva
Solo para fármacos hidrófilos
Tamaño molecular ($<11 \text{ \AA}$)

- Puede estar incrementado por la acción de algunos alimentos, que producen una relajación de las uniones intercelulares

Transporte transcelular

1. **Difusión pasiva** (el paso limitante es la membrana apical).

Mayoritario

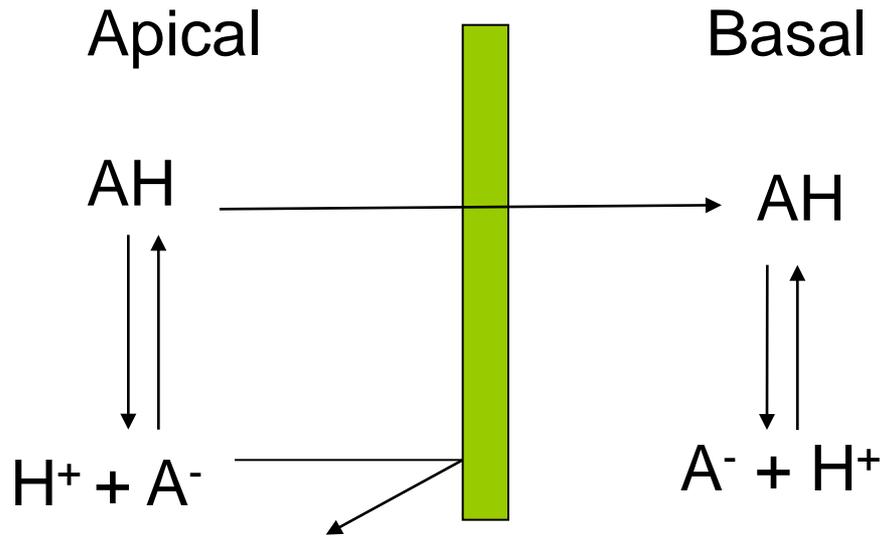
2. **Endocitosis**

3. **Transporte mediado por transportadores:**

a) captación

b) expulsión (Glicoproteína-P)

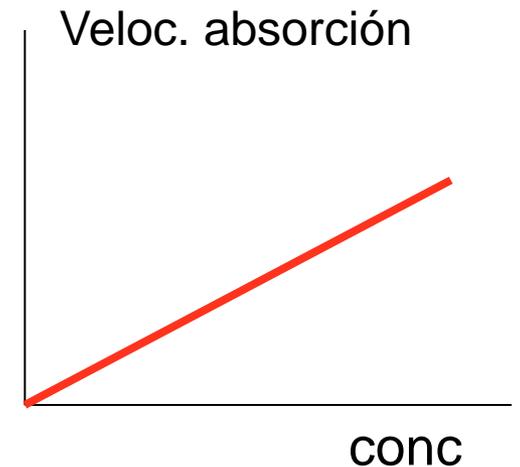
Difusión pasiva



Ley de Fick

$$dc/dt = P A D/h (C_{\text{apical}} - C_{\text{basal}})$$

$$dc/dt = K C_{\text{apical}}$$



Teoría del pH de reparto

1. Se absorberán sólo las formas no ionizadas al pH del medio, ya que sólo estas son lipófilas. Los iones no se absorberán
2. La velocidad de la absorción de las formas no ionizadas será proporcional al coeficiente de reparto *in vitro*

Parámetros importantes:

- Tamaño molecular
- Coeficiente de reparto
- pH
- Carácter ácido/base
- pKa

Teoría del pH de reparto

Ecuación de Henderson-Hasselbach

Ácidos

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

$$f_u = 1 / 1 + 10^{(pH - pK_a)}$$

Bases

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

$$f_u = 1 / 1 + 10^{(pK_a - pH)}$$

Teoría del pH de reparto

FARMACOS DE CARÁCTER ÁCIDO

$pK_a < 2,5$	Totalmente ionizado	NO ABSORCIÓN
$pK_a > 8,5$	No ionizados	ABSORCIÓN
$2,5 < pK_a < 8,5$	ABSORCIÓN DEPENDIENTE DEL pH	

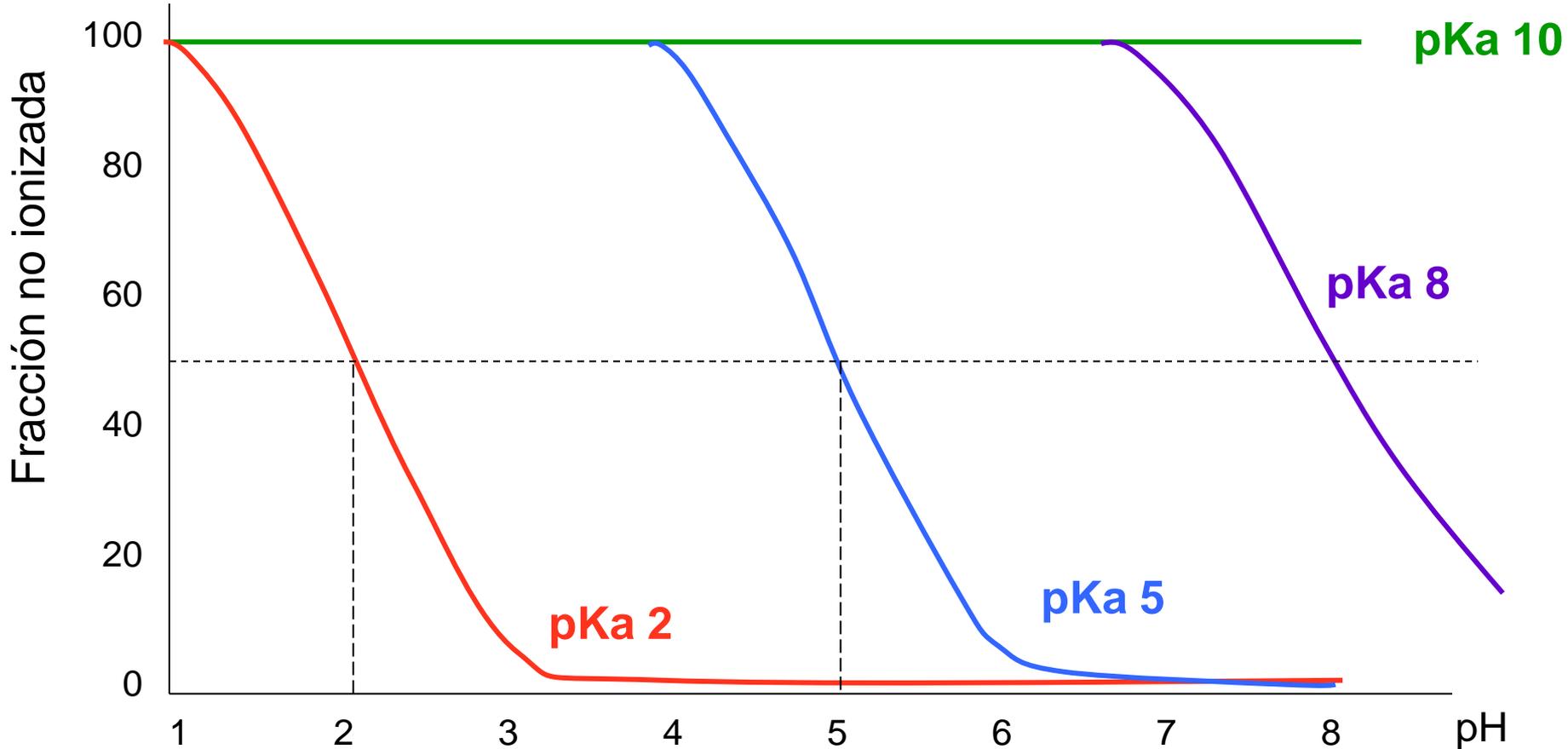
FARMACOS DE CARÁCTER BÁSICO

$pK_a > 8$	Totalmente ionizado	NO ABSORCIÓN
$pK_a < 5$	No ionizados	ABSORCIÓN
$5 < pK_a < 8$	ABSORCIÓN DEPENDIENTE DEL pH	

Teoría del pH de reparto

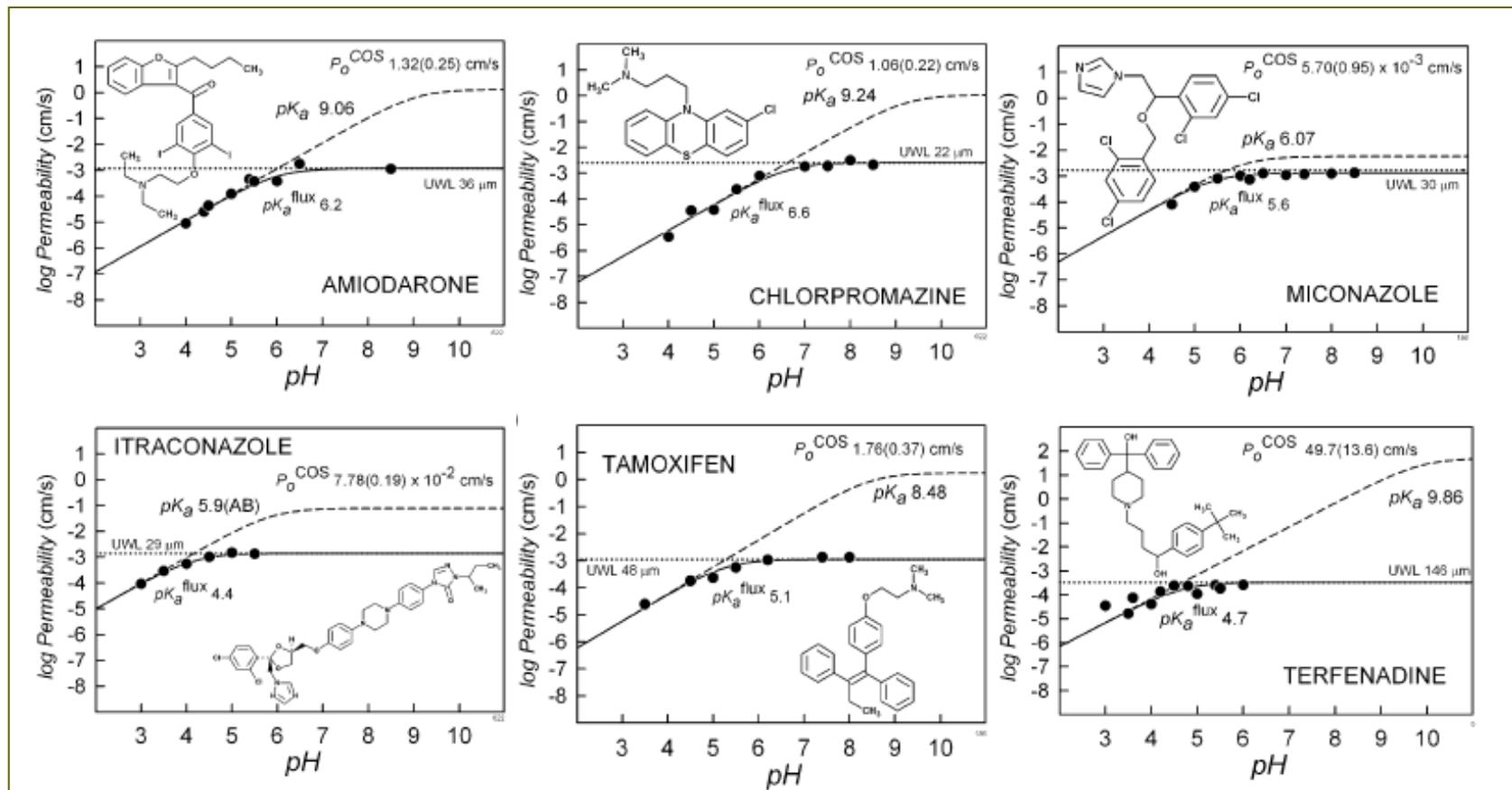
	ACIDOS	pKa	BASES	
No absorción	ACIDOS FUERTES	0	BASES MUY DEBILES	Absorción
Absorción dependiente del pH	ACIDOS DEBILES	1		
		2		
		3		
		4		
		5		
		6		
Absorción	ACIDOS MUY DEBILES	7	BASES DEBILES	Absorción dependiente del pH
		8		
		9		
		10	BASES FUERTES	
		11		
		12		
		13	No absorción	
		14		

Teoría del pH de reparto



Fracción no ionizada de un fármaco de carácter **ácido** en función del pH y del pKa

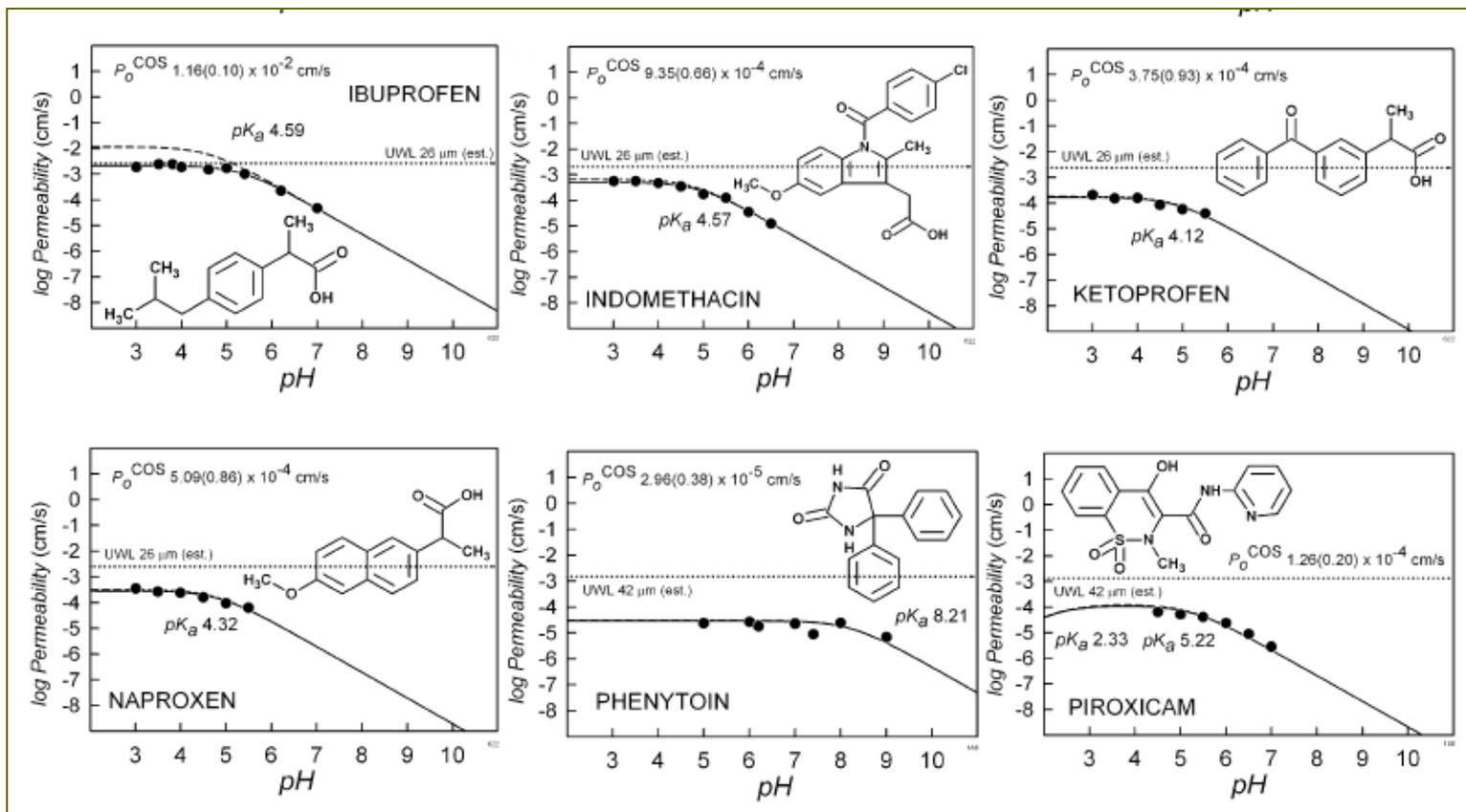
Teoría del pH de reparto



Efecto del pH sobre la permeabilidad de 6 fármacos de carácter básico

Ruell JA, Tsinman O, Avdeef A. *Chem Pharm Bull* 2004;52:561-565

Teoría del pH de reparto



Efecto del pH sobre la permeabilidad de 6 fármacos de carácter ácido

Ruell JA, Tsinman O, Avdeef A. *Chem Pharm Bull* 2004;52:561-565

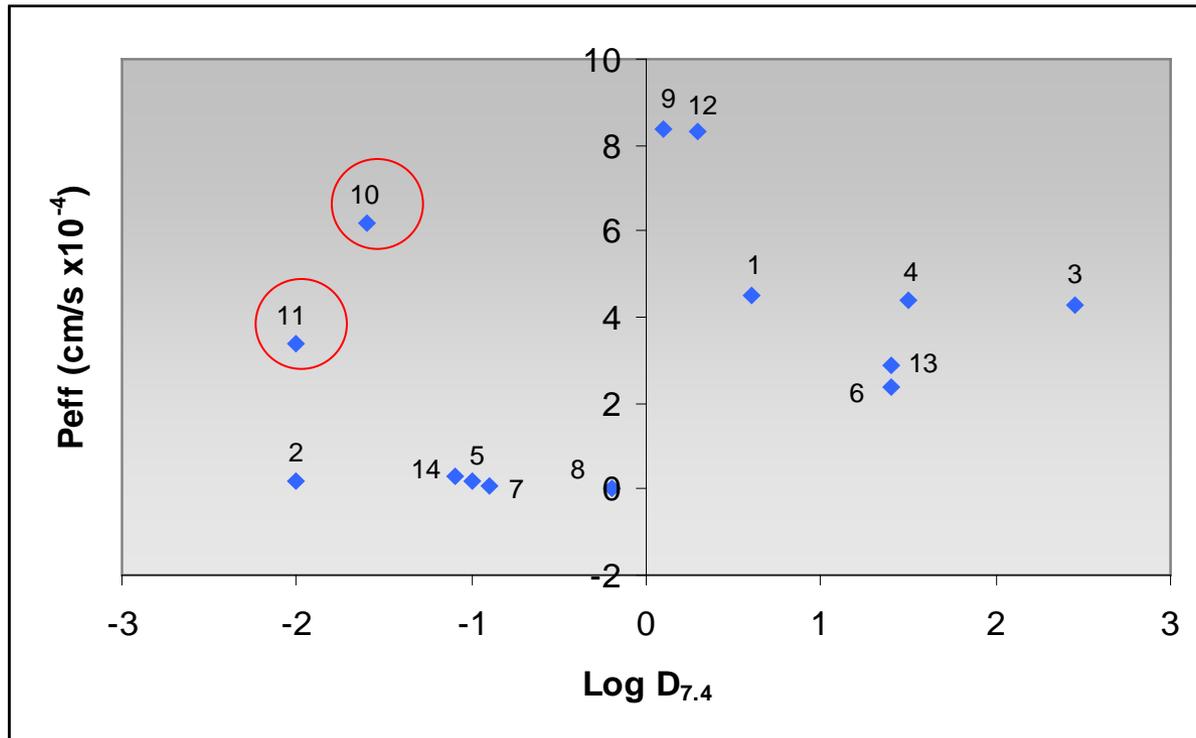
Teoría del pH de reparto

		pKa	% absorbido	
			pH 1	pH 8
Acidos	5-sulfosalicílico	<2	0	0
	5-nitrosalicílico	2,3	52	16
	Salicílico	3,0	61	13
	Tiopental	7,6	46	34
Bases	Anilina	4,6	6	56
	P-tolbutamida	5,3	0	47
	Quinina	8,4	0	18
	Dextrometorfano	9,2	0	18

Absorción gástrica a pH 1 y 8 en un modelo de intestino perfundido de rata donde se perfunde una solución del fármaco

Teoría del pH de reparto

Influencia del coeficiente de reparto en la permeabilidad



1	antipirina
2	atenolol
3	carbamecepina
4	desipramina
5	enalaprilol
6	fluvastatina
7	furosemida
8	hidroclorotiazida
9	ketoprofeno
10	L-leucina
11	L-dopa
12	naproxeno
13	propranolol
14	terbutalina

Correlación entre la permeabilidad y el coeficiente de reparto octanol/agua a pH 7.4

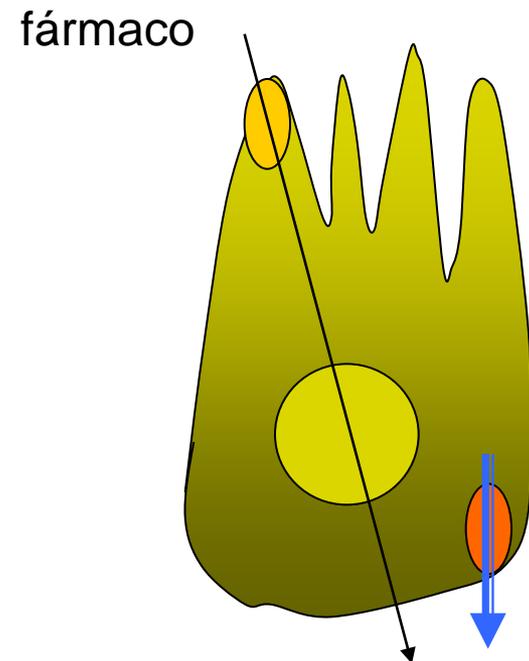
Adaptado de Winiwarter S, Bonham NM, Ax F, Hallberg A, Lennernäis H, Karlén A. *J Med Chem* 1998;41:4939-4949

Transporte mediado por transportadores

1. Unión a un transportador (proteína) localizado en la membrana apical o basolateral
2. Transportadores usados para el transporte de nutrientes. En el caso de fármacos: oligopéptidos y aminoácidos
3. Importante en intestino delgado, especialmente en el yeyuno

Ejemplos:

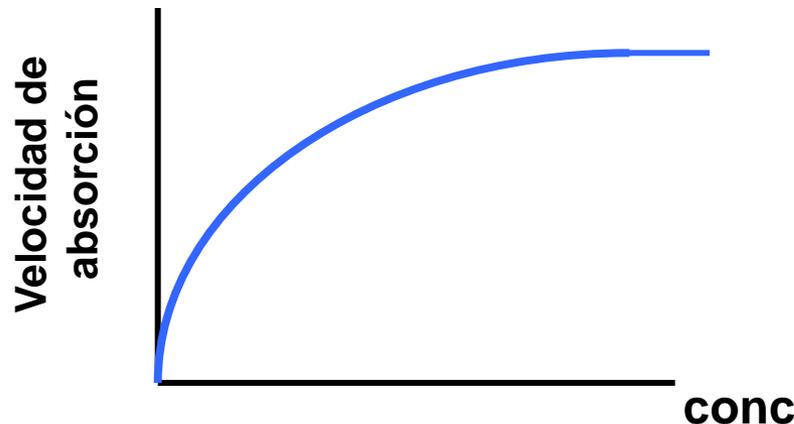
- Amoxicilina
- Cefalexina
- Enalapril
- Lisinopril
- L-dopa



Transporte mediado por transportadores

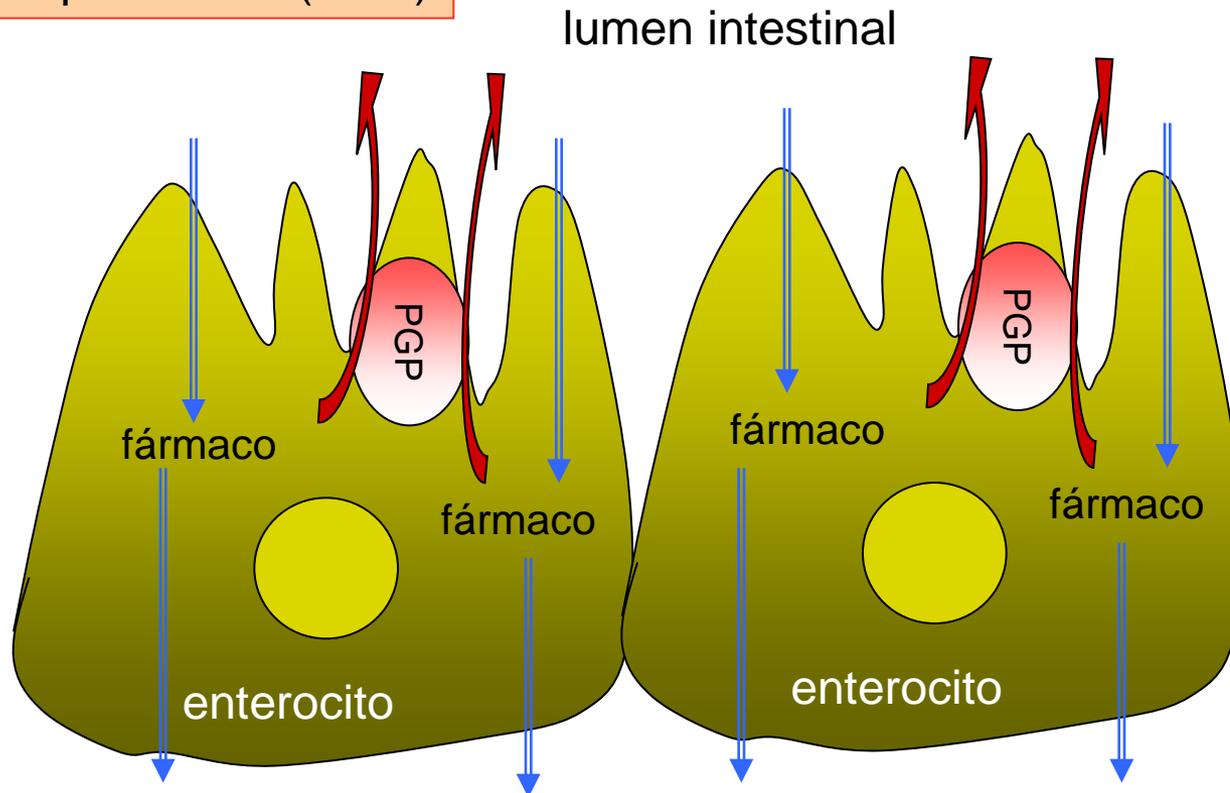
Características

1. Específico
2. Saturable
3. Puede haber inhibición competitiva
4. Consumo de energía (transporte activo)
5. Sin consumo de energía (difusión facilitada)



Transporte mediado por transportadores

Expulsión: glicoproteína P (PGP)

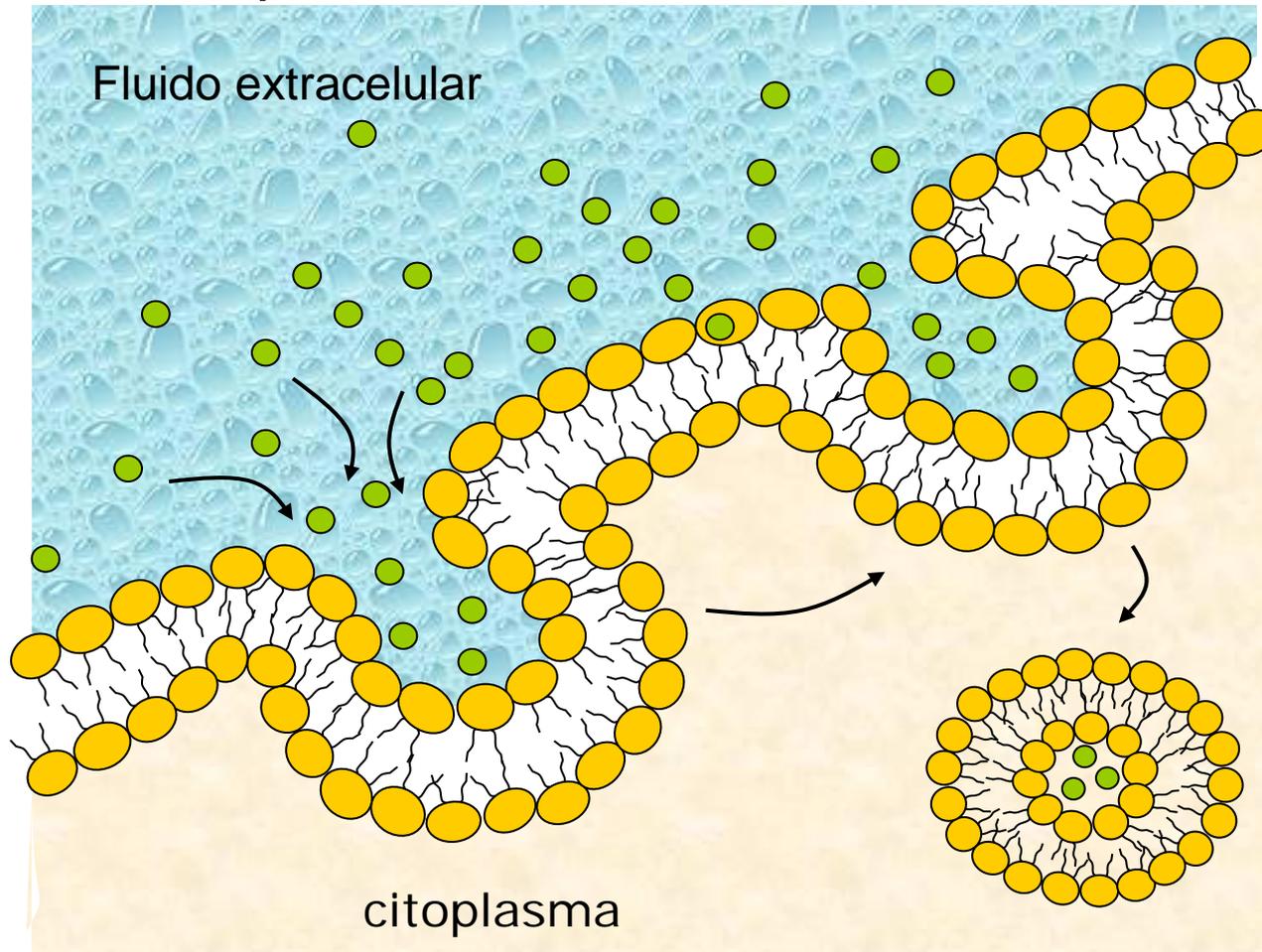


circulación
sanguínea

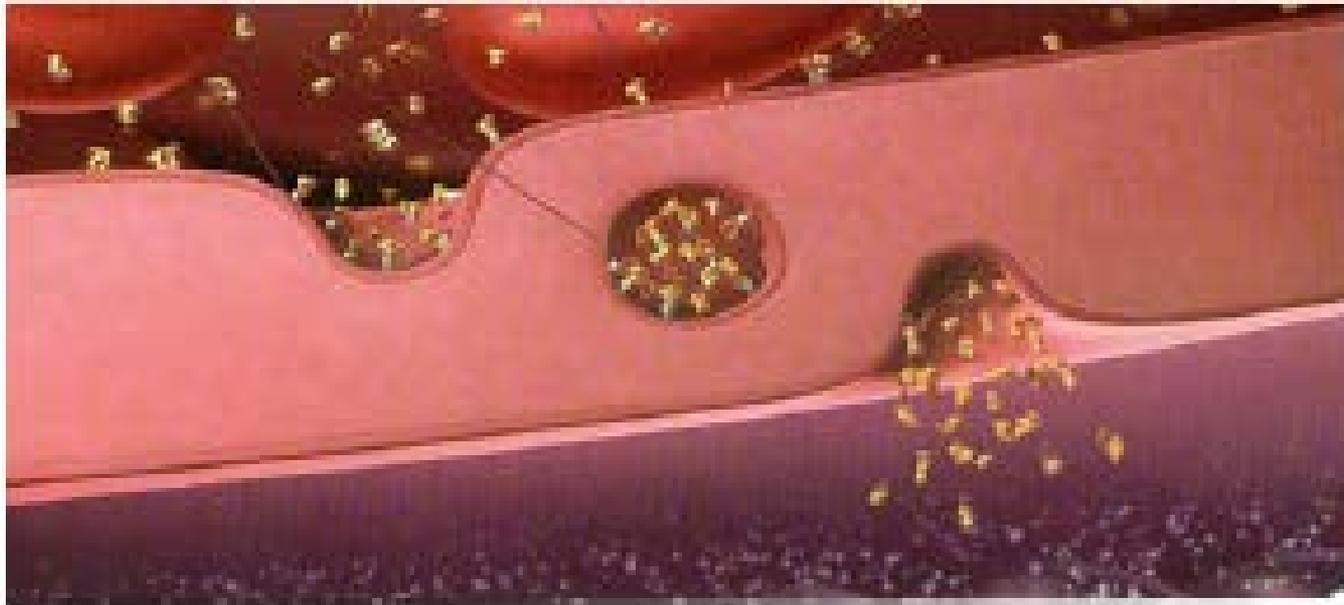
La glicoproteína P aumenta del estómago al colon
Importante la hidrofobicidad

Endocitosis

- Importante para micro/nano partículas
- Condicionada por el tamaño

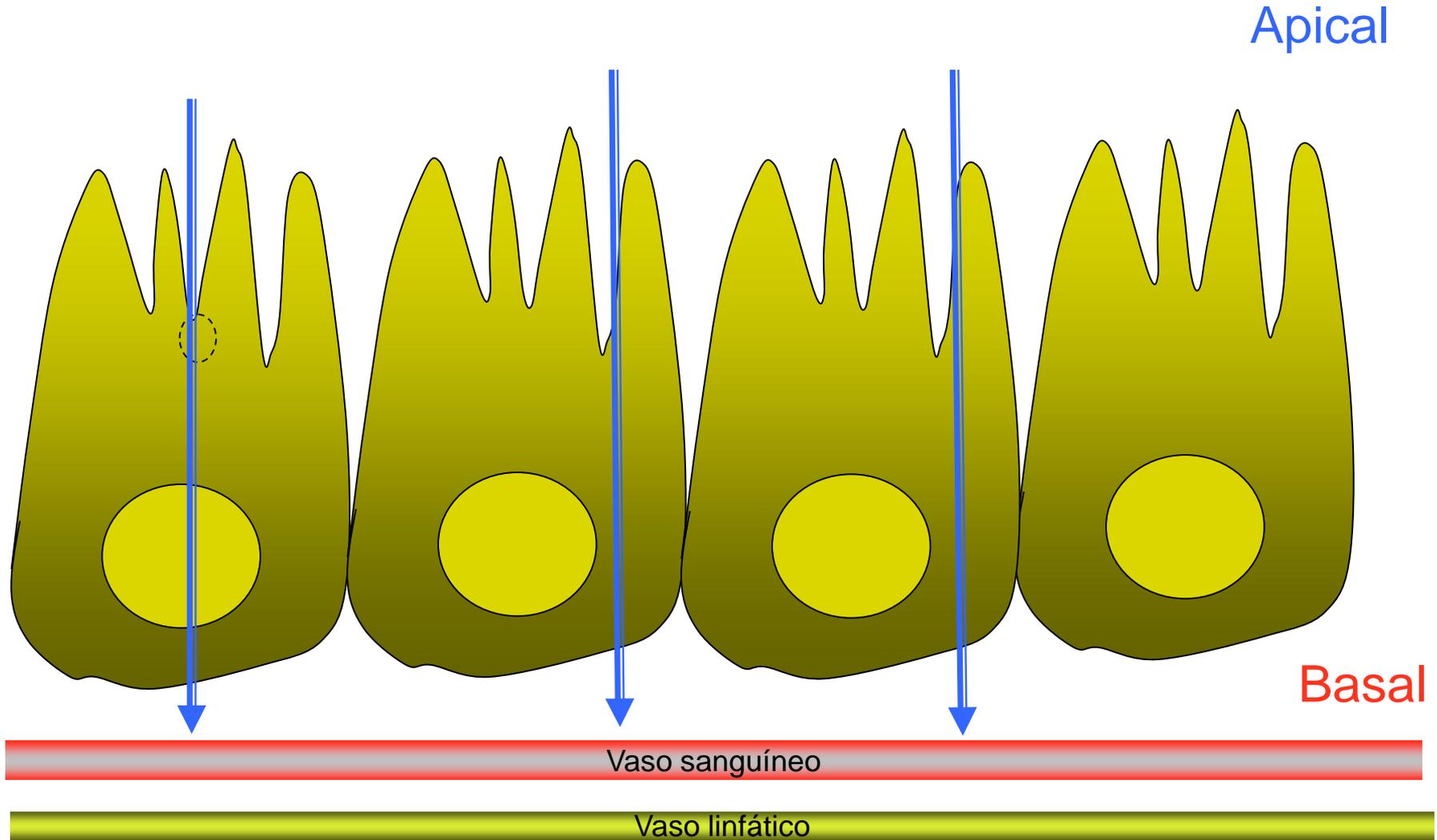


Endocytosis

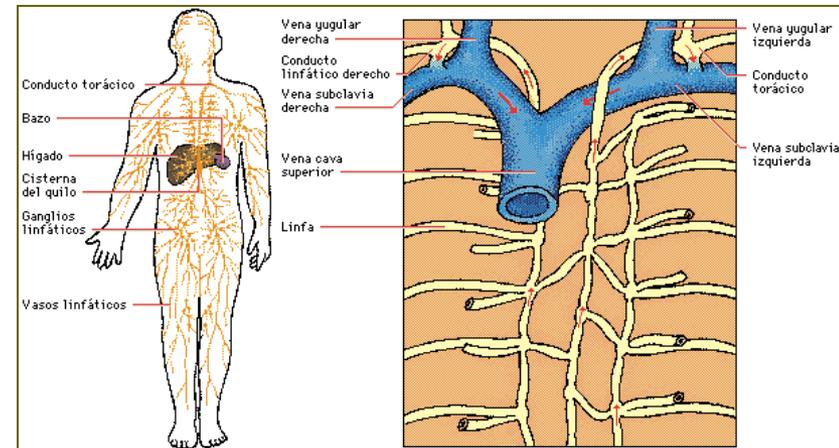
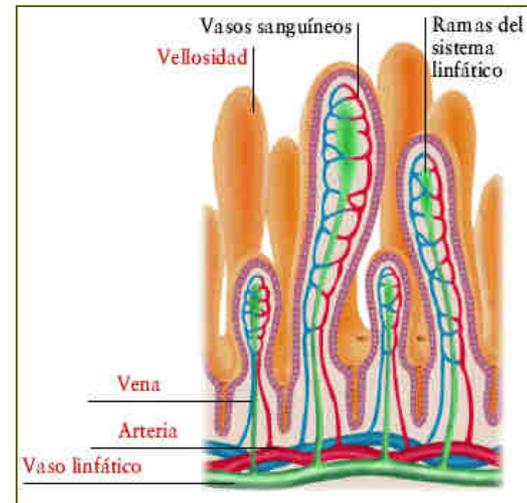
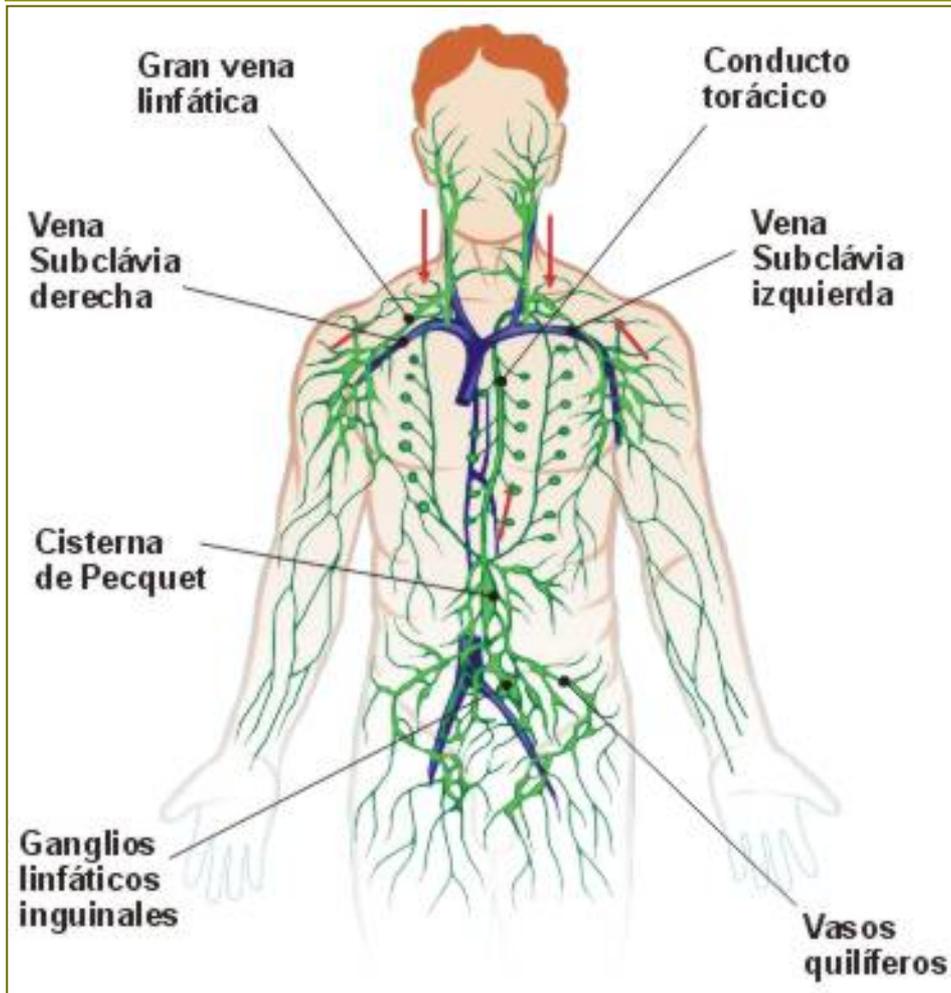


Kratz F, Elsadek B. J Control Release 2012;161:429–445

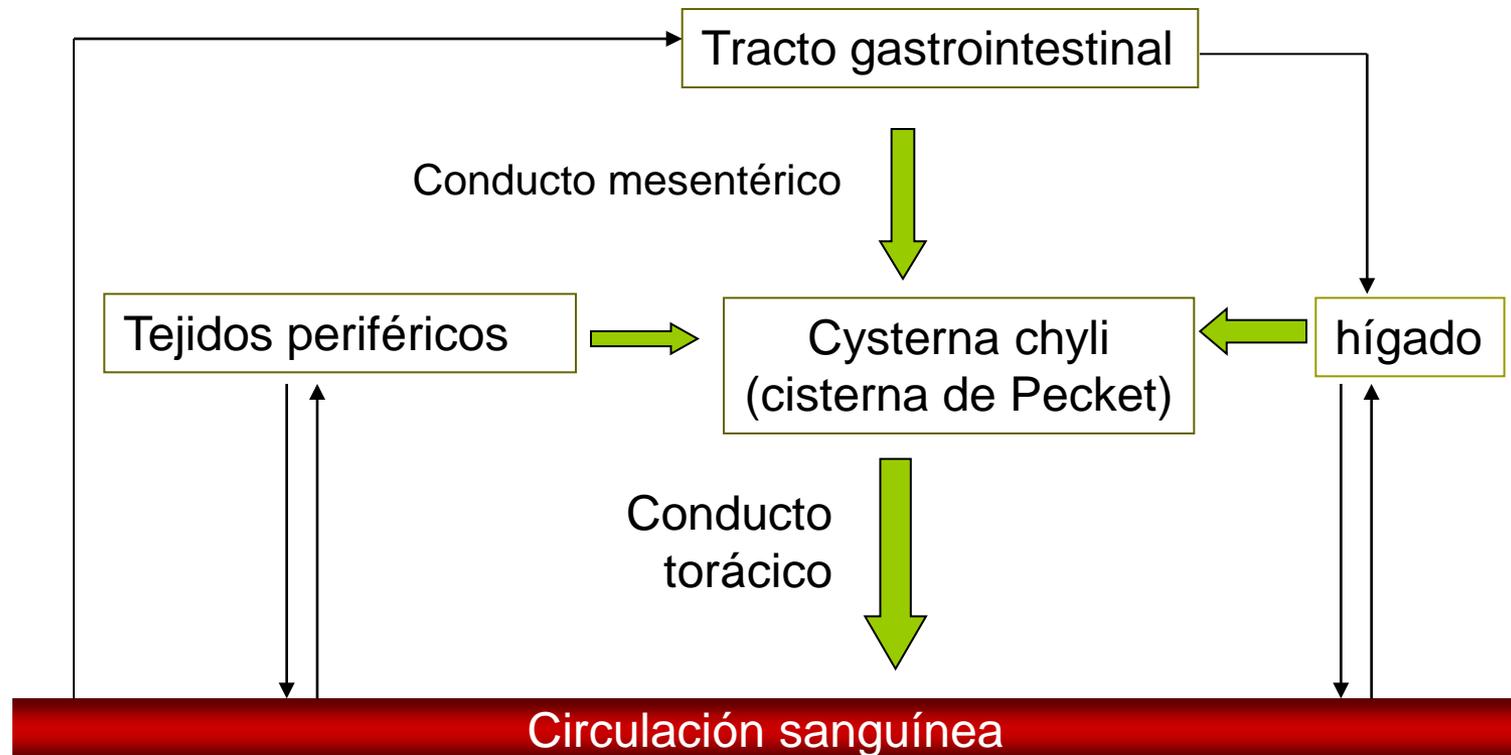
Transporte linfático



Transporte linfático



Transporte linfático



Transporte linfático

OBJETIVOS

- Tratamiento y prevención de cáncer y metástasis linfáticas con agentes anticancerosos
- Mejorar reacciones inmunológicas por modificación de la respuesta inmune
- Disminuir el efecto de primer paso hepático

TRANSPORTE DE MACROMOLECULAS

Tamaño (dextrans)

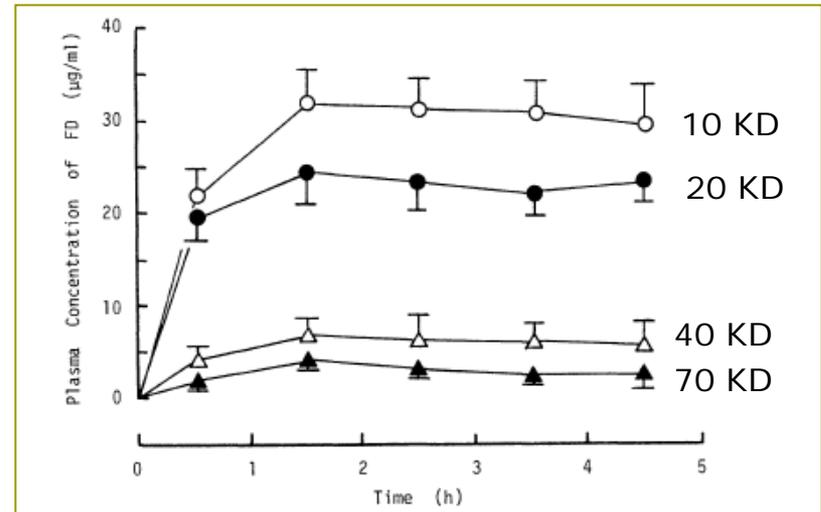
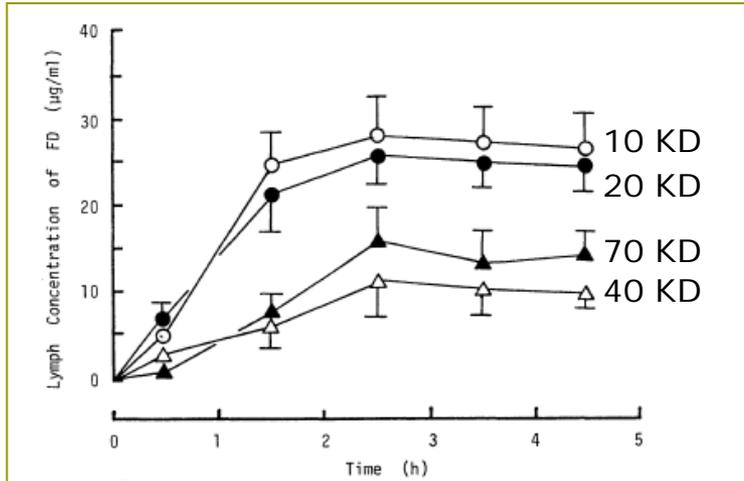
TRANSPORTE DE SUSTANCIAS LIPIDICAS

Adecuada solubilidad lipídica

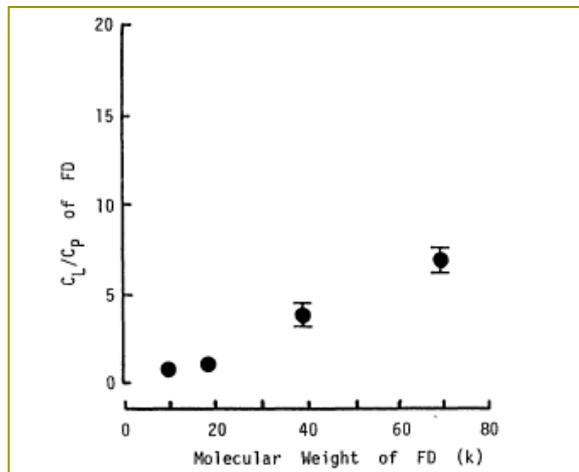
Efecto del vehículo sobre el transporte linfático:

- La co-administración de lípidos aumenta la absorción linfática
- Los ácidos grasos:
 - >12 átomos de carbono: transporte linfático
 - <12 átomos de carbono: transporte sangre portal

Transporte linfático: influencia del tamaño molecular



Concentración en sangre y en linfa de dextrans modificados con diferente peso molecular



Relación entre las concentraciones en linfa y en sangre de los diferentes dextrans

Adaptado de Yoshikawa H, Takada K, Muranashi S. Pharm Res 1992;9:1195-1198

Transporte linfático: influencia de la lipofilia

COMPUESTO	DOSIS	PERIODO DE RECOGIDA	% EN LINFA
$^2\text{H}_2\text{O}$	0,2 mL	20 min	0,8
PAS	40 mg	42 min	1,2
DDT	10 μmol /etanol	24 h	15,6
	100 nmol/aceite de girasol	12 h	61,6
CICLOSPORINA	7 mg/kg	6 h	1,9

Transporte linfático

OBJETIVOS

- Tratamiento y prevención de cáncer y metástasis linfáticas con agentes anticancerosos
- Mejorar reacciones inmunológicas por modificación de la respuesta inmune
- Disminuir el efecto de primer paso hepático

TRANSPORTE DE MACROMOLECULAS

Tamaño (dextranos)

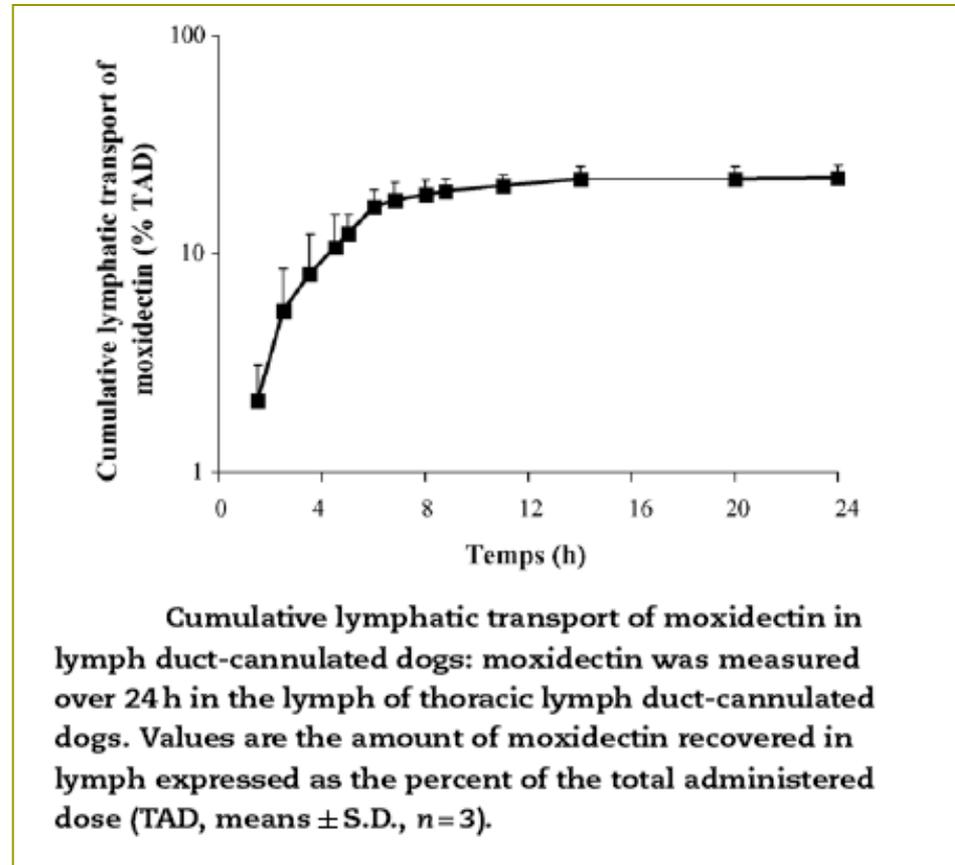
TRANSPORTE DE SUSTANCIAS LIPIDICAS

Adecuada solubilidad lipídica

Efecto del vehículo sobre el transporte linfático:

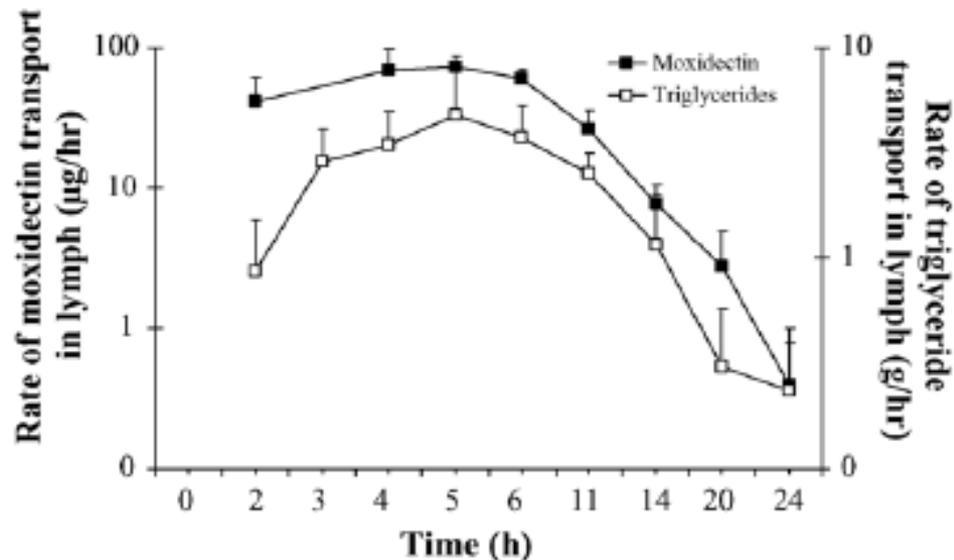
- La co-administración de lípidos aumenta la absorción linfática
- Los ácidos grasos:
 - >12 átomos de carbono: transporte linfático
 - <12 átomos de carbono: transporte sangre portal

Transporte linfático



Lespinea A, Chanoitb G, Bousquet-Melouc A, Lallemandc F, Bassissia FM, Alvineria M, Toutainc PL. Eur J Pharm Sci 2006;27:37–43

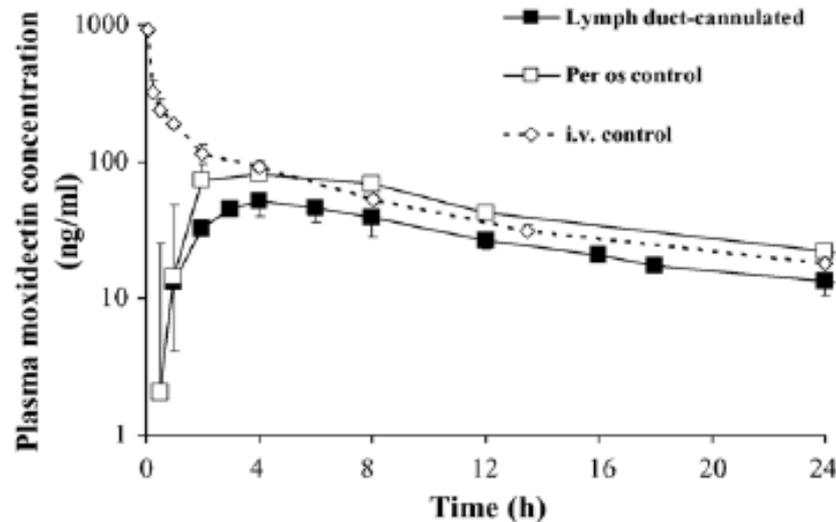
Transporte linfático



Rate of lymphatic transport of moxidectin (■) and triglycerides (□) in lymph duct-cannulated dogs: moxidectin and triglyceride were measured in lymph of lymph duct-cannulated dogs over 24 h after treatment. Values are means \pm S.D., $n = 3$.

Lespinea A, Chanoitb G, Bousquet-Melouc A, Lallemandc F, Bassissia FM, Alvineria M, Toutainc PL. Eur J Pharm Sci 2006;27:37-43

Transporte linfático



Moxidectin plasma concentration–time profile in lymph duct-cannulated and control dogs: moxidectin was measured in the plasma of thoracic lymph duct-cannulated dogs (■, n = 3) and of control non-operated dogs (□, n = 5) after oral administration of corn oil (38 g) and moxidectin (0.2 mg/kg) or in control dogs after i.v. injection of moxidectin (0.2 mg/kg, (◇) n = 5). Values are means ± S.D.

Lespinea A, Chanoitb G, Bousquet-Melouc A, Lallemandc F, Bassissia FM, Alvineria M, Toutainc PL. Eur J Pharm Sci 2006;27:37–43

Transporte linfático

OBJETIVOS

- Tratamiento y prevención de cáncer y metástasis linfáticas con agentes anticancerosos
- Mejorar reacciones inmunológicas por modificación de la respuesta inmune
- Disminuir el efecto de primer paso hepático

TRANSPORTE DE MACROMOLECULAS

Tamaño (dextrans)

TRANSPORTE DE SUSTANCIAS LIPIDICAS

Adecuada solubilidad lipídica

Efecto del vehículo sobre el transporte linfático:

- La co-administración de lípidos aumenta la absorción linfática
- Los ácidos grasos:
 - >12 átomos de carbono: transporte linfático
 - <12 átomos de carbono: transporte sangre portal

Transporte linfático: influencia del vehículo

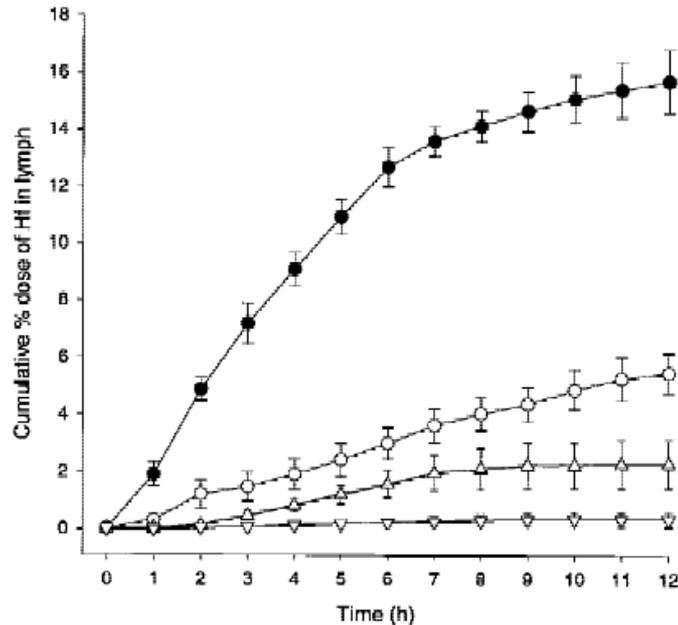


Figure 1. Cumulative lymphatic transport of halofantrine (mean % dose \pm SE; $n = 4$) after oral administration in long-chain, C₁₈ (●); medium-chain, C₈₋₁₀ (○); and short-chain, C₄ (△) triglyceride lipid-based formulations, and a lipid-free (▽) formulation.

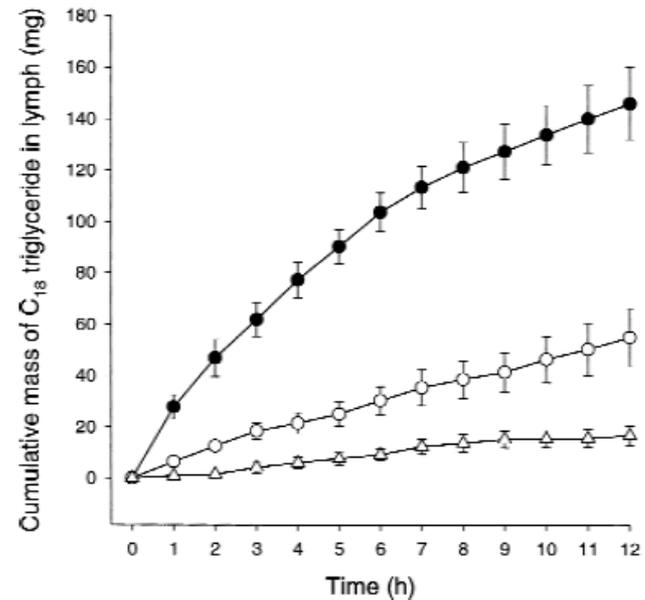


Figure 2. Cumulative total mass of C₁₈ triglyceride (mean \pm SE; $n = 4$) in rat lymph after oral administration of halofantrine in long-chain, C₁₈ (●); medium-chain, C₈₋₁₀ (○); and short-chain, C₄ (△) triglyceride lipid-based formulations.

Caliph SM, Charman WN, Porter CJH. *J Pharm Sci* 2000;89:1073-1084

Transporte linfático: influencia del vehículo

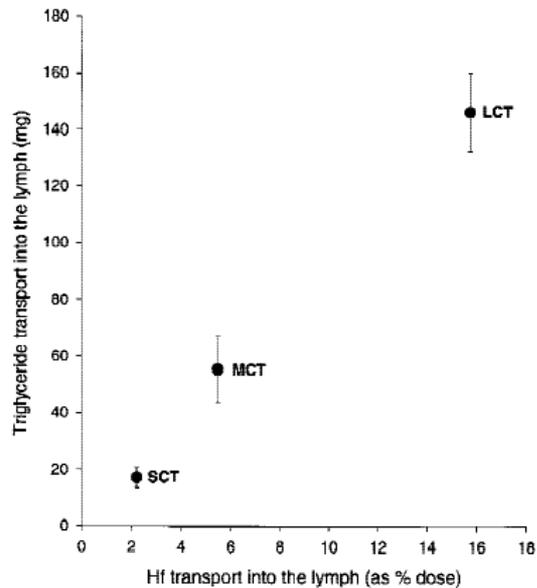
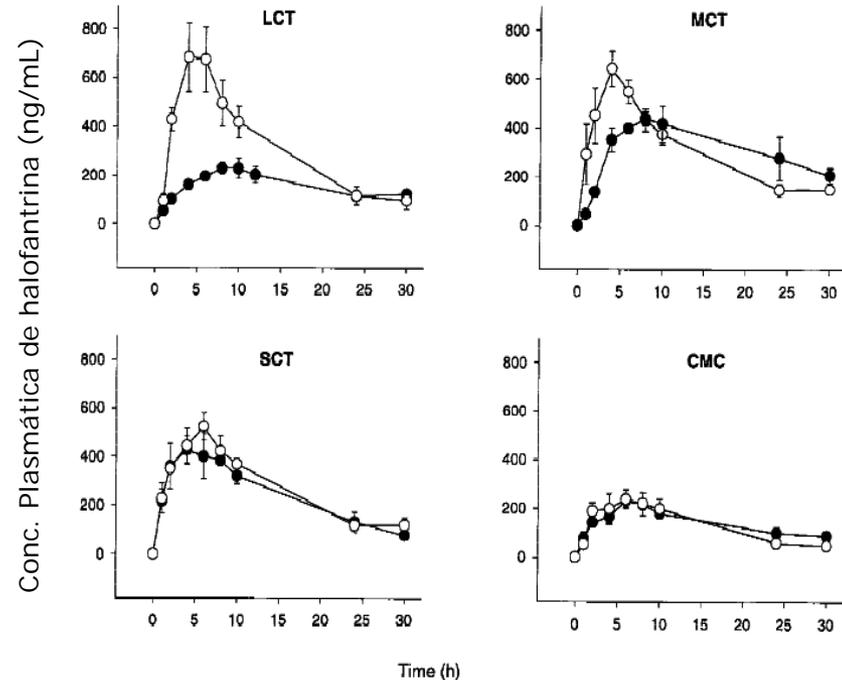


Figure 3. Correlation between cumulative total mass of C_{18} triglyceride lipid in the lymph (mean \pm SE; $n = 4$) and halofantrine lymphatic transport (mean % dose \pm SE; $n = 4$), after oral administration in long-chain (C_{18}), medium-chain (C_{8-10}), and short-chain (C_4) triglyceride lipid-based formulations ($R^2 > 0.99$).

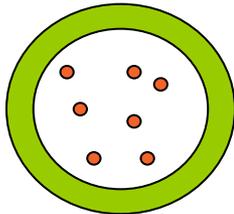


Concentración plasmática de halofantrina en ratas con (●) y sin (○) canulación del conducto linfático, tras la administración oral de 2,5 mg de halofantrina en diferentes vehículos: LCT: ácidos grasos de cadena larga, MCT: ácidos grasos de cadena media, SCT: ácidos grasos de cadena corta y CMC: carboximetil celulosa.

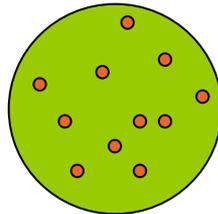
Captación de micro/nano partículas

Tipos de micro/nano partículas

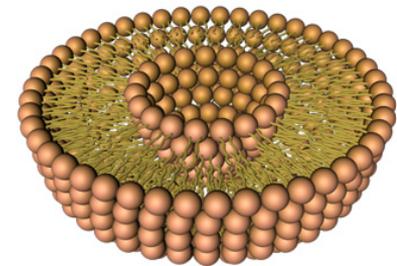
1. Micro/nano cápsulas (sistemas reservorio)
2. Micro/nano esferas (sistemas matriciales)
3. Liposomas



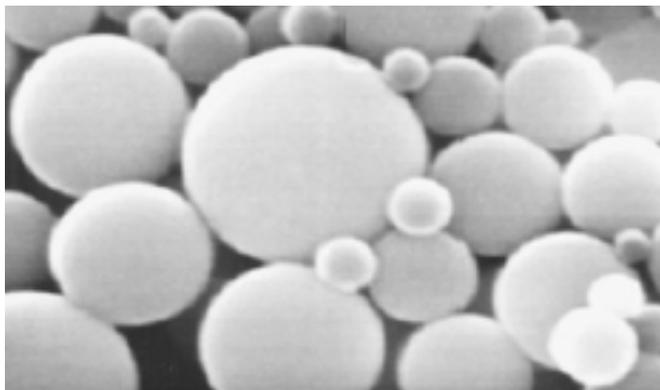
Micro/nano cápsula



Micro/nano esfera



liposoma



http://www.wikillerato.org/Imagen:Membrana_liposoma.jpg.html

Igartua M y cols. Eur J Pharm Biopharm 2008;69:519-526

Captación de micro/nano partículas

Ventajas

1. Enmascaramiento del sabor (paracetamol)
2. Reducción irritación gástrica e intestinal (aspirina)
3. Protección del principio activo
4. Liberación controlada (aspirina, nitroglicerina, progesterona)
5. Incrementar la biodisponibilidad de fármacos poco solubles
6. Nuevas formas de liberación para productos biotecnológicos (proteínas, ADN, etc)

Captación de micro/nano partículas

- Formulaciones en forma de nanopartículas utilizadas en clínica:
 - Rapamune[®] (sirolimus, rapamycin)
 - Emend[®] (aprepitant)
 - Tricor[®] (fenofibrato)
 - Megace[®] (acetato de megesterol)

Captación de micro/nano partículas

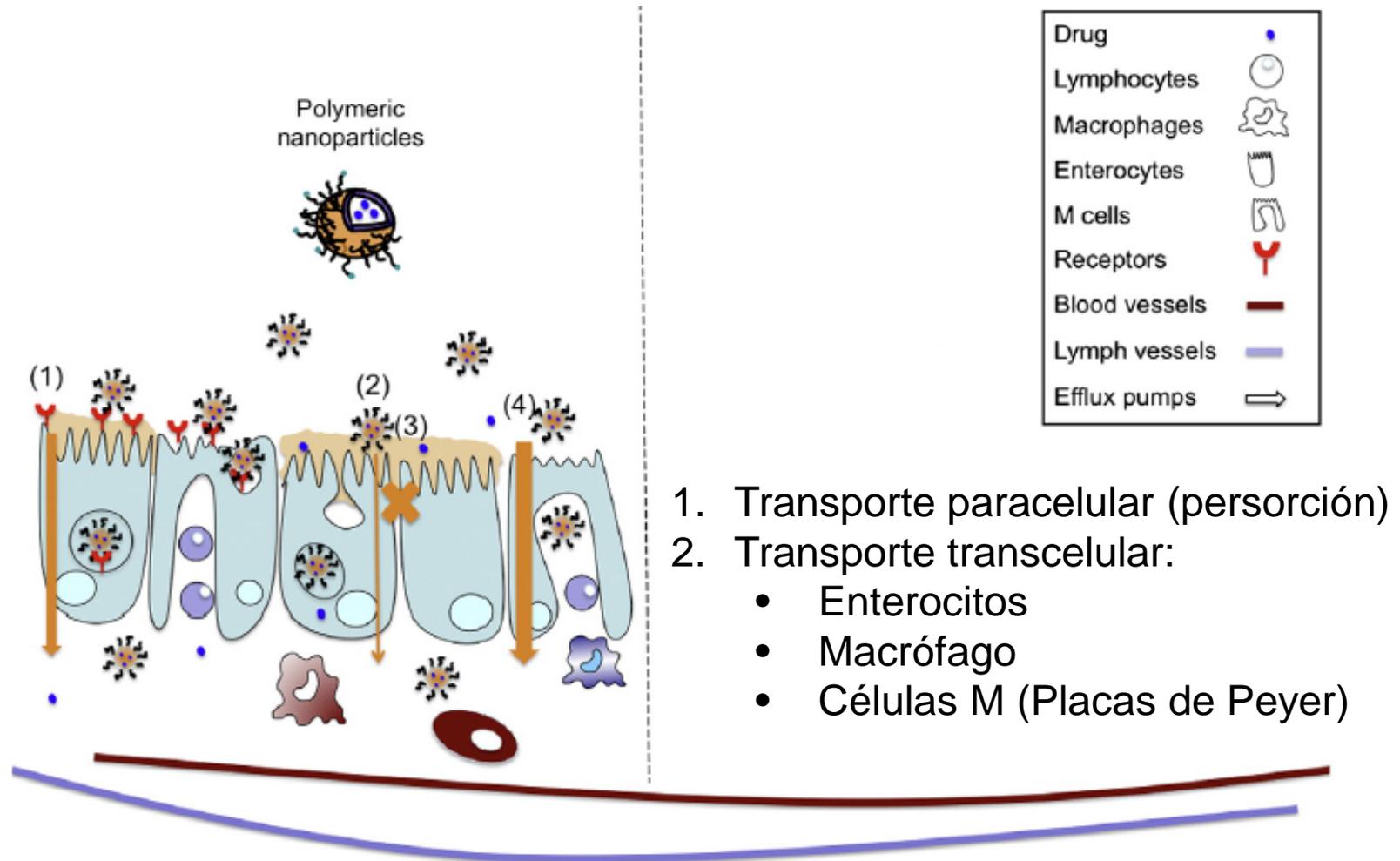
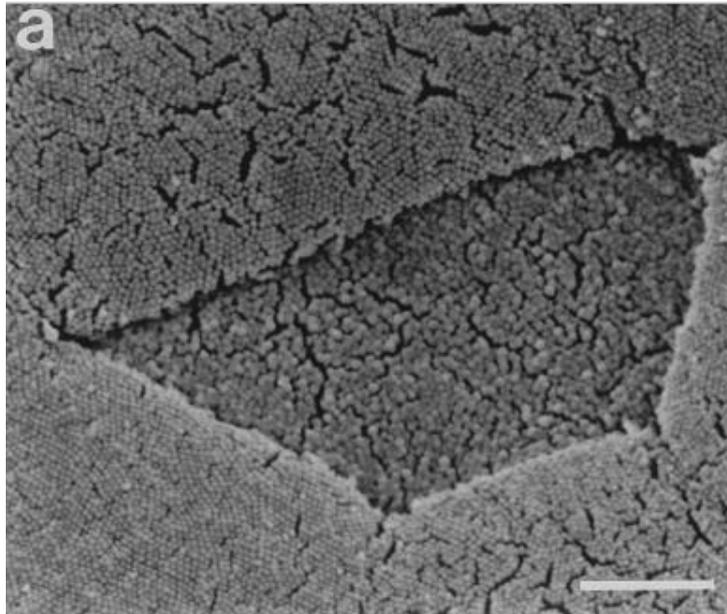


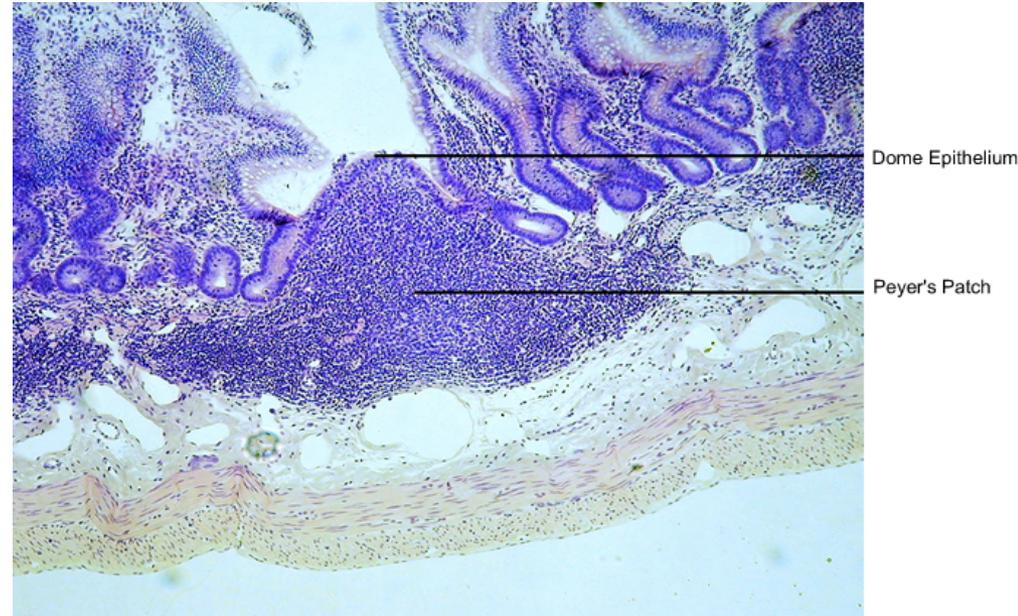
Fig. 4. Schematic representation of the fate of polymeric nanoparticles and micelles for oral drug delivery. Different pathways for transport of nanocarriers or drug through enterocytes or M cells are represented by orange (for nanoparticles) arrows. (1) receptor mediated endocytosis (2) non specific transcellular transport (3) paracellular transport (4) M cell mediated transport. Size of arrows represents contributions of each kind of transport.

Captación de micro/nano partículas



Placa de Peyer en el epitelio intestinal de ratón.

Clark MA, Hirst BH, Jepson MA. Infect Immun 1998; 66:1237–1243



Corte histológico de la mucosa de intestino delgado humano en el que se observa una placa de Peyer

Publicada en Wikispaces con licencia Creative Commons Attribution/Share-Alike License 3.0 License. <http://biologia-animal.wikispaces.com/El+sistema+linf%C3%A1tico>.

Captación de micro/nano partículas

FACTORES QUE AFECTAN A LA CAPTACION DE PARTICULAS

1. Tamaño
2. Hidrofobicidad
3. Carga
4. Especie animal y lugar de administración

Captación de micro/nano partículas

Mecanismos de captación de micropartículas

Mecanismo	Tamaño	Destino
Enterocitos	<220 nm	Sistema reticuloendotelial (SER)
Macrófagos	1 μm	Nódulos linfáticos mesentéricos
Placas de Peyer	20 nm-10 μm	Nódulos linfáticos mesentéricos y SER

Captación de micro/nano partículas

FACTORES QUE AFECTAN A LA CAPTACION DE PARTICULAS

1. Tamaño
2. Hidrofobicidad
3. Carga
4. Especie animal y lugar de administración

Captación de micro/nano partículas

Micropartículas de PLGA con un antígeno frente a la malaria. Respuesta inmune tras la administración nasal a ratones

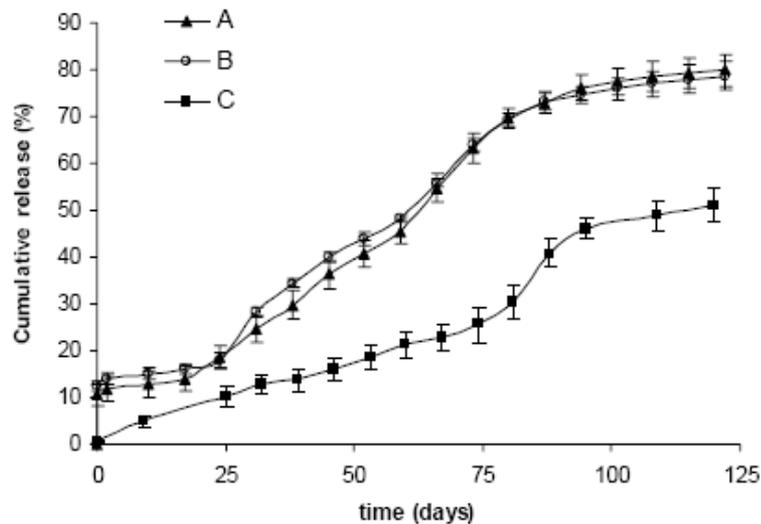


Fig. 1. Cumulative in vitro release profile of the formulations A, B and C (characterized in Table 2). Values are represented as mean (\pm standard deviation, S.D.) for three batches of each formulation.

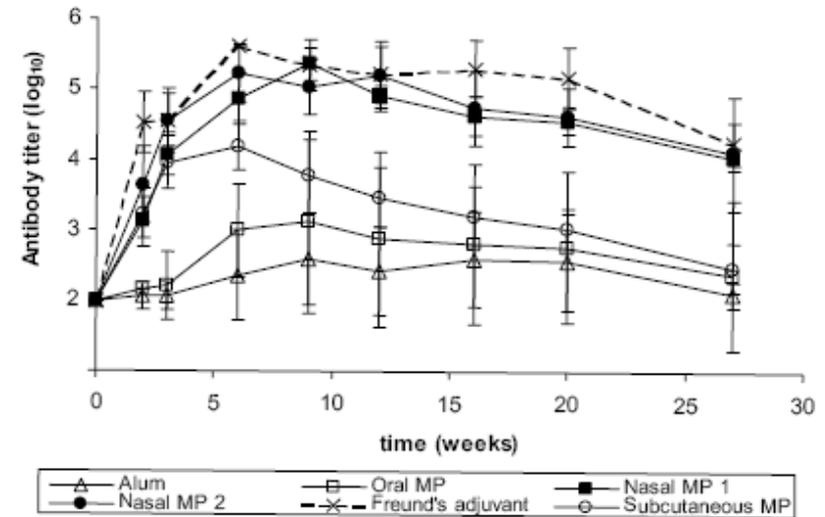


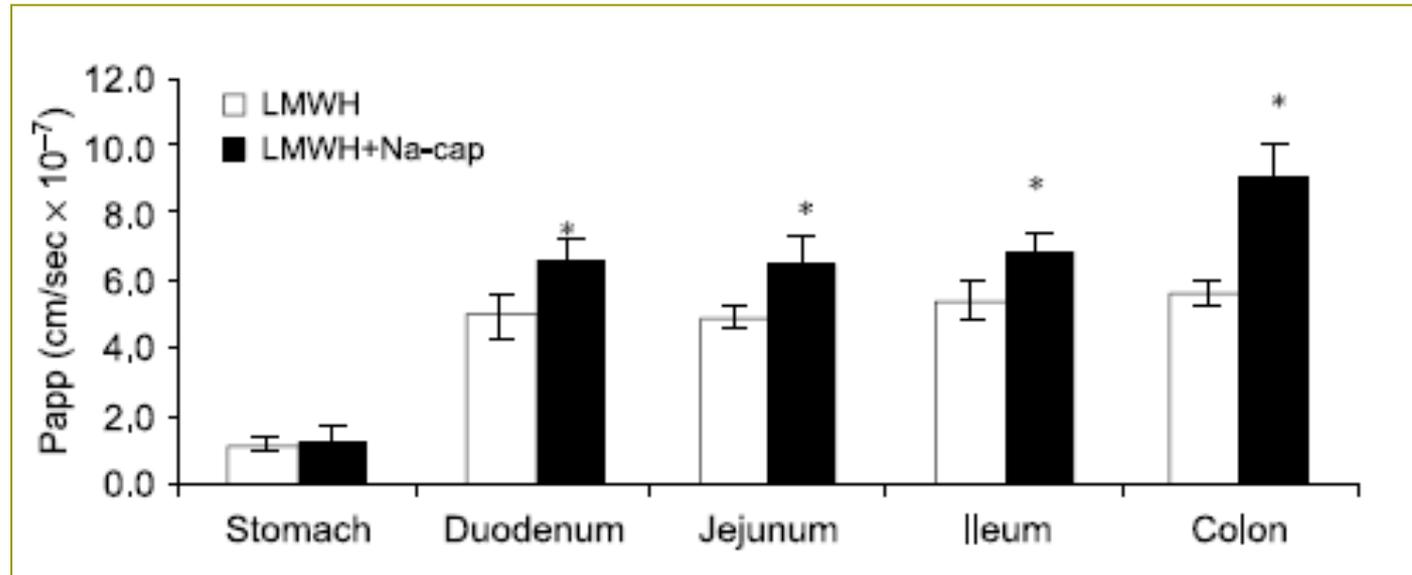
Fig. 4. Complete IgG profiles (mean \pm S.D.), from 2 up to 27 weeks, obtained for mice groups in Experiment 3 (vaccination protocols and legends in Table 1).

Carcaboso A, Hernández RM, Igartua M, Rosas JE, Patarroyo ME, Pedraz JL. *Vaccine* 2004; 22:1423–1432

Promotores de la absorción

Eficacia	Seguridad	Ejemplos
Fuerte y rápida	Buena	Ácidos grasos: ac. cáprico, ac. oleico, ac. araquidónico
Moderada y rápida	Buena	Sales biliares
Fuerte o moderada	Daño celular	Tensoactivos Agentes quelantes (AEDT, ac. cítrico)
Moderada	Relativamente seguros, pero posibles efectos sistémicos	DMSO, etanol
Quitosan	Buena	
Ciclodextrinas	Buena	

Promotores de la absorción



Efecto del caprato sódico (Na-cap) sobre la permeabilidad de ardeparina, una heparina de bajo peso molecular (LMWH)

Motlekar NA, Srivenugopal KS, Wachtel MS, Youan B. J Drug Target 2005;13:573-583

Promotores de la absorción

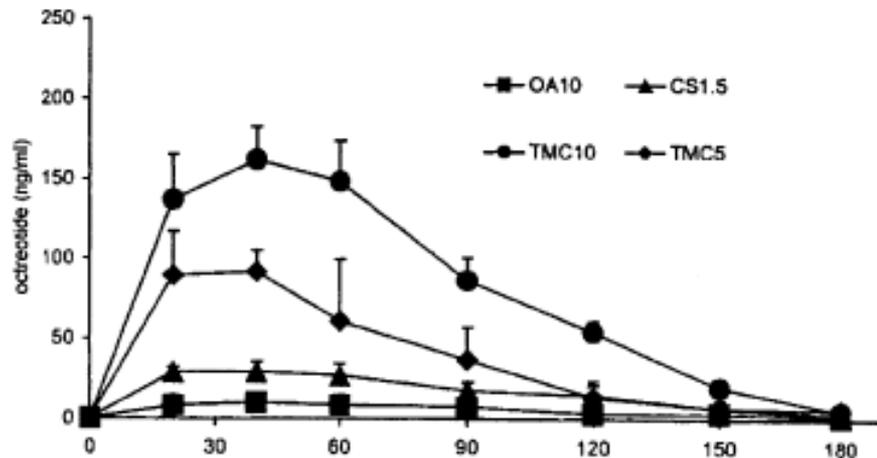


Fig. 5. Plasma octreotide concentration (mean \pm SE) versus time curves after intrajejunal administration in pigs (10 mg/20 ml/pig) with the polymers chitosan HCl [CS15: 1.5% (w/v); pH 5.5; $n = 6$] and TMC [TMC10: 10% (w/v); pH 7.4; $n = 6$ and TMC: 5% (w/v); pH 7.4; $n = 3$] or without any polymer [OA10: octreotide in 0.9% NaCl; pH 7.4; $n = 5$] (adapted from Ref. [34]).

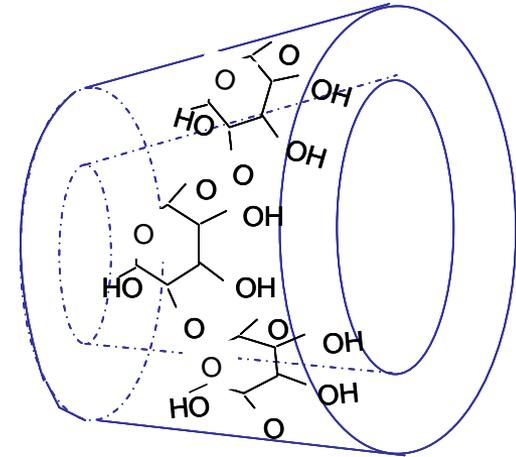
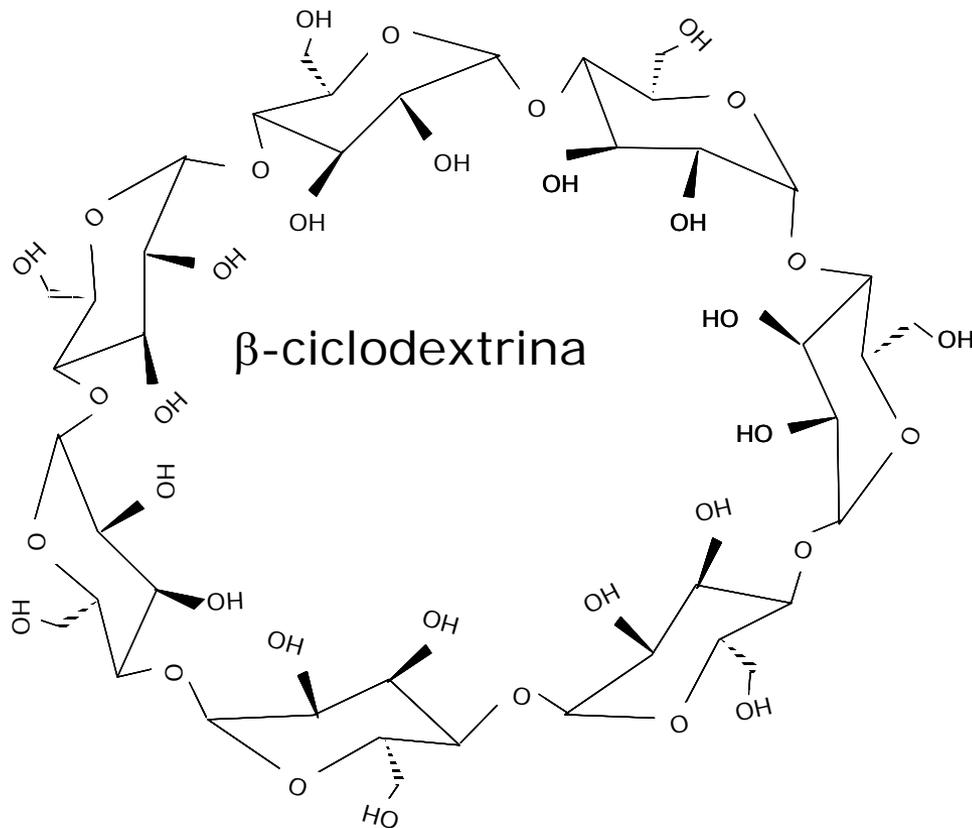
CS: quitosano
TMC: trimetil quitosano

Efecto mejorador de la absorción de octreotide de varios quitosanos administrados en cerdos

van der Merwe SM, Verhoef JC, Verheijden JHM, Kotzé AF, Junjinger HE y cols. Eur J Pharm Biopharm 2004; 58:225–235

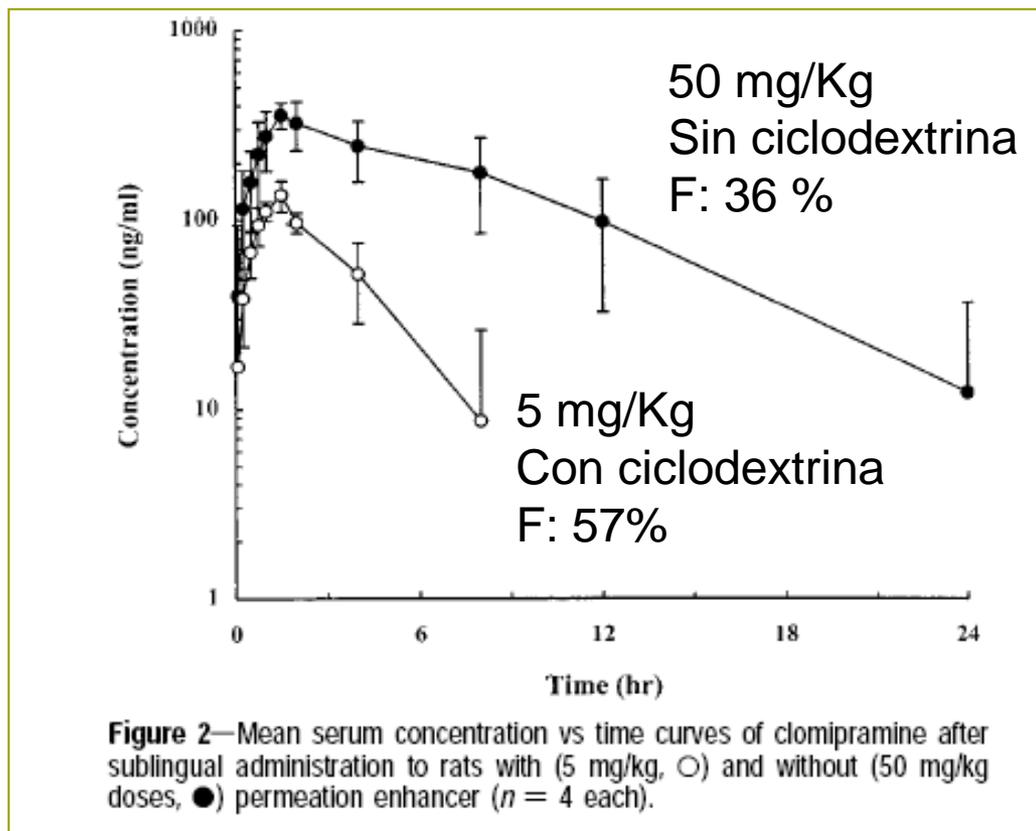
Promotores de la absorción

Ciclodextrinas



Ciclodextrina	nº glucosas
α	5
β	6
γ	7

Promotores de la absorción



Efecto de 2-hidroxi-propil- β -ciclodextrina sobre la absorción de clomipramina

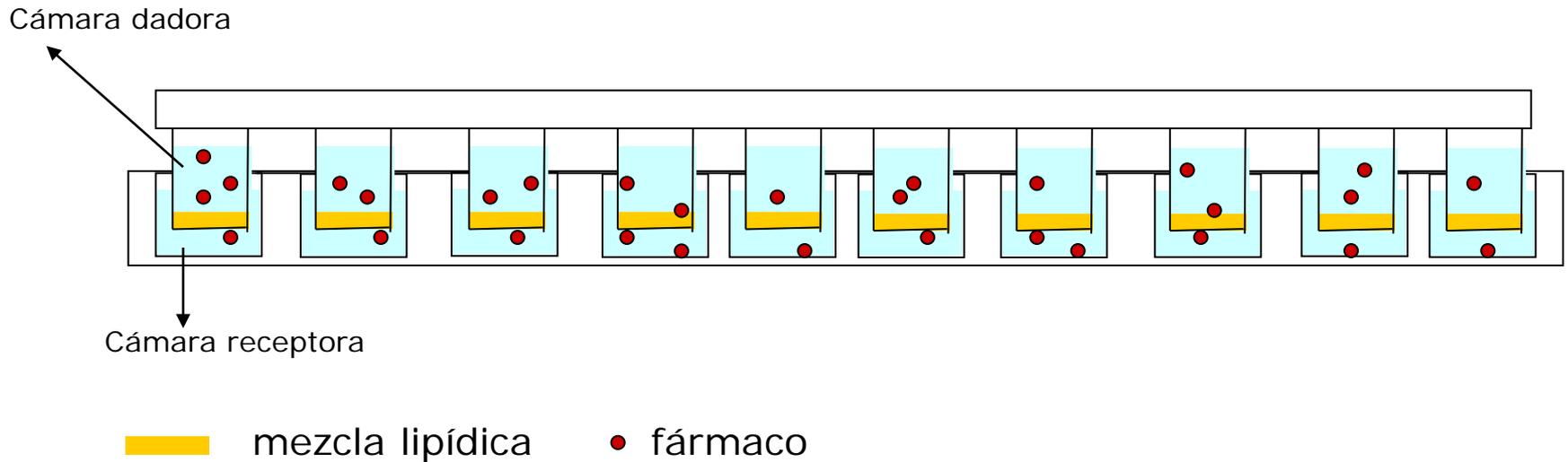
Yoo SD, Yoon BM, Lee HS, Lee KC. *J Pharm Sci* 1999; 88:1119-1121

Métodos de estudio de la absorción

1. In vitro
2. In vivo
3. In silico

In vitro

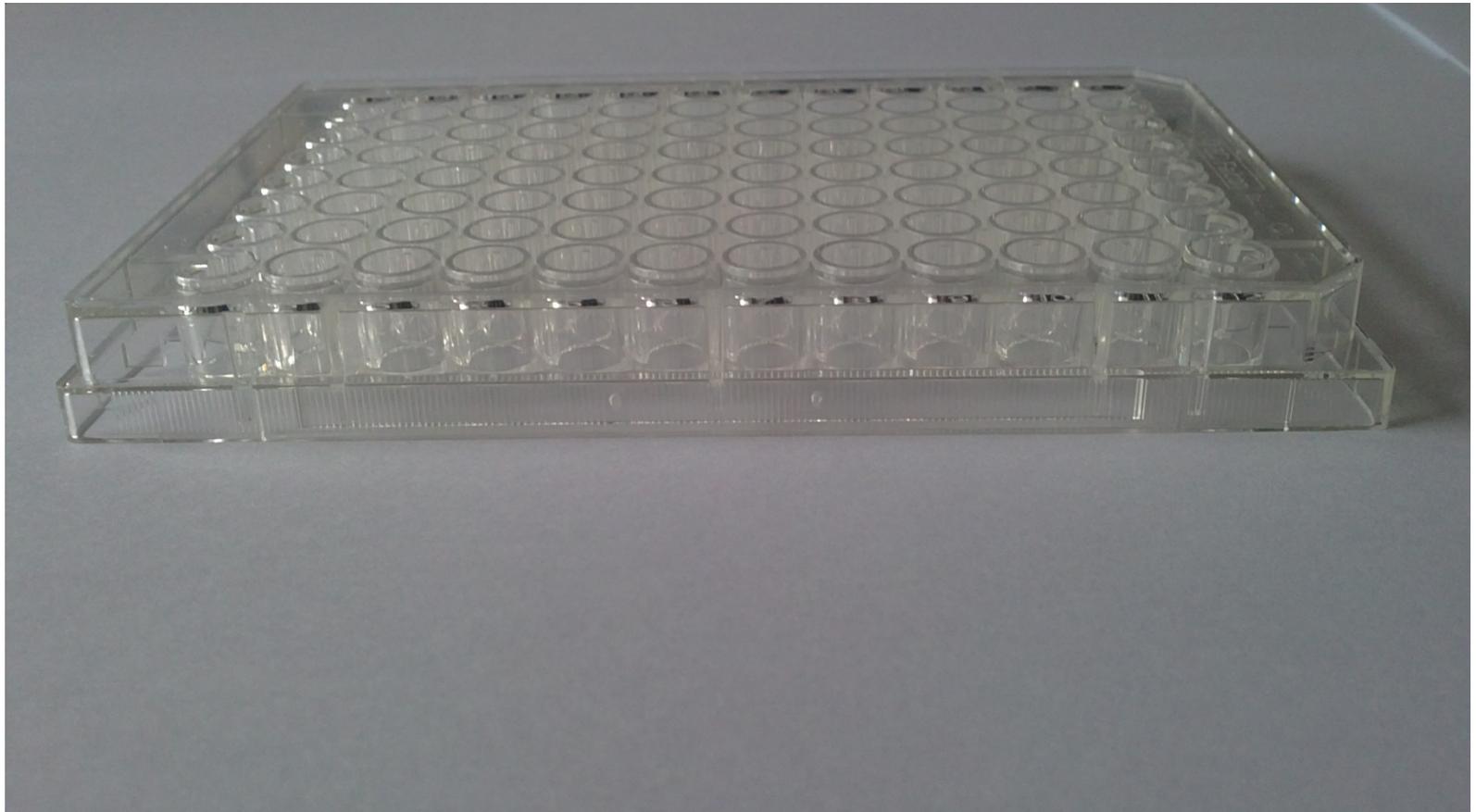
1. PAMPA: parallel artificial membrane permeability



Esquema de las placas utilizadas en los estudios de permeabilidad. En la parte superior, cámara dadora; en la parte inferior, cámara receptora. En cada uno de los 96 pocillos, se coloca un agitador (se muestra el agitador en diferentes posiciones)

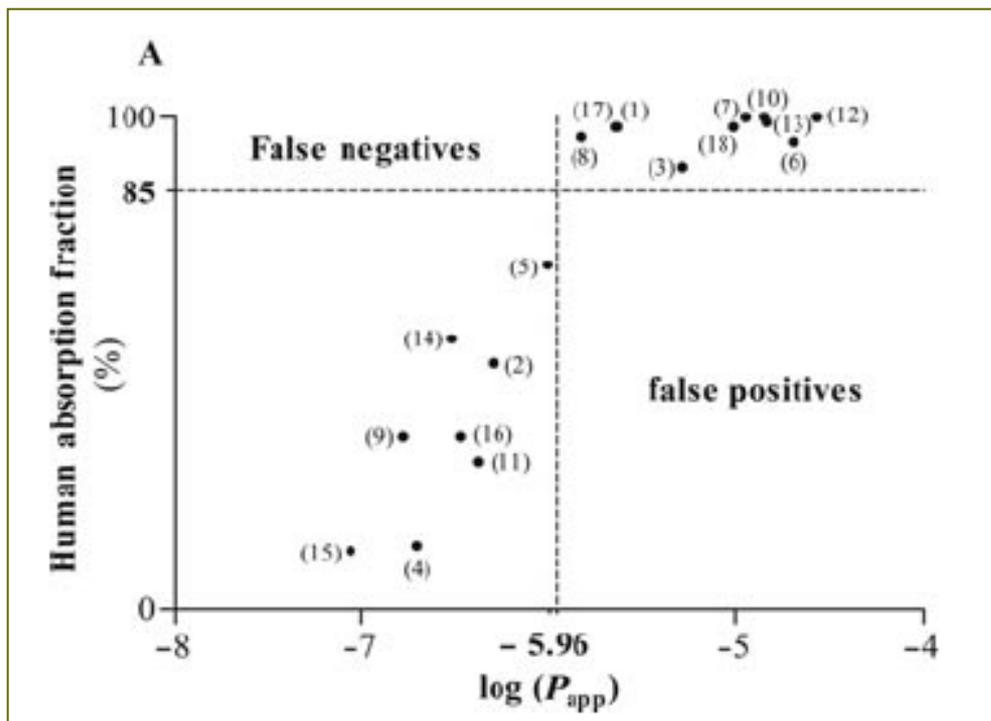
In vitro

1. PAMPA: parallel artificial membrane permeability



In vitro

1. PAMPA: parallel artificial membrane permeability

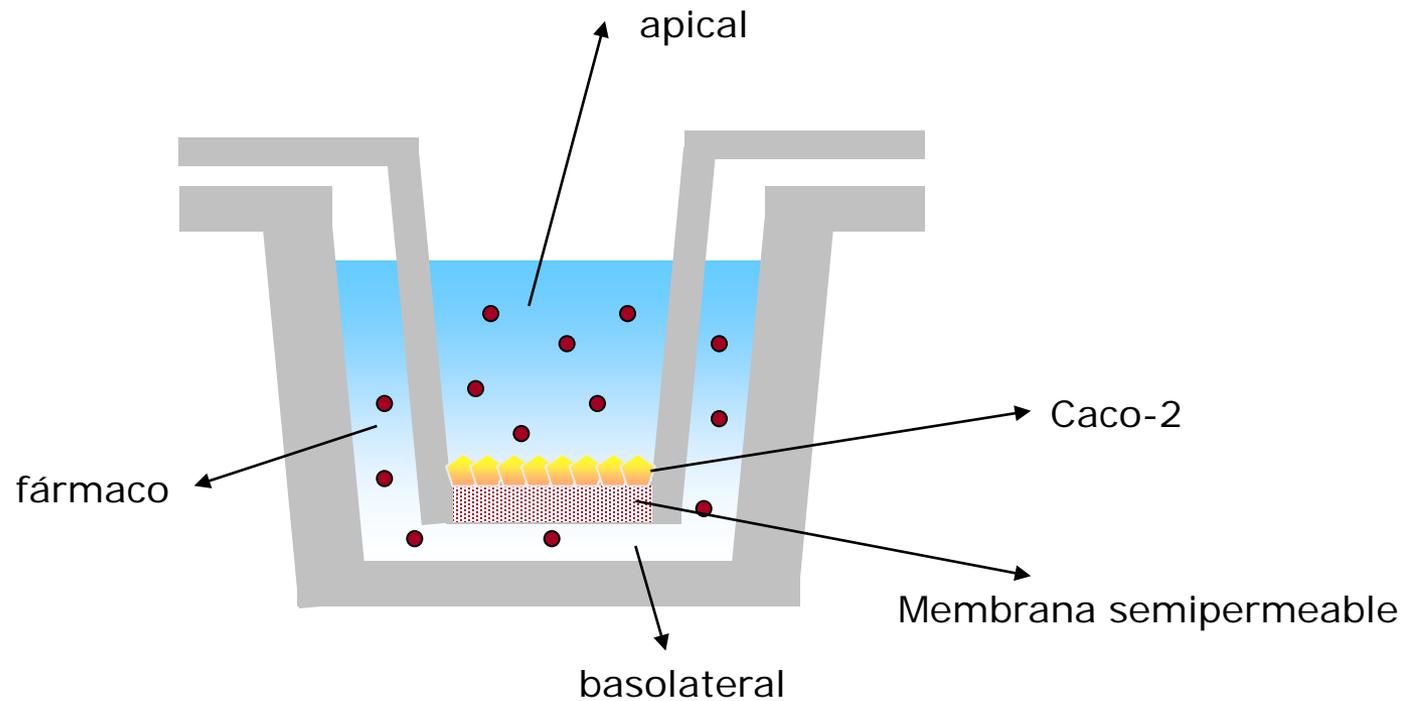


1. A. acetil salicílico
2. Atenolol
3. Cloranfenicol
4. Clorotiazida
5. Hidroclorotiazida
6. Ibuprofeno
7. Ketoprofeno
8. Metoprolol
9. Nadolol
10. Naproxeno
11. Norfloxacino
12. Pirxicam
13. Propranolol
14. Ranitidina
15. Sulfasalazina
16. Sulpiride
17. Teofilina
18. verapamilo

Correlación entre la absorción intestinal en humanos y la permeabilidad obtenida mediante PAMPA

In vitro

2. Cultivos celulares (caco-2)



In vitro

2. Cultivos celulares (caco-2)

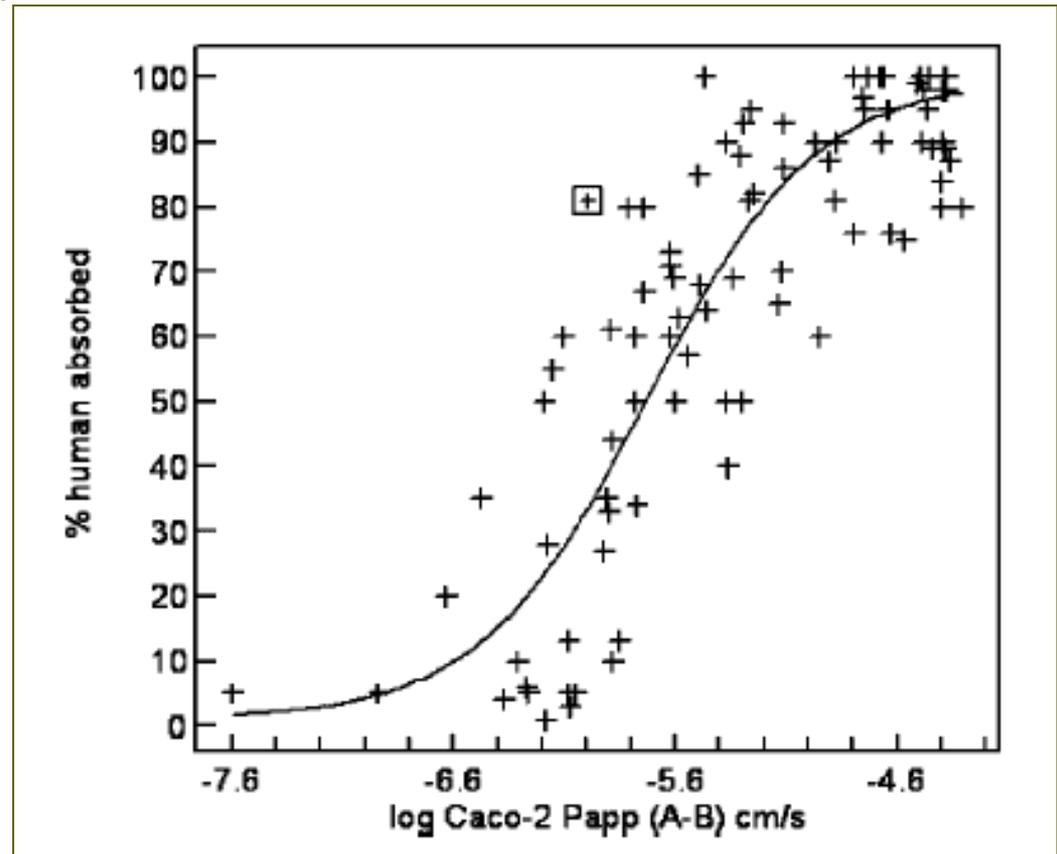


Placa de 12 pocillos para hacer estudios de permeabilidad con Caco-2

In vitro

2. Cultivos celulares (caco-2)

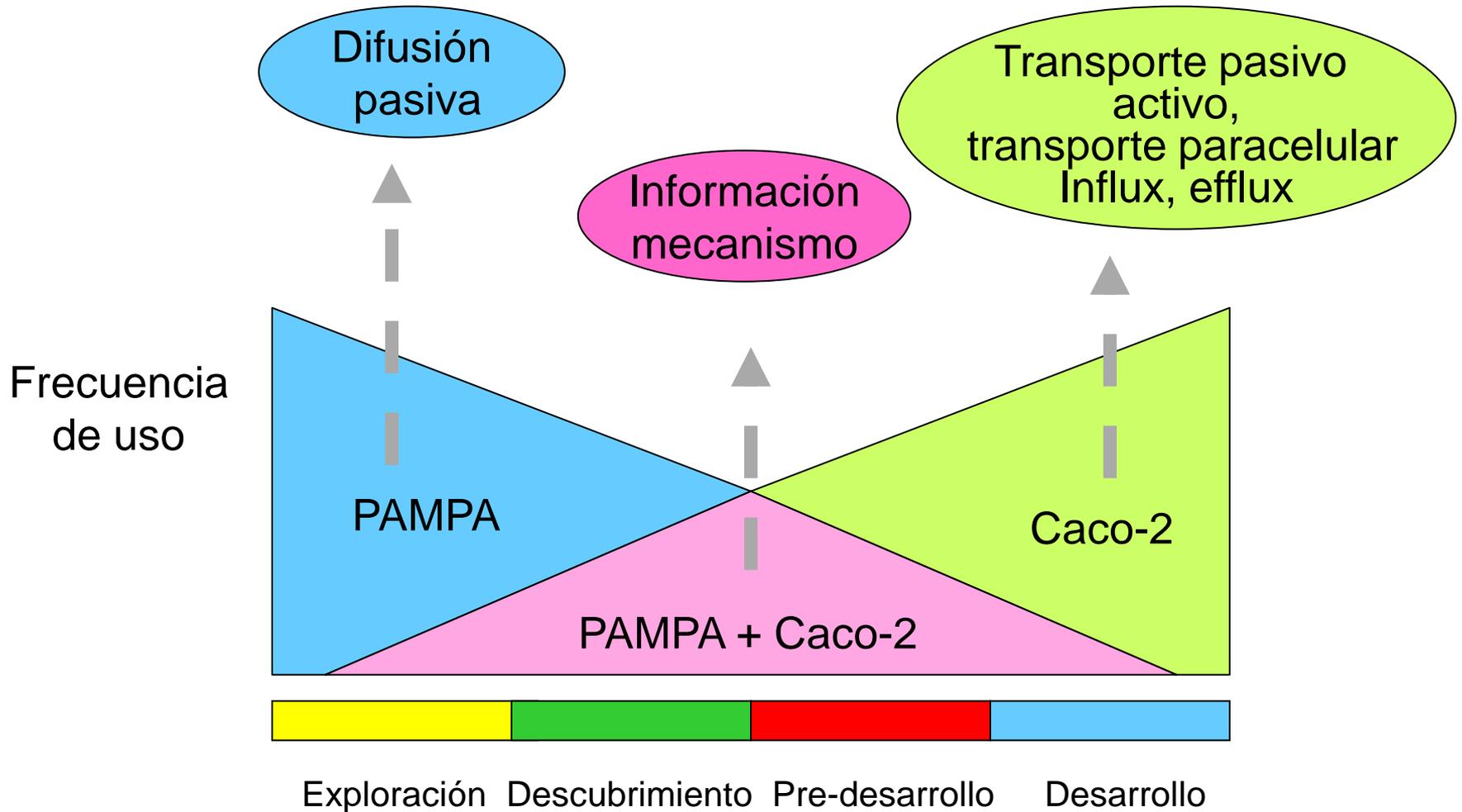
Relación entre la fracción de dosis absorbida (FA) en humanos de una serie de compuestos administrados por vía oral y la permeabilidad obtenida con cultivos celulares de Caco-2



In vitro

- Otras líneas celulares:
 - MDCK (riñón de perro)
 - 2/4/A1 (células intestinales normales, procedentes de intestino de rata fetal)
 - HT29 (carcinoma de colon humano)

In vitro



Animales de experimentación

1. In vitro:

1. Anillos intestinales
2. Sacos invertidos

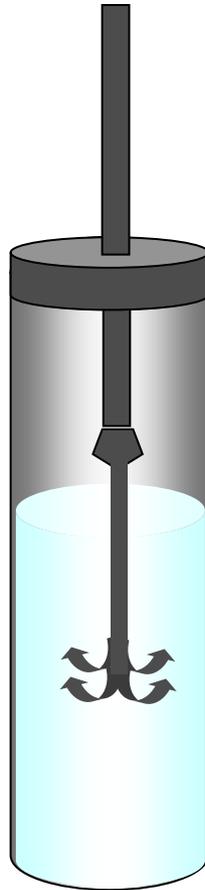
2. In vivo:

1. Sustancias marcadas: rayos γ , ^{14}C , ^3H

3. In situ:

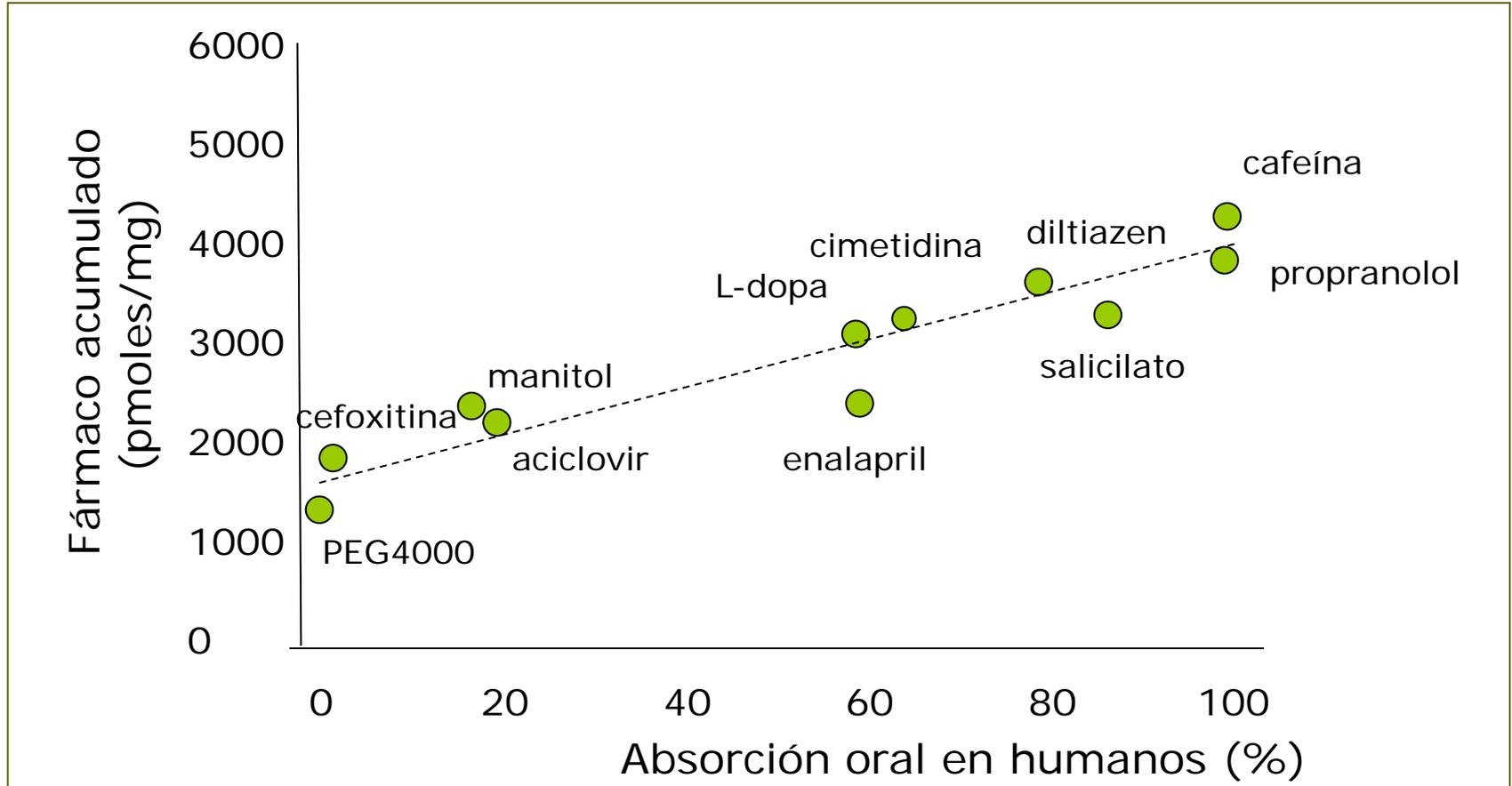
1. Perfusión:

In vitro: animales de experimentación



Dispositivo utilizado en los estudios de absorción con **anillos intestinales**

In vitro: animales de experimentación

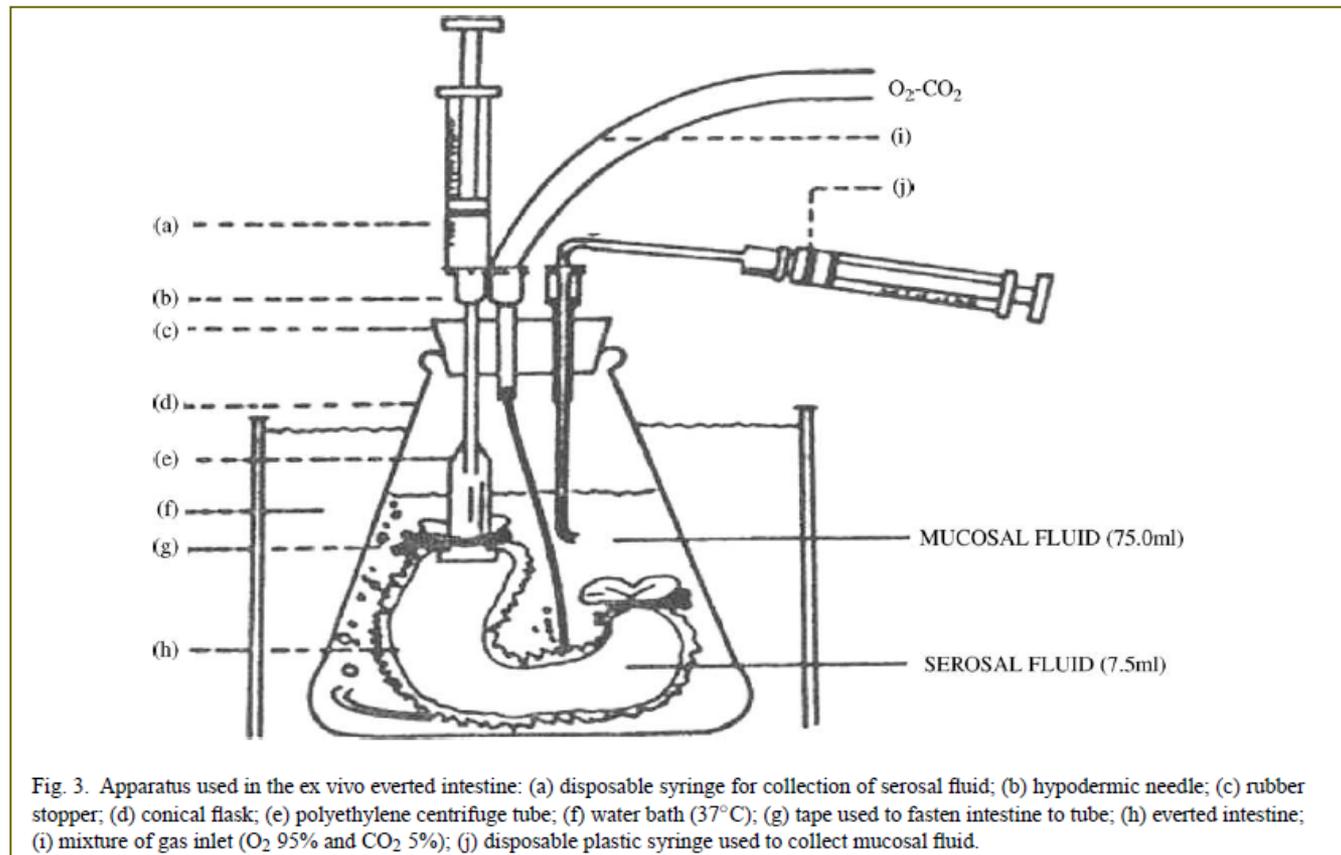


Correlación entre la biodisponibilidad en humanos y la captación utilizando **anillos intestinales**

Adaptado de Leppert PS, Fix JA. J Pharm Sci 1994;83:976-981

In vitro: animales de experimentación

Sacos intestinales invertidos



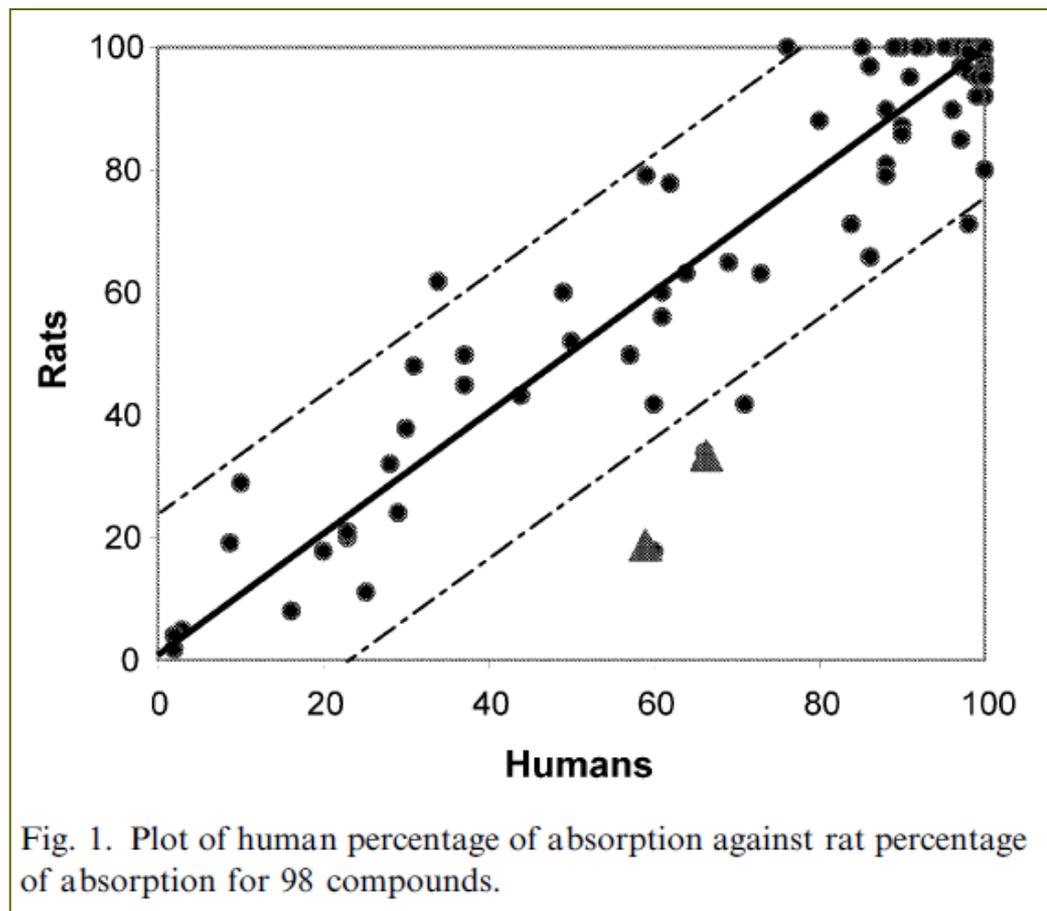
In vitro: animales de experimentación

Especie	Nº total de estudios*	Porcentaje
Todas	6334	100
Humanos	4411	69.6
Rata	862	13.6
Ratón	478	7.5
Perro	215	3.4
Conejo	199	3.1
Cobaya	38	0.6
Hámster	23	0.4
Primates no humanos	21	0.3

Número de estudios realizados con diferentes especies animales.

*: la suma de los estudios en cada una de las especies es superior al de todas las especies debido a que en algunos estudios, se utilizan varias especies.

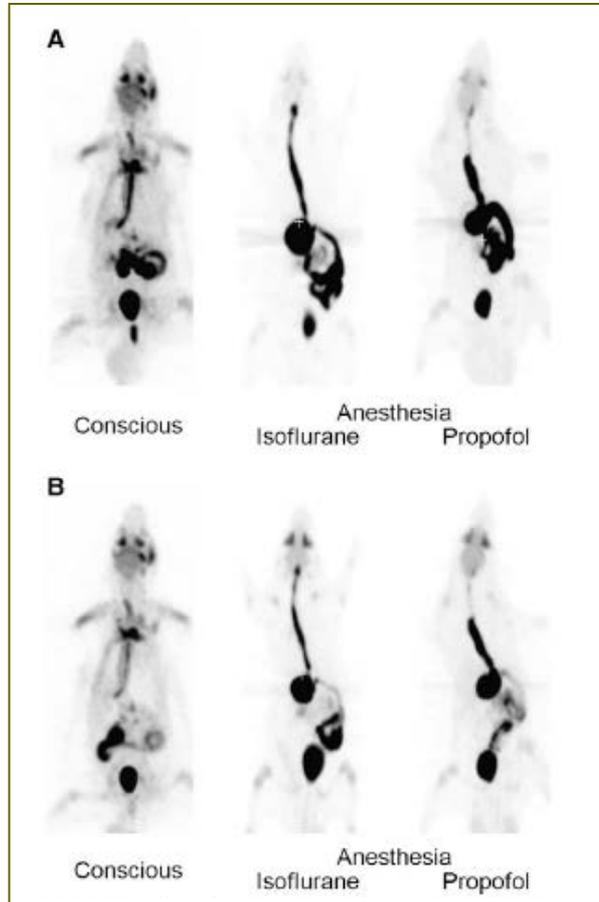
In vitro: animales de experimentación



Zhao YH, Abraham MH, Le J, Hersy A, Luscombe CN, Beck G, Sherborne B, Cooper I.
Eur J Med Chem 2003; 38:233-243

In vitro: animales de experimentación

- Sustancias marcadas (^{14}C y ^3H)
- PET



Ymashita S, Takashima T, Kataoka M, Oh H, Sakuna S, Takashashi M, Suzuki N, Hayashinaka E, Wada Y, Cui Y, Watanabe Y. J Nucl Med 2011;52:249-256

Imágenes tomadas mediante PET tras la administración oral a ratas conscientes o bajo anestesia con isofluorano o propofol

In vitro: animales de experimentación

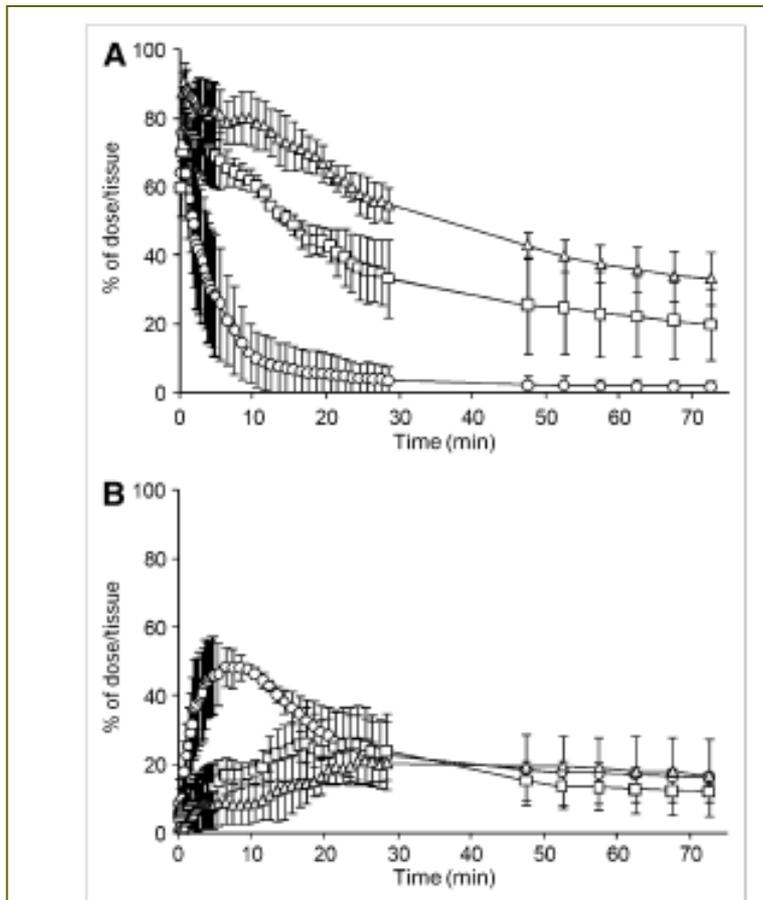


FIGURE 3. Time courses of radioactivity in stomach (A) and small intestine (B) after oral administration of ^{18}F -FDG to conscious rats (O) and rats anesthetized with isoflurane (□) or propofol (Δ). Data are mean \pm SD of 3 experiments.

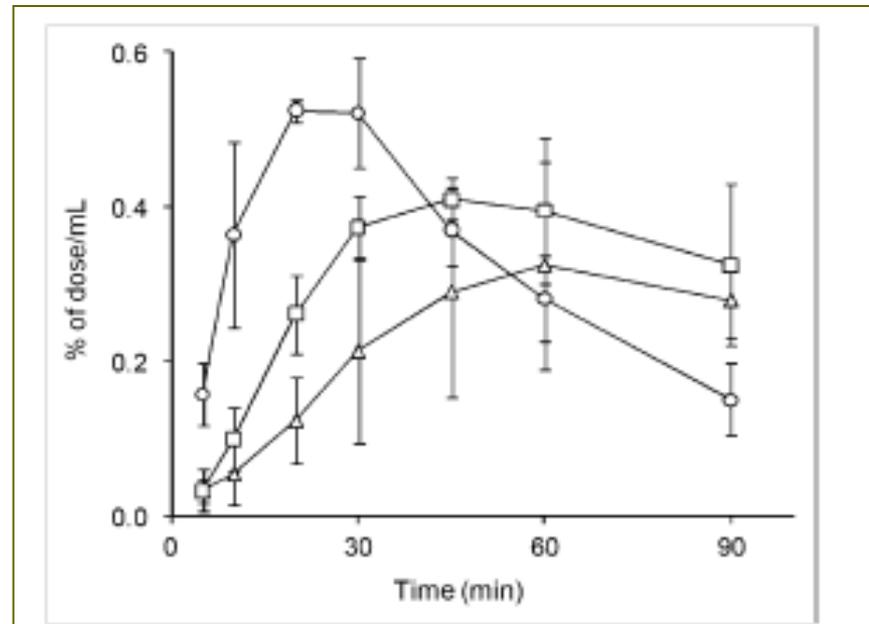
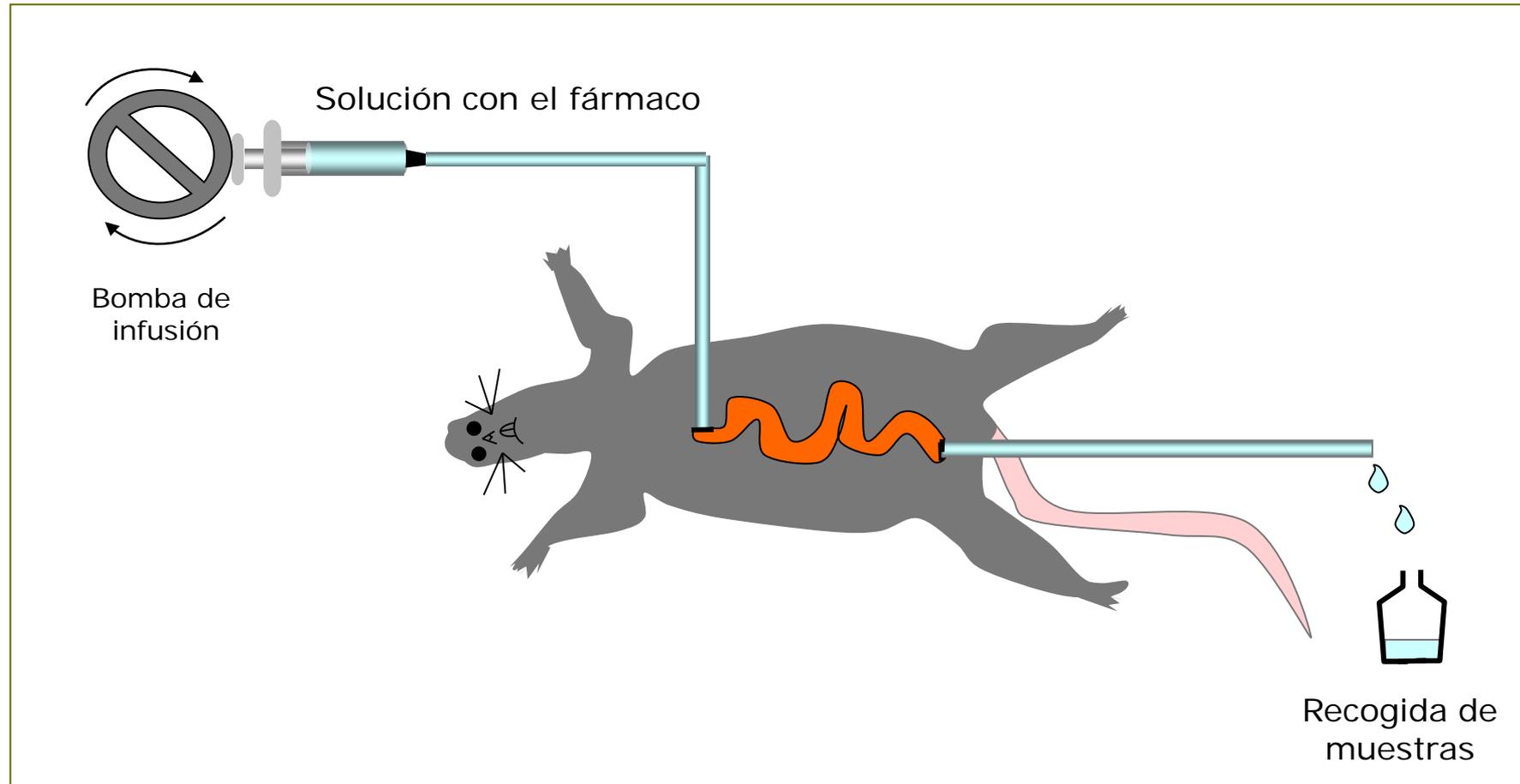


FIGURE 5. Time courses of radioactivity in whole blood after oral administration of ^{18}F -FDG to conscious rats (O) and rats anesthetized with isoflurane (Δ) or propofol (□). Data are mean \pm SD of 3 experiments.

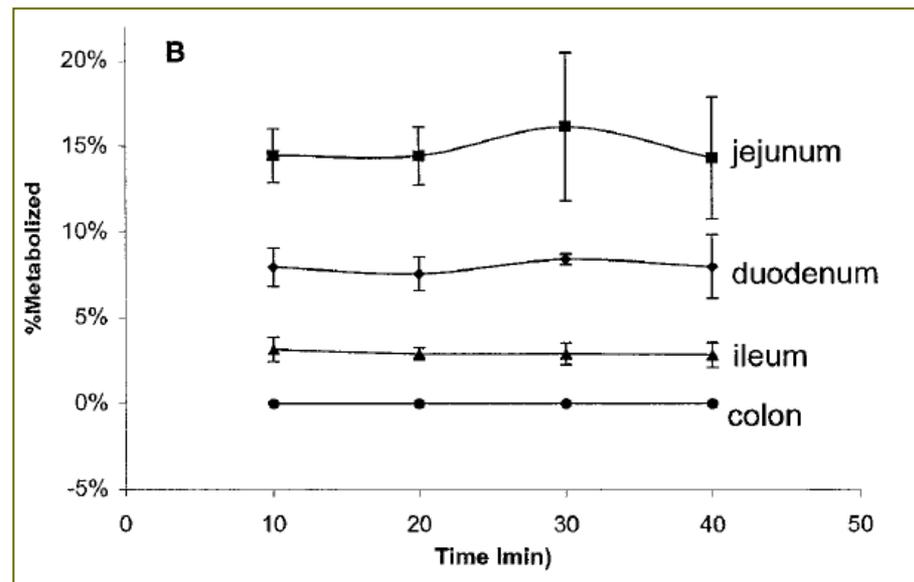
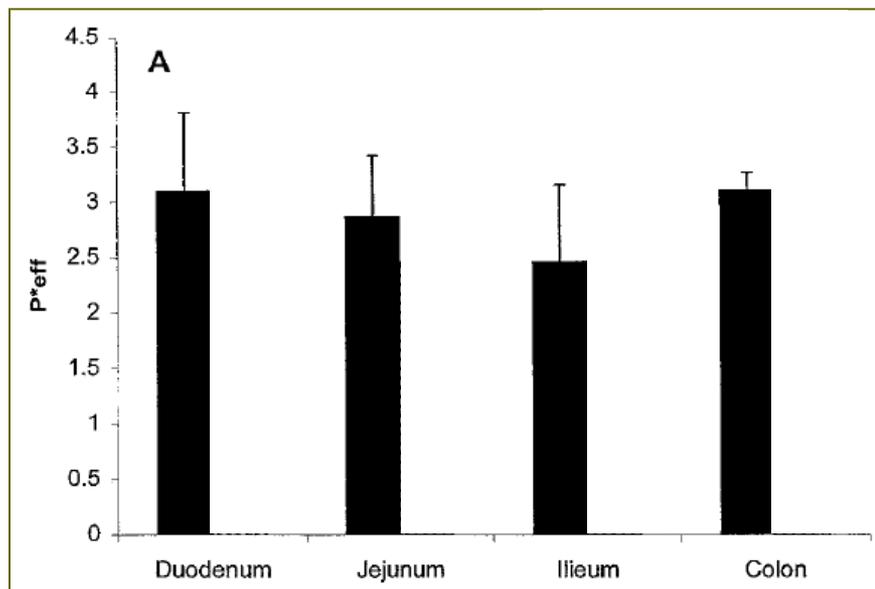
Ymashita S, Takashima T, Kataoka M, Oh H, Sakuna S, Takashashi M, Suzuki N, Hayashinaka E, Wada Y, Cui Y, Watanabe Y. J Nucl Med 2011;52:249-256

In situ: animales de experimentación



Esquema del modelo de perfusión intestinal de rata

In situ: animales de experimentación



Permeabilidad y % de metabolismo de genisteína en diferentes regiones del intestino delgado de rata

Liu Y, Hu M. Drug Metab Dispos 2002; 30:370-377

In vivo: estudios en humanos

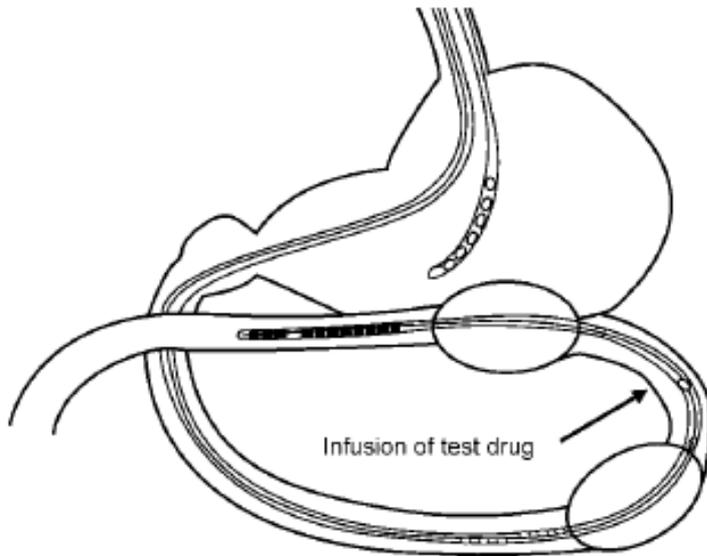


Figure 1. The LOC-I-GUT tube isolated a 10-cm long jejunal segment in the proximal jejunum. The diameter and the mantle area of this isolated intestinal segment were accurately determined using different radiological methods.

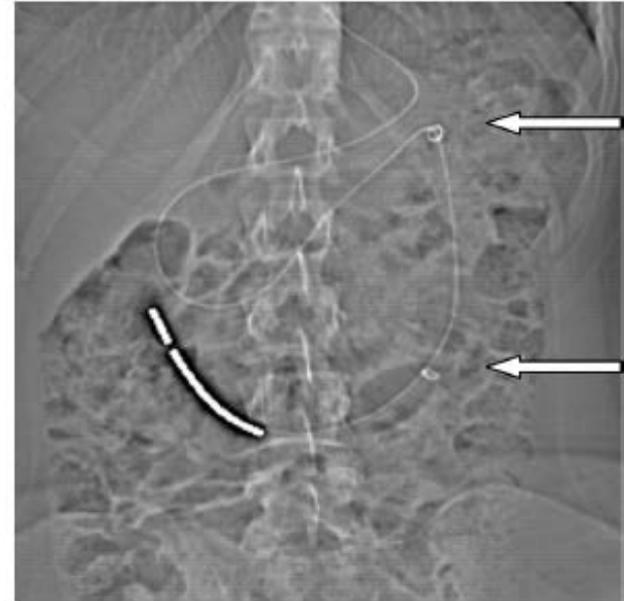


Figure 2. Radio opaque markers delineate the LOC-I-GUT segment (arrows) and reveal the positioning of the tube in the proximal part of jejunum. The outer diameter of the LOC-I-GUT tube is 5.3 mm.

Sistema utilizado para estudiar la permeabilidad en humanos

Knutson T, Fridblom P, Ahlström H, Magnusson A, Tannergren C, Lennernäs H. Mol Pharmaceutics 2009; 6:2-10.

In vivo: estudios en humanos

Valores de permeabilidad y fracción de dosis absorbida de furosemida, antipirina, polyetilenglicol 4000 y agua obtenidos con el sistema Loc-I-Gut

P_{eff} furosemide	($\times 10^{-4}$ cm/s)	0.17 ± 0.07
f_{abs} furosemide	(%)	5 ± 2
P_{eff} antipyrine	($\times 10^{-4}$ cm/s)	3.96 ± 1.33
f_{abs} antipyrine	(%)	53 ± 10
PEG 4000 _{rec}	(%)	96 ± 5
NWF	(mL/h \times cm)	2.06 ± 0.84

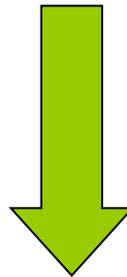
^a P_{eff} , effective jejunal permeability; f_{abs} , the fraction of drug being absorbed in the segment; PEG 4000_{rec}, recovery of ¹⁴C labeled PEG 4000; NWF, net water flux.

Knutson T, Fridblom P, Ahlström H, Magnusson A, Tannergren C, Lennernäs H. Mol Pharmaceutics 2009; 6:2-10.

Predicción “In silico”

Objetivo

Reducir el número de estudios experimentales que sirven para la selección y desarrollo de nuevos candidatos, aumentando la probabilidad de éxito



Predecir la farmacocinética in vivo de un nuevo fármaco en humanos

Predicción “In silico”

GastroPLUS™

GastroPlus™ : programa de simulación que predice la velocidad y extensión de la absorción de los fármacos en el tracto gastrointestinal.

website <http://www.simulations-plus.com>