

DISTRIBUCIÓN DE FÁRMACOS EN EL ORGANISMO

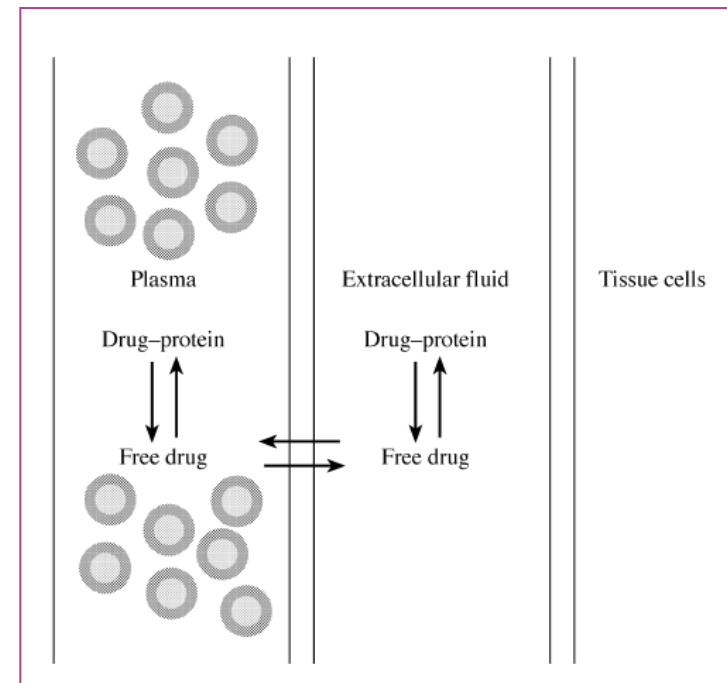
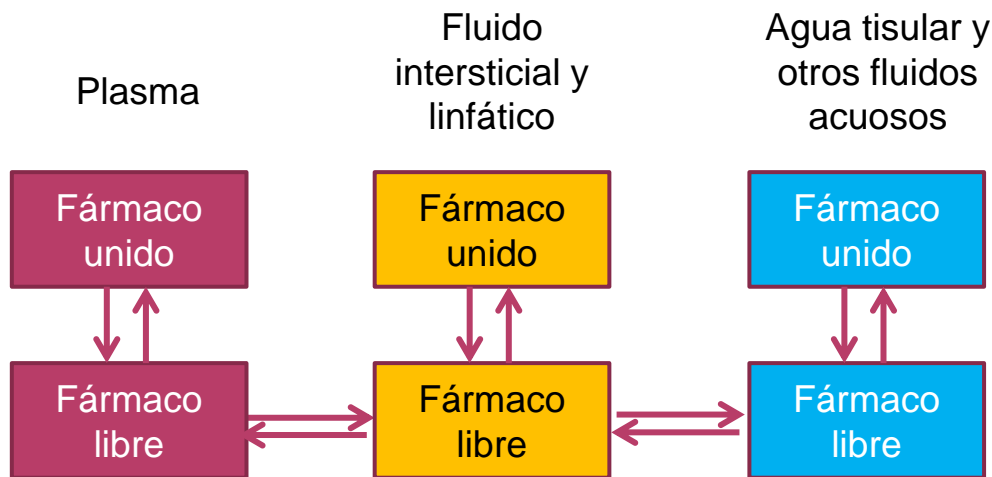
Índice de contenidos

- Definición
- Procesos implicados en la distribución
- Unión a proteínas plasmáticas
- Unión a componentes tisulares
- Velocidad y grado de distribución:
 - Distribución limitada por el flujo sanguíneo
 - Distribución limitada por la permeabilidad
- Volumen de distribución
- Factores que modifican la distribución
 - Factores fisiológicos
 - Factores patológicos
- Espacios corporales especiales desde el punto de vista de la distribución:
 - Sistema Nervioso Central
 - Barrera placentaria
- Vectorización de fármacos

Definición

3

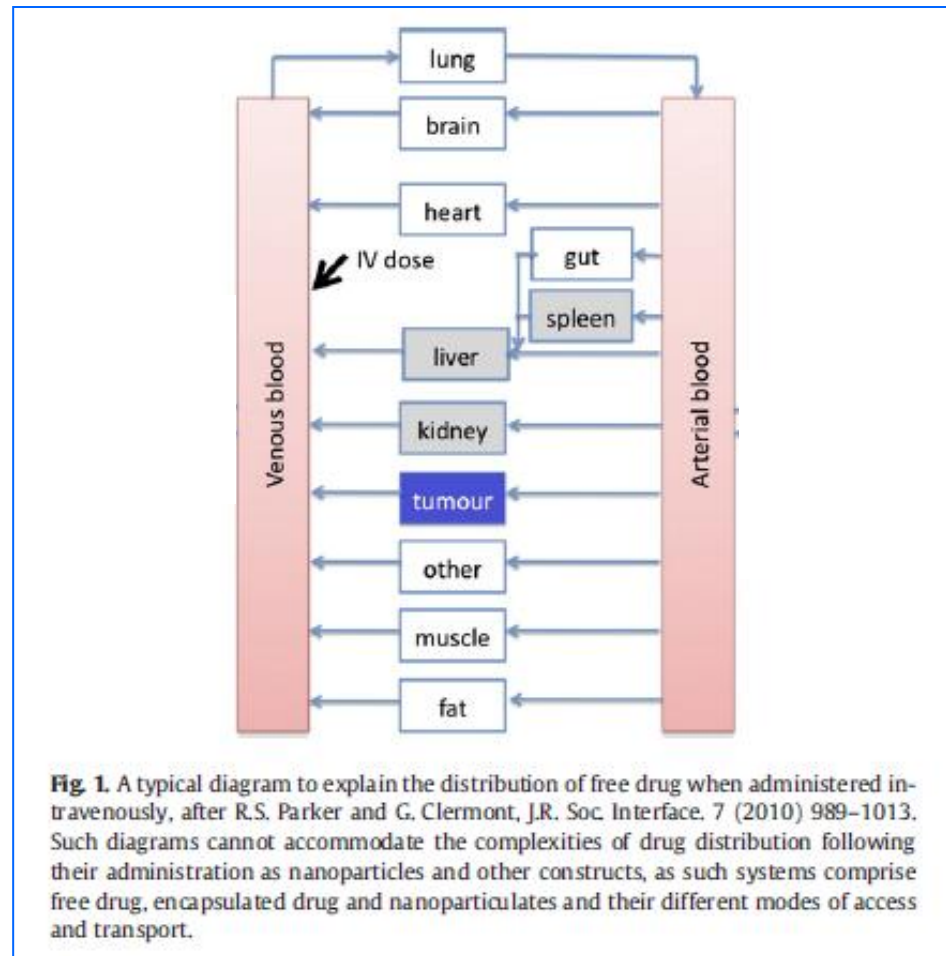
Proceso de transferencia reversible de fármaco desde la sangre a los distintos espacios extravasculares del organismo



*Nix DE et al. Journal of Antimicrobial Chemotherapy
2004;53,Suppl.S2:ii23–ii28*

Definición

4



Adaptado de: A.T. Florence. *Journal of Controlled Release* 2012;161:399–402

Procesos implicados en la distribución

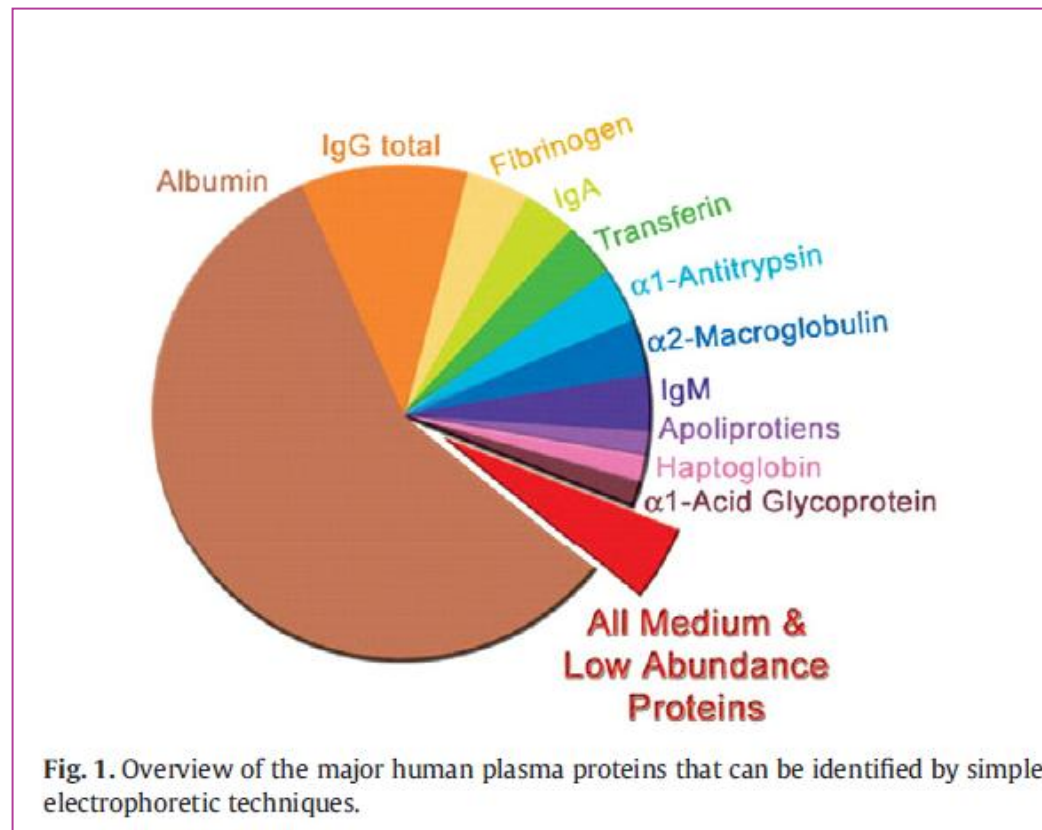
5

1. **Convección** (transporte en el torrente circulatorio)
2. **Dispersión** en los espacios acuosos
3. **Paso** a través de las **membranas**
4. **Unión a proteínas** plasmáticas y tisulares

Unión a proteínas plasmáticas

6

Principales proteínas a las que se unen los fármacos



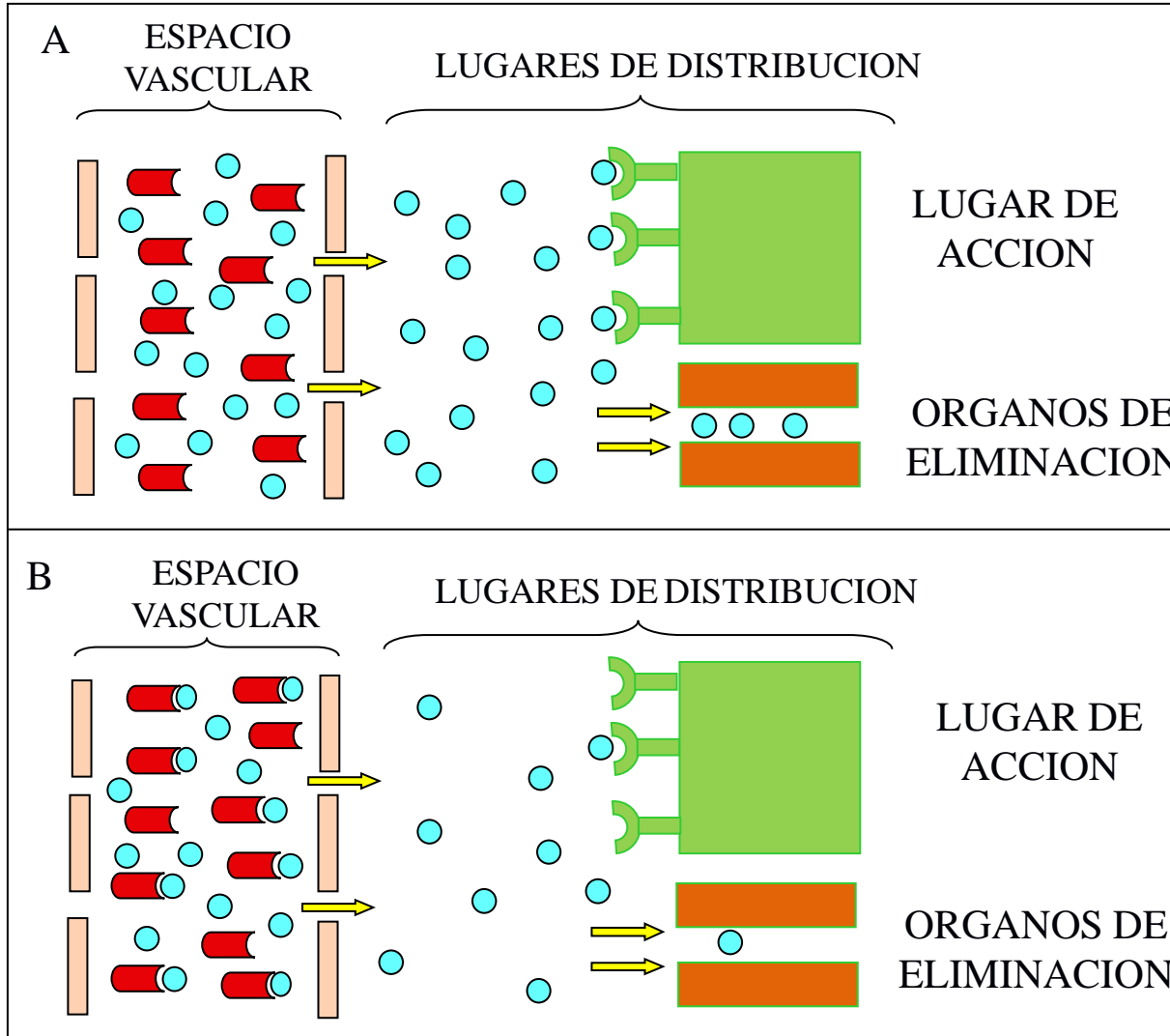
Unión a proteínas plasmáticas

7

Proteína	Peso Molecular (D)	Concentración	
		(g/L)	(mol/L)
Albúmina	65.000	35-50	$5-7.5 \cdot 10^{-4}$
α_1 -glicoproteína ácida	44.000	0.4-1	$0.9-2.2 \cdot 10^{-5}$
Lipoproteínas Globulinas α, β, γ	200.000-3.400.000	variable	

Unión a proteínas plasmáticas

8



- fármaco
- ◐ albúmina
- ◐● fármaco unido a la albúmina

Unión a proteínas plasmáticas

Factores que afectan a la unión fármaco-proteína

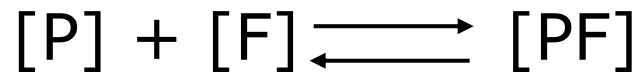
1. Factores dependientes del **fármaco**:
 - a. Propiedades físico-químicas
 - b. Concentración de fármaco en el organismo
2. Factores relacionados con la **proteína**:
 - a. Cantidad de proteína disponible
 - b. Naturaleza de la proteína
3. **Afinidad** entre la proteína y el fármaco
4. **Interacciones**:
 - a. Competición entre el fármaco y otra sustancia
 - b. Alteración de la proteína por determinadas sustancias
5. Condiciones **fisiopatológicas** del paciente

Unión a proteínas plasmáticas

10

Cinética de la Unión Fármaco-Proteína

proteína + fármaco \rightleftharpoons fármaco-proteína



P: proteína
F: Fármaco

$$K_a = \frac{[PF]}{[P] \cdot [F]}$$

$$r = \frac{\text{moles de fármaco unido}}{\text{moles totales de proteína}}$$

$$r = \frac{[PF]}{[PF] + [P]}$$

Unión a proteínas plasmáticas

11

Cinética de la Unión Fármaco-Proteína

De acuerdo con la ley de acción de masas: $[PF] = K_a[P][F]$

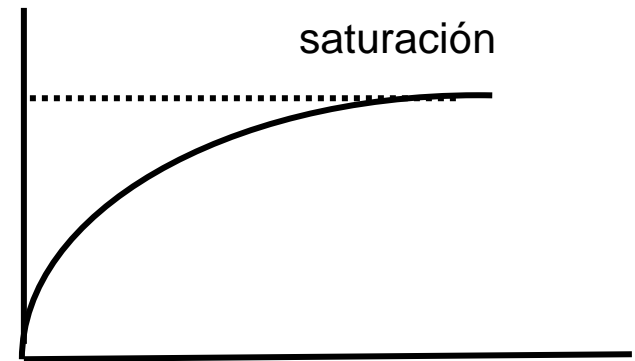
$$r = \frac{K_a [P] \cdot [F]}{K_a [P] \cdot [F] + [P]}$$



$$r = \frac{K_a [F]}{K_a [F] + 1}$$



r (moles de fármaco unido por mol de proteína)



Fármaco libre

Para n puntos de unión:

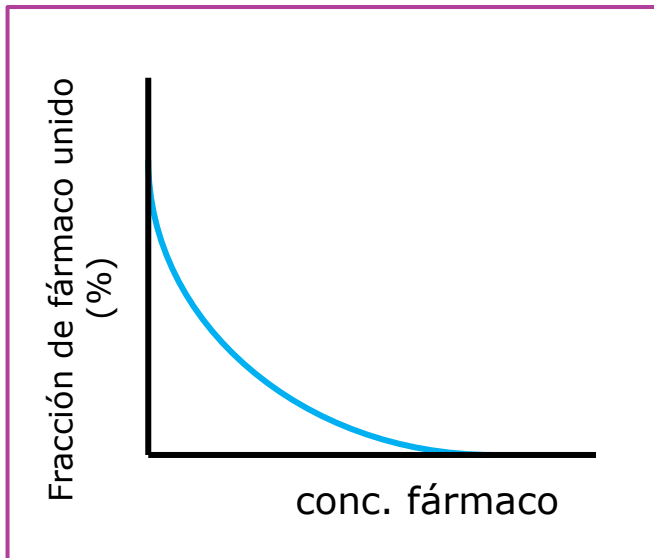
$$r = \frac{n_1 \cdot K_1 [F]}{K_1 [F] + 1} + \frac{n_2 \cdot K_2 [F]}{K_2 [F] + 1} + \dots$$

Unión a proteínas plasmáticas

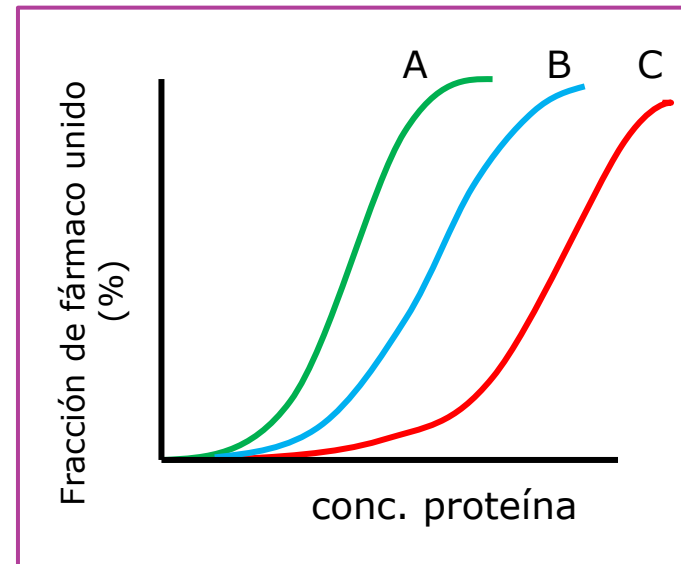
12

Cinética de la Unión Fármaco-Proteína

$$\text{Fracción de fármaco unido} = \frac{\text{Fármaco unido}}{\text{Fármaco total}}$$



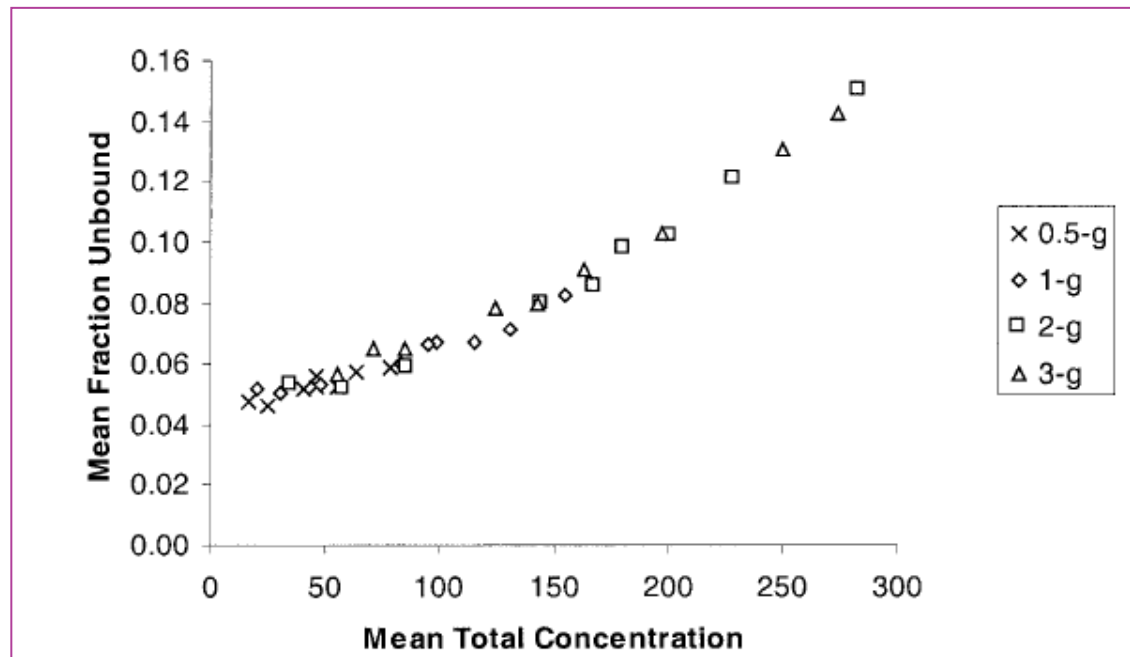
Efecto de la concentración de fármaco sobre el porcentaje de fármaco unido



Efecto de la concentración de proteína sobre el porcentaje de fármaco unido para tres fármacos diferentes

Unión a proteínas plasmáticas

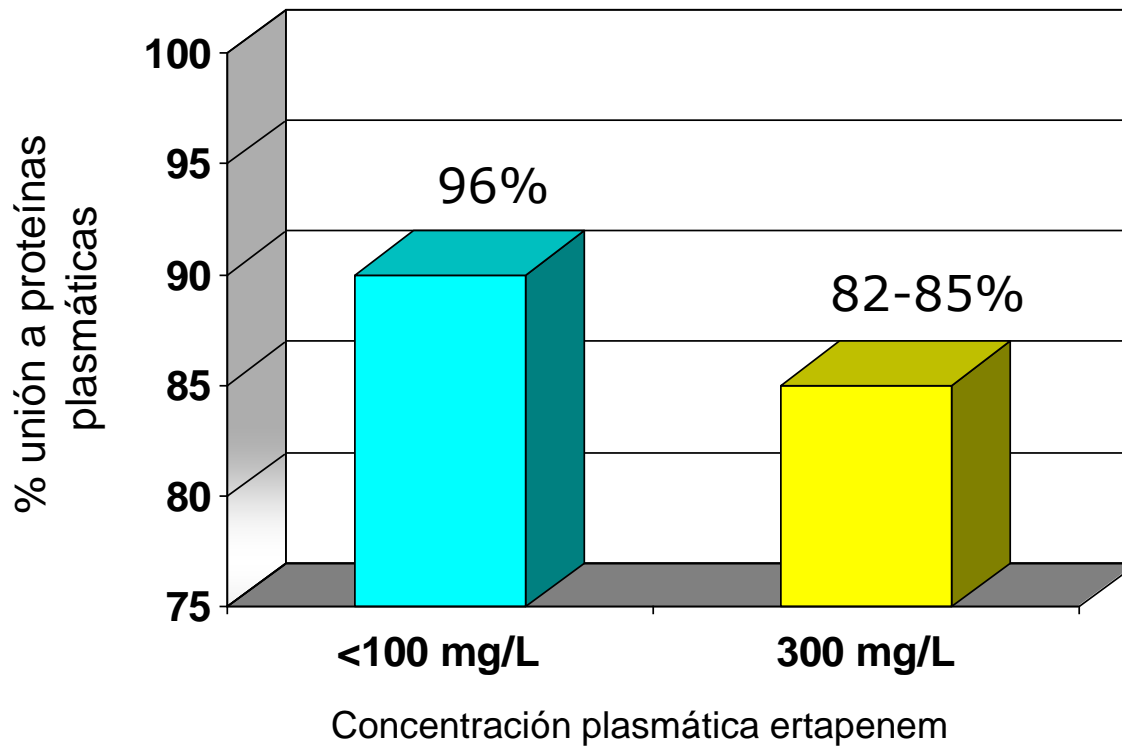
13



Relación entre la concentración plasmática de ertapenem y el grado de unión a proteínas plasmáticas

Unión a proteínas plasmáticas

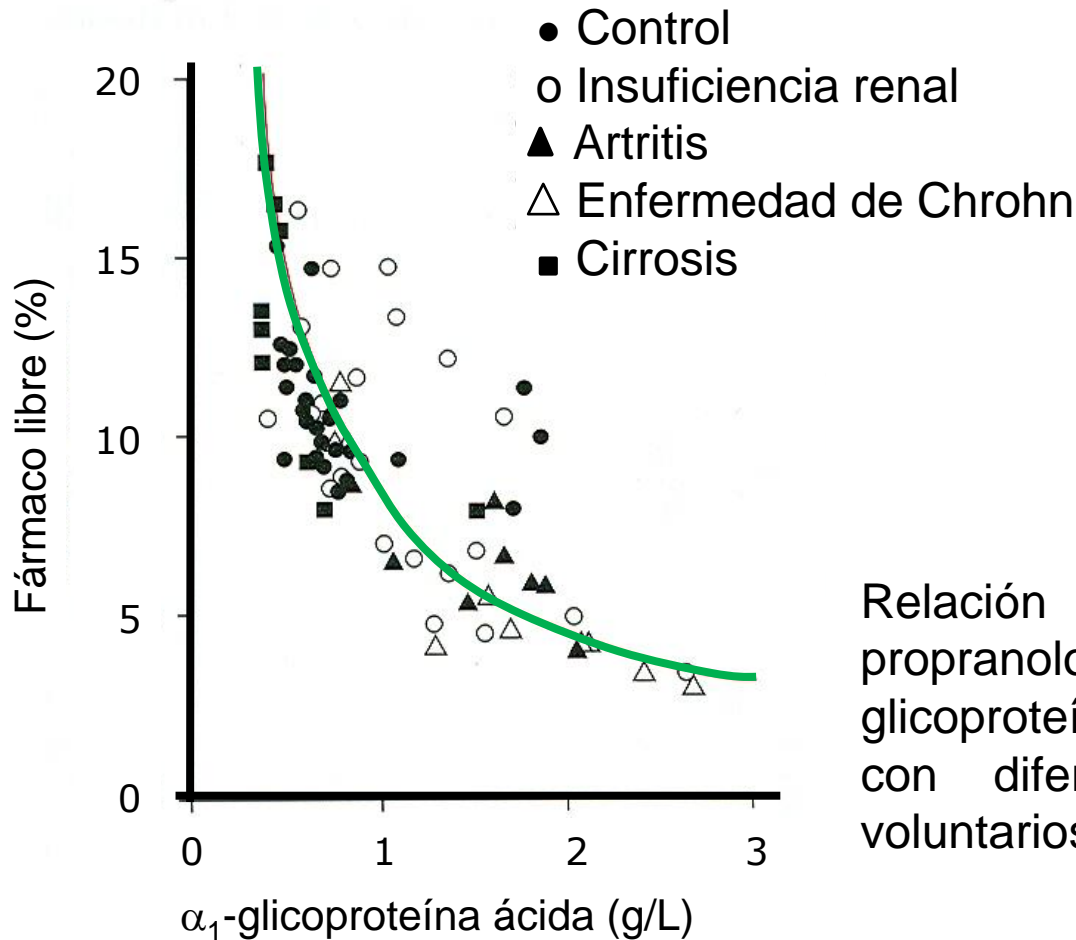
14



Tomado de Curran MP et al, *Drugs* 2003;63:1855-1878

Unión a proteínas plasmáticas

15

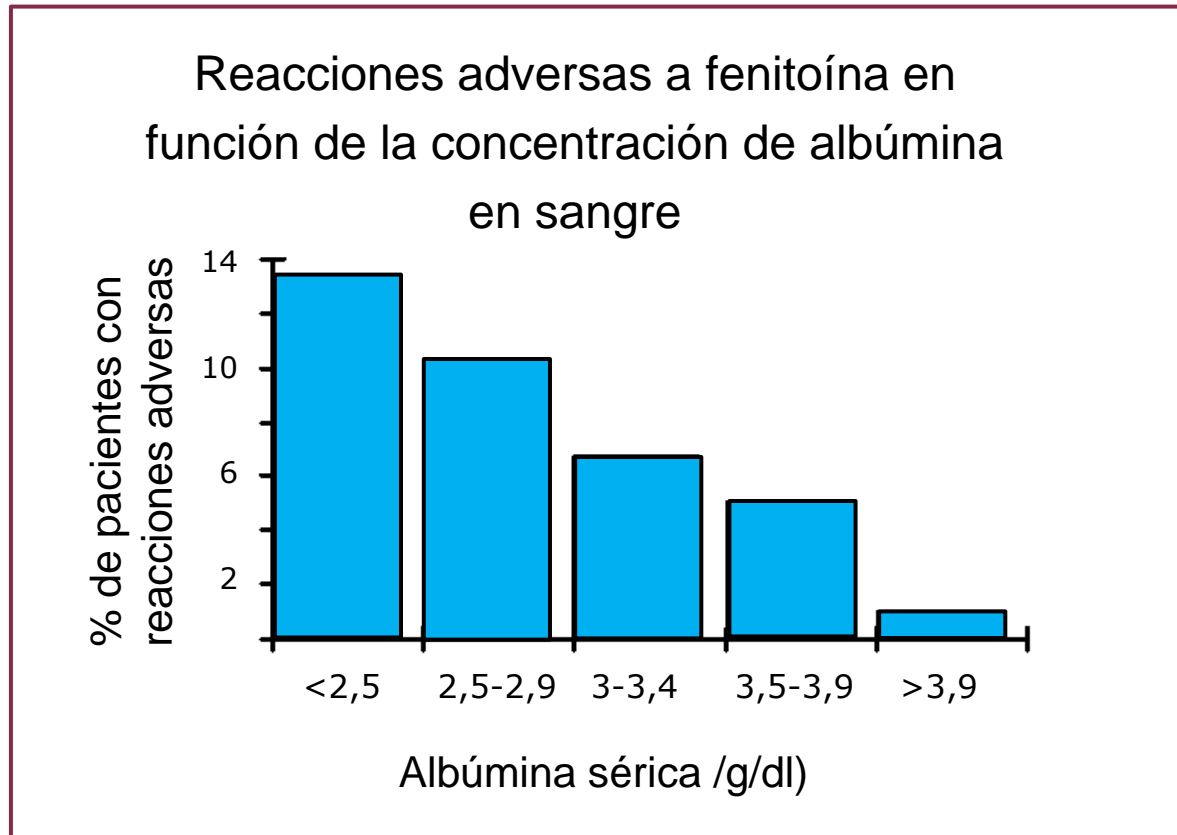


Relación entre la fracción libre de propranolol y la concentración de α_1 -glicoproteína ácida en 78 pacientes con diferentes patologías y en voluntarios sanos

Adaptado de: Piasky KM et al. New England Journal of Medicine 1978;299:1435-1439

Unión a proteínas plasmáticas

16



Adaptado de: *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1973;14:529-532

Unión a proteínas plasmáticas

17

Unión a proteínas plasmáticas de algunos fármacos

Fracción libre (%)	Fármaco
100	atenolol
78	ceftazidima
50	penicilina G
20	quinidina
10	fenitoína
4	digitoxina
2	furosemida
1	diazepam
0,2	naproxeno
0,1	flurbiprofeno

Unión a proteínas plasmáticas

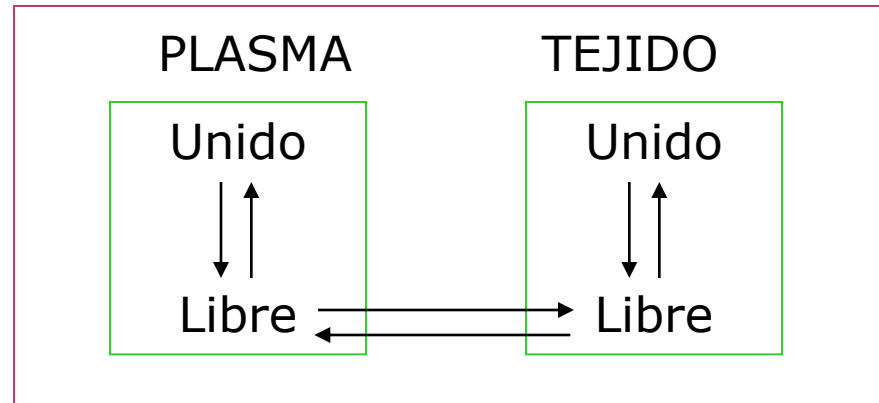
18

Cambio en el grado de unión para un fármaco de alta (A) y baja (B) unión a proteínas plasmáticas

	ANTES	DESPUES	% INCREMENTO
FARMACO A			
% unido	95	90	
% libre	5	10	+100%
FARMACO B			
% unido	50	45	
% libre	50	55	+10%

Unión a componentes tisulares

19



MATERIAL

ADN
Melanina
Tejidos calcificados
Mucopolisacáridos
Fracciones celulares
Transcortina
Dihidrofolato reductasa

FARMACO UNIDO

Agentes antineoplásicos y antimaláricos
Cloroquina
Tetraciclina
Aminas
Sustancias lipófilas básicas
Corticoides
Metotrexato

Unión a componentes tisulares

20

Agua corporal total

```
graph TD; A[Agua corporal total] --> B[Agua extracelular (15 L)]; A --> C[Agua intracelular (27 L)]; B --> D["• Fluido intersticial<br>• Plasma (3,5-4 L)<br>• Fluido transcelular (líquido cefalorraquídeo, fluido intraocular, fluido del tracto gastrointestinal)"]; style B stroke:#f96; style D stroke:#f96;
```

Agua extracelular
(15 L)

Agua intracelular
(27 L)

- Fluido intersticial
- Plasma (3,5-4 L)
- Fluido transcelular (líquido cefalorraquídeo, fluido intraocular, fluido del tracto gastrointestinal)

Velocidad y grado de distribución

21

La distribución depende de:

- **Llegada** del fármaco al tejido
- Capacidad de paso a través de las **membranas**
- **Afinidad** por las proteínas plasmáticas y componentes tisulares

Distribución limitada por el flujo sanguíneo

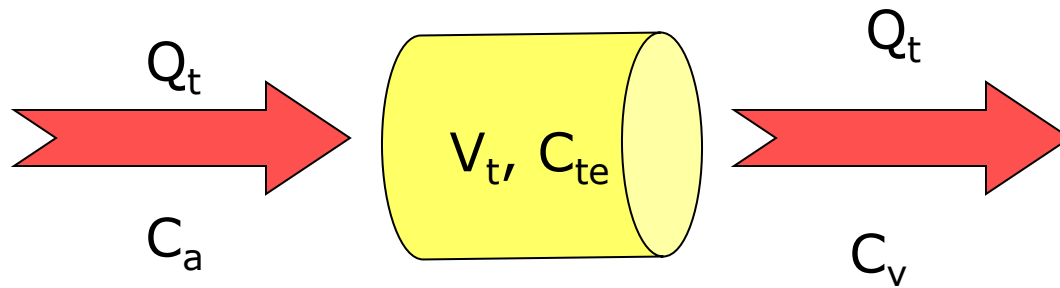
22

Tejido	Porcentaje del peso corporal	Porcentaje de gasto cardíaco	Perfusión sanguínea (mL/100 g tej/min)
Riñón	0,4	24	450
Tiroides	0,04	2	400
Hígado			
arteria hepática	2	5	20
vena porta		20	75
Corazón	0,4	4	70
Cerebro	2	15	55
Piel	7	5	5
Músculo	40	15	3
Tej. Graso	15	2	1

Flujo sanguíneo de los tejidos en el organismo humano

Distribución limitada por el flujo sanguíneo

23



A_t : cantidad de fármaco en tejido:

$$A_t = V_t \cdot C_v \cdot R_t$$

V_t : volumen de tejido

C_v : concentración venosa

R_t : coeficiente de reparto tisular

R_t : concentración en tejido / concentración plasmática

Distribución limitada por el flujo sanguíneo

24

V_a : velocidad con la que el fármaco llega al tejido:

$$V_a = C_a \cdot Q_t$$

V_e : velocidad con la que el fármaco abandona el tejido:

$$V_e = C_v \cdot Q_t$$

Q_t : flujo sanguíneo

Distribución limitada por el flujo sanguíneo

25

K_t : constante de eliminación de fármaco del tejido:

K_t : V_e/A_t

$$K_t = \frac{Q_t / V_t}{R_t} = \frac{\text{perfusión _ sanguínea}}{R_t}$$

$$t_{1/2} = \frac{0,693 \cdot V_t \cdot R_t}{Q_t} = \frac{0,693 \cdot R_t}{\text{perfusión _ sanguínea}}$$

En el equilibrio



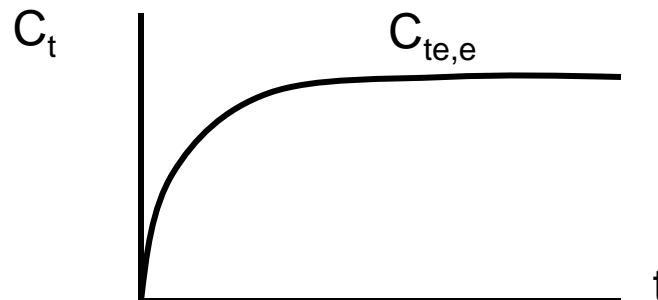
$$C_{te,e} = C_a R_t$$



$$C_t = C_{te,e} \cdot (1 - e^{-K_t \cdot t})$$

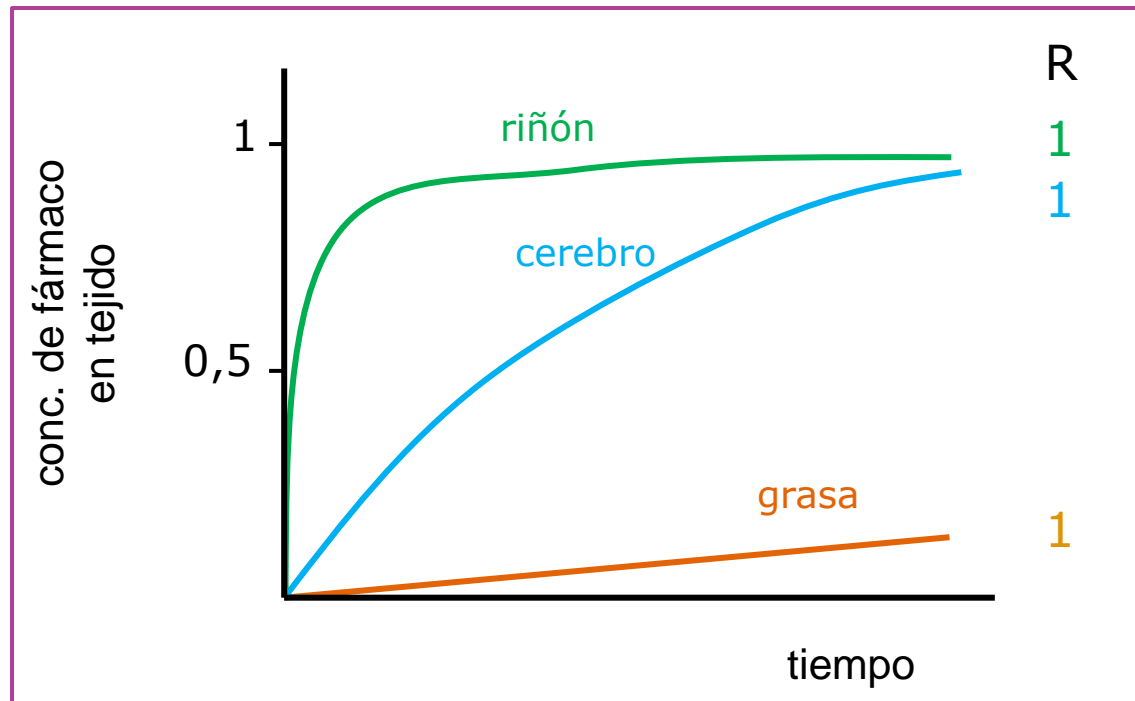


$$C_t = C_a \cdot R_t \cdot (1 - e^{-K_t \cdot t})$$



Distribución limitada por el flujo sanguíneo

26

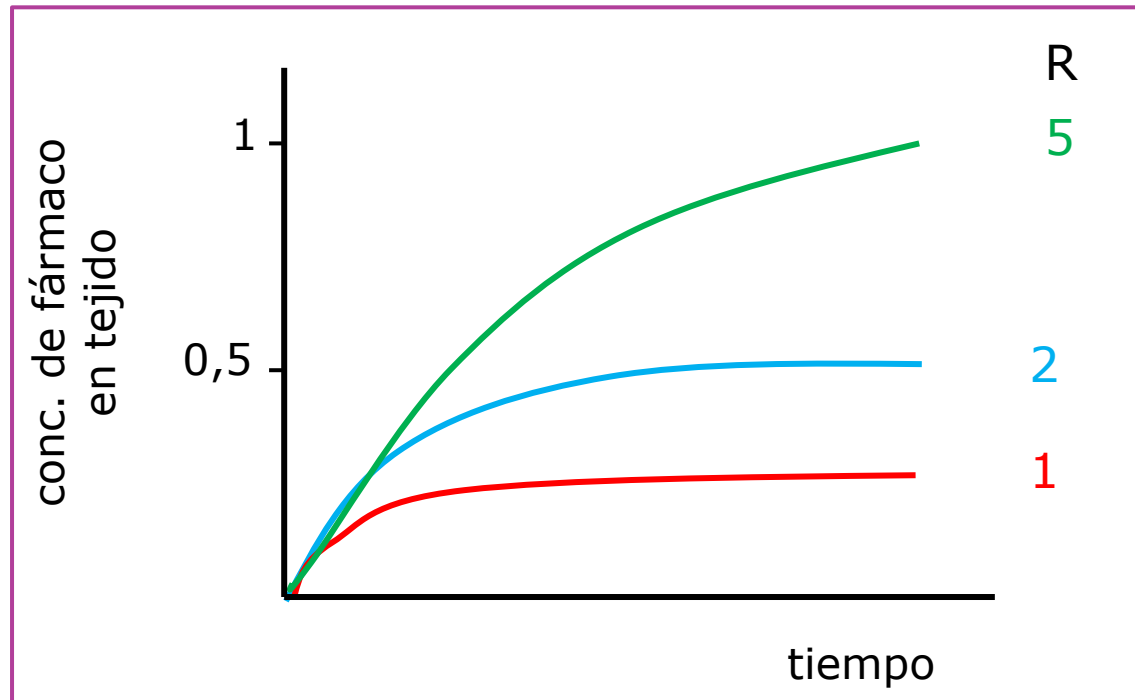


Niveles plasmáticos simulados de un supuesto fármaco con coeficiente de reparto (R) de 1

- Riñón $t_{d1/2}: (0,693 \times 1)/4 = 0,17 \text{ min}$
- Cerebro $t_{d1/2}: (0,693 \times 1)/0,5 = 1,4 \text{ min}$
- Grasa $t_{d1/2}: (0,693 \times 1)/0,03 = 23 \text{ min}$

Distribución limitada por el flujo sanguíneo

27



Niveles plasmáticos simulados de tres fármacos en un mismo tejido con diferente coeficiente de reparto (R)

•R=1

$$t_{d1/2}: (0,693 \times 1) / 0,03 = 23 \text{ min}$$

•R=2

$$t_{d1/2}: (0,693 \times 2) / 0,03 = 46 \text{ min}$$

•R=5

$$t_{d1/2}: (0,693 \times 5) / 0,03 = 115 \text{ min}$$

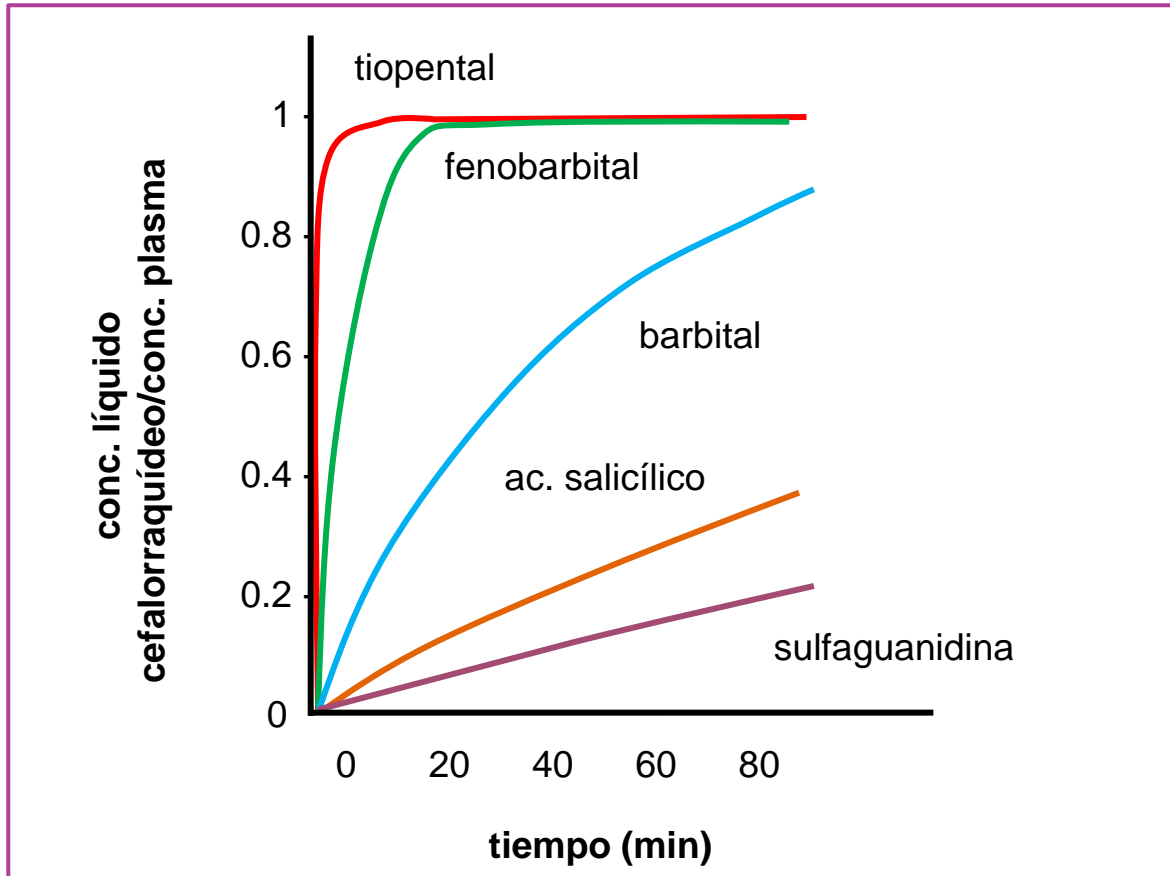
Distribución limitada por la permeabilidad

28

- No influye el flujo sanguíneo
- Factor determinante: permeabilidad

Distribución limitada por la permeabilidad

29



Relación entre la concentración en líquido cefalorraquídeo y la concentración en plasma de varios fármacos con diferente permeabilidad. Las concentraciones en plasma se mantuvieron relativamente constantes a lo largo del estudio

Volumen aparente de distribución

30

$$V = \frac{\text{Cantidad de fármaco en el organismo}}{\text{Concentración de fármaco en plasma}} = \frac{A}{C}$$

$$V \cdot C = V_p \cdot C + V_t C_t$$

$$V = V_p + V_t \frac{C_t}{C}$$

V volumen aparente de distribución del fármaco

C concentración plasmática

V_p volumen plasmático

V_t agua corporal total menos el volumen plasmático para fármacos liposolubles que pueden penetrar al interior de la célula, y para fármaco polares, que no pueden atravesar la membrana celular, es el agua extracelular menos el volumen plasmático

C_t concentración en V_t

$V C$ cantidad de fármaco en el organismo

$V_p C$ cantidad de fármaco en plasma

$V_t C_t$ cantidad de fármaco fuera del plasma

Volumen aparente de distribución

31

$$V = V_p + V_t \frac{C_t}{C}$$

$$f_L = \frac{C_L}{C} \quad f_{Lt} = \frac{C_{Lt}}{C_t}$$

Una vez alcanzado el equilibrio de distribución



$$C_L = C_{LT}$$

$$\frac{f_L}{f_{Lt}} = \frac{C_t}{C}$$



$$V = V_p + V_t \frac{f_L}{f_{Lt}}$$

Volumen aparente de distribución

32

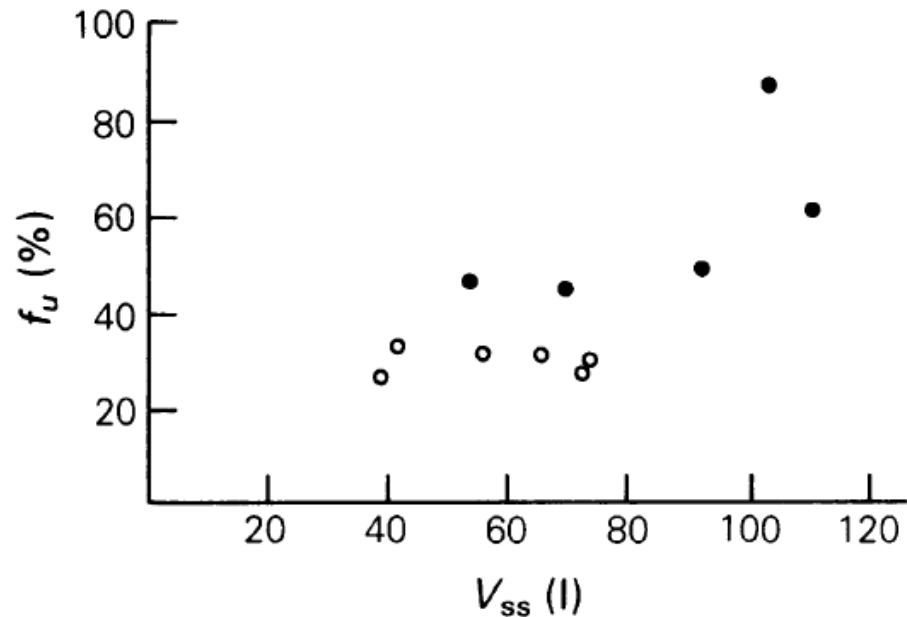
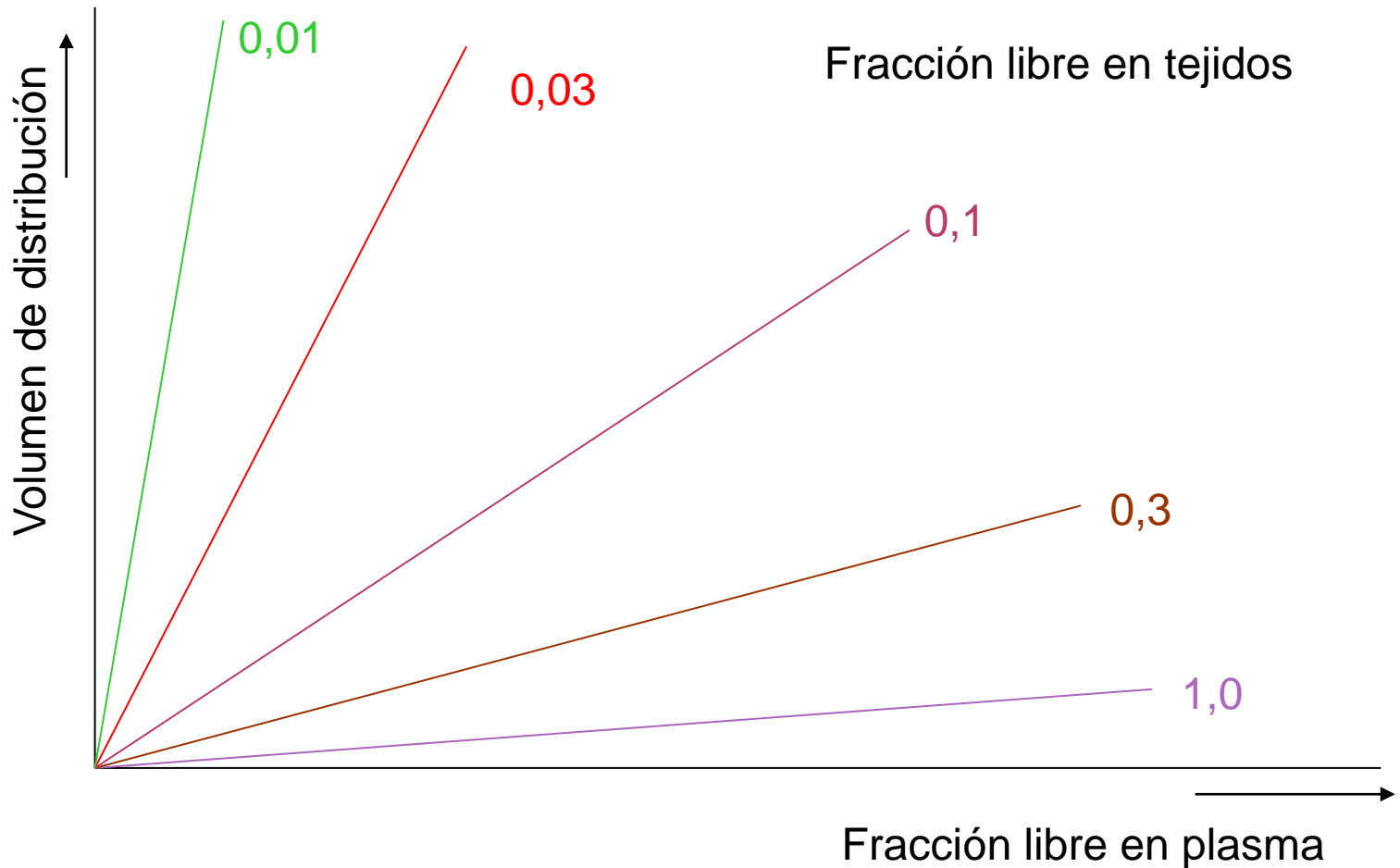


Figure 5 Relationship between unbound fraction of erythromycin in serum (f_u) and erythromycin volume of distribution (V_{ss}) in normal subjects (○) and cirrhotic patients (●). $r = 0.743$, $P < 0.01$.

Volumen aparente de distribución

33



Volumen aparente de distribución

34

Valores de volumen de distribución de algunos antimicrobianos

Fármaco	Volumen de distribución
Ampicilina	0,17-0,31 L/Kg
Anidulafungina	0,56 L/Kg
Rifampicina	0,9 L/Kg
Levofloxacino	1,4 L/Kg
Quinina	1,7-3,7 L/Kg
Efavirenz	4 L/Kg
Tigeciclina	7 L/Kg
Miconazol	21 L/Kg
Cefotaxima	25 L/Kg

Factores que modifican la distribución

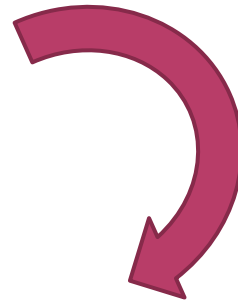
35

1. Factores fisiológicos

1. Edad
2. Obesidad
3. Embarazo

2. Factores patológicos

1. Insuficiencia cardiaca
2. Insuficiencia renal
3. Pacientes quemados



Afectan a:

- Fijación a las proteínas plasmáticas
- Flujo sanguíneo a los tejidos
- Permeabilidad de las membranas
- Afinidad del fármaco por los tejidos

Factores que modifican la distribución: edad

36

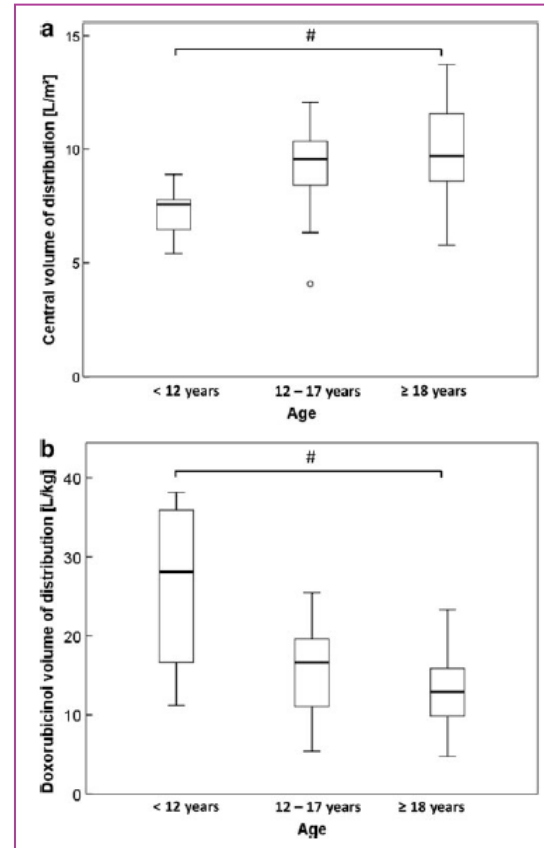
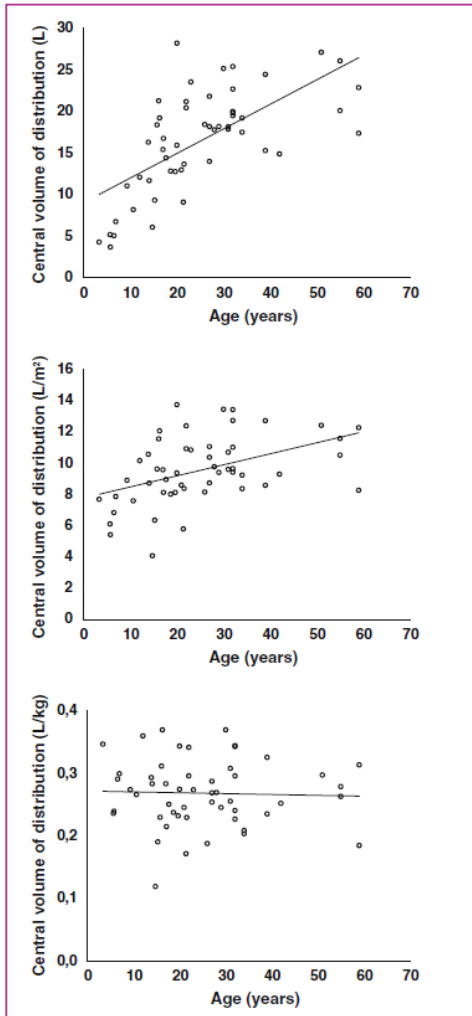
Razones que justifican las diferencias en la distribución de fármacos con la edad

- Cambios en la composición corporal (agua, grasa)
- Cambios en la unión a proteínas plasmáticas
- Cambios en la perfusión sanguínea a los tejidos (ancianos)

Factores que modifican la distribución: edad

37

Influencia de la edad en el volumen de distribución de doxorrubicina



Kontny NE et al. Cancer Chemotherapy and Pharmacology 2013; 71:749–763

Factores que modifican la distribución: edad

38

Pacientes geriátricos

Hombres

$$V_d = \frac{V_{25} \cdot (54,25 - 0,199 \cdot (edad - 25))}{54,25}$$

Mujeres

$$V_d = \frac{V_{25} \cdot (49,25 - 0,130 \cdot (edad - 25))}{49,25}$$

V_{25} : volumen de distribución en un paciente adulto joven (25 años)

Factores que modifican la distribución: **obesidad**

39

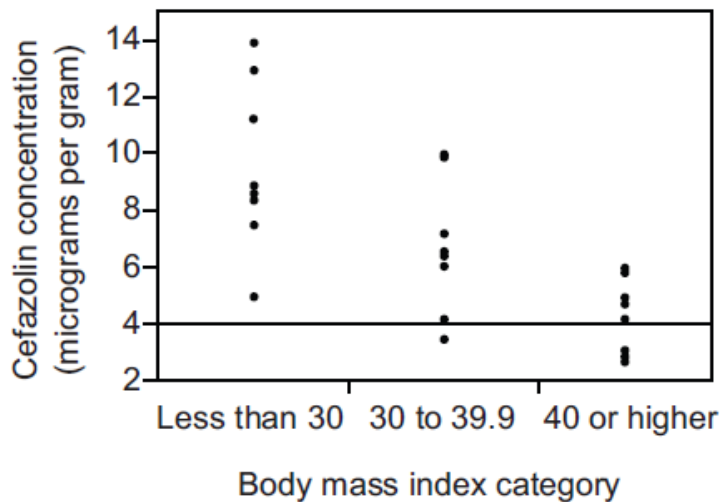


Fig. 2. Comparison of cefazolin concentrations (micrograms per gram) from initial adipose samples and body mass index categories. *Solid horizontal line* (4 micrograms per gram) represents the theoretic breakpoint for resistance to cefazolin for Gram-negative isolates.

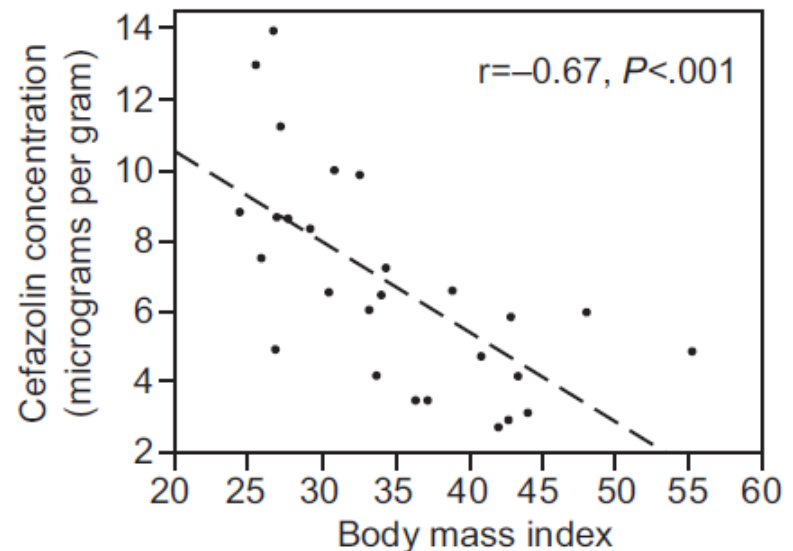


Fig. 4. Linear regression analysis comparing cefazolin concentrations (micrograms per gram) from initial adipose samples and body mass index categories.

Factores que modifican la distribución: obesidad

40

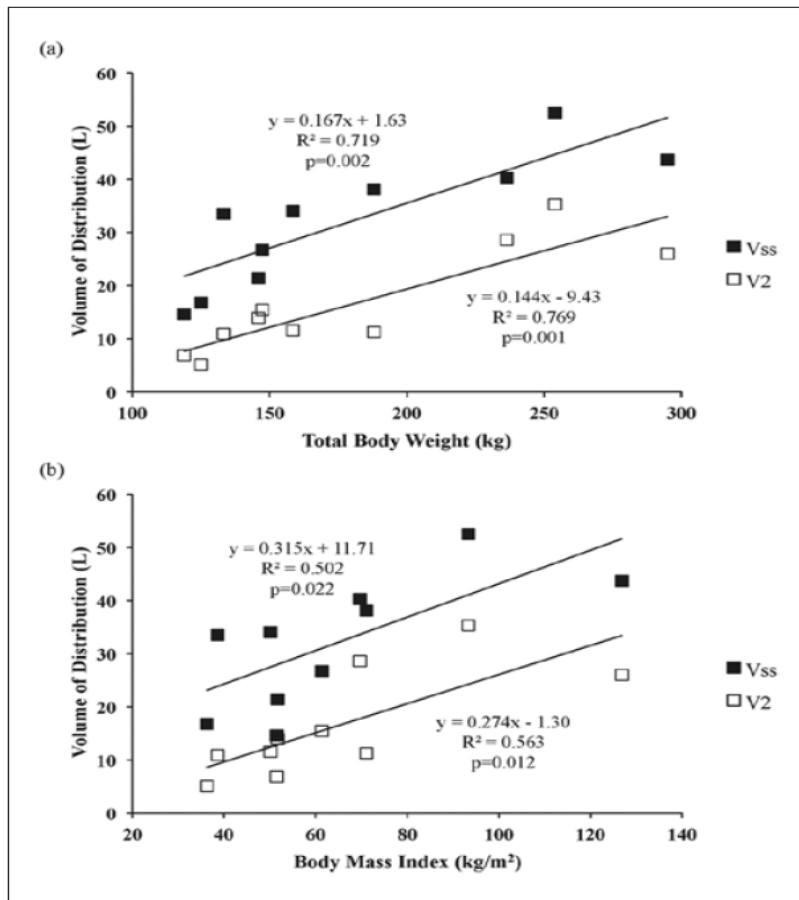


Figure 2. Relationship between volume of distribution of the peripheral compartment (V_2) and volume of distribution at steady state (V_{ss}) of doripenem with (a) total body weight and (b) body mass index.

Kays MB et al. Annals of Pharmacotherapy 2014;48:178-186

Factores que modifican la distribución: **obesidad**

41

Para aminoglicósidos: peso de dosificación

$$PD = PCI + 0,4 (PCT - PCI)$$

PD: peso de dosificación

PCI: peso corporal ideal

PCT: peso corporal total

Factores que modifican la distribución: embarazo

42

- Distribución
 - ↑ Volumen plasmático
 - ↑ agua corporal total
 - ↑ grasa corporal total
 - ↓ Albúmina
 - Niveles de fármaco total: subestimar Fracción Libre

Factores que modifican la distribución: factores patológicos

43

Insuficiencia cardiaca

Alteraciones primarias	Alteraciones secundarias	Distribución
↓ Gasto cardiaco	↓ perfusión a los tejidos	ALTERACION DE LAS PAUTAS DE DISTRIBUCION
↑ Actividad del SNC	redistribución del gasto cardiaco	
Retención de agua y sodio	↓ motilidad intestinal edema	
↑ Presión venosa sistémica y pulmonar	edema hipoxia tisular congestión visceral	

Factores que modifican la distribución: factores patológicos

44

Insuficiencia cardiaca

Fármaco	% cambio en el volumen de distribución
Aminopirina	↑ 20
Dihidroquinidina	↓ 43
Disopiramida	↓ 60
Quinidina	↓ 41
Teofilina	no cambio

Factores que modifican la distribución: factores patológicos

45

Valores de Vd en pacientes con función renal normal y en pacientes con insuficiencia renal (IR)

FARMACO	FR NORMAL	IR
Amikacina	0,21±0,08 L/Kg	0,28±0,09 L/Kg
Atenolol	1,2±0,08 L/Kg	0,9±0,31 L/Kg
Clofibrato	0,14±0,02 L/Kg	0,24±0,04 L/Kg
Digoxina	513 L	280 L
Minoxidilo	194 L	214 L
Naproxeno	8,3±1,9 L	11,9±2,1 L
Fenitoína	0,64±0,03 L/Kg	1,4±0,3 L/Kg

Factores que modifican la distribución: factores patológicos

46

Insuficiencia renal

Para digoxina

Table 2. Mean ± SD (range) Digoxin Pharmacokinetics

	Group 1 (Cl _{cr} < 10 ml/min)	Group 2 (Cl _{cr} 10–50 ml/min)	Group 3 (Cl _{cr} > 50 ml/min)
A	43.0 ± 66.1 (6.7–175.0)	13.7 ± 2.8 (11.5–19.2)	15.5 ± 2.3 (12.3–19.0)
B	1.2 ± 0.4 (0.6–1.9)	1.2 ± 0.1 (1.1–1.3)	1.2 ± 0.1 (1.1–1.4)
α	1.5 ± 1.6 (0.5–4.5)	1.0 ± 0.3 (0.6–1.5)	1.3 ± 0.2 (1.1–1.5)
β-Half-life (hrs)	64.5 ± 19.3 (41.2–88.1)	79.1 ± 38.6 (39.9–147.6)	49.2 ± 8.3 (40.0–62.5)
V _c (L)	36.2 ± 24.6 (3.36–59.8)	48.1 ± 11.4 (37.5–63.8)	44.9 ± 7.7 (33.0–54.2)
V _c (L/kg)	0.6 ± 0.4 (0.04–1.11)	0.7 ± 0.1 (0.5–0.8)	0.6 ± 0.1 (0.5–0.7)
V _{ss} (L)	303 ± 36 ^{a, b} (246–346)	462 ± 56 ^a (405–533)	475 ± 80 ^b (377–578)
V _{ss} (L/kg)	4.8 ± 1.0 ^{a, b} (2.9–5.8)	6.6 ± 0.6 ^a (5.9–7.4)	6.4 ± 0.7 ^b (5.5–7.1)
Cl (L/hr)	4.4 ± 1.7 ^a (2.9–7.3)	5.4 ± 2.5 (2.2–9.3)	7.7 ± 1.0 ^a (6.5–8.9)
Cl (L/hr/kg) ^c	0.07 ± 0.02 (0.05–0.10)	0.08 ± 0.04 (0.04–0.13)	0.11 ± 0.02 (0.09–0.13)
AUC (mg•hr/L)	136 ± 54 (81–219)	154 ± 68 (80–264)	97 ± 15 (80–264)
MRT (hrs)	78 ± 31 (34–111)	104 ± 53 (48–196)	63 ± 12 (49–83)

A = zero-time intercept of the concentration-time curve of the initial distribution phase; B = zero-time intercept of the concentration-time curve of the terminal elimination phase; α = initial distribution phase rate constant, β-half-life = terminal half-life; V_c = volume of distribution in the central compartment; V_{ss} = volume of distribution at steady state, Cl = total body clearance, AUC = area under the concentration-time curve; MRT = mean residence time.

^{a, b}Like letters differ significantly, p < 0.05.

^cp = 0.08.

$$V_d = \left(226 + \frac{298 \cdot CrCl}{29.1 + CrCl} \right) \cdot (peso_corporal / 70)$$

Factores que modifican la distribución: factores patológicos

47

Grandes quemados

1. Fase aguda

2. Fase post-aguda, en la que se produce una reacción inflamatoria con edema debido a:

- Dilatación de los vasos y aumento de la presión en los capilares
- Aumento de la actividad osmótica en el tejido quemado
- Aumento de la permeabilidad de los capilares a macromoléculas

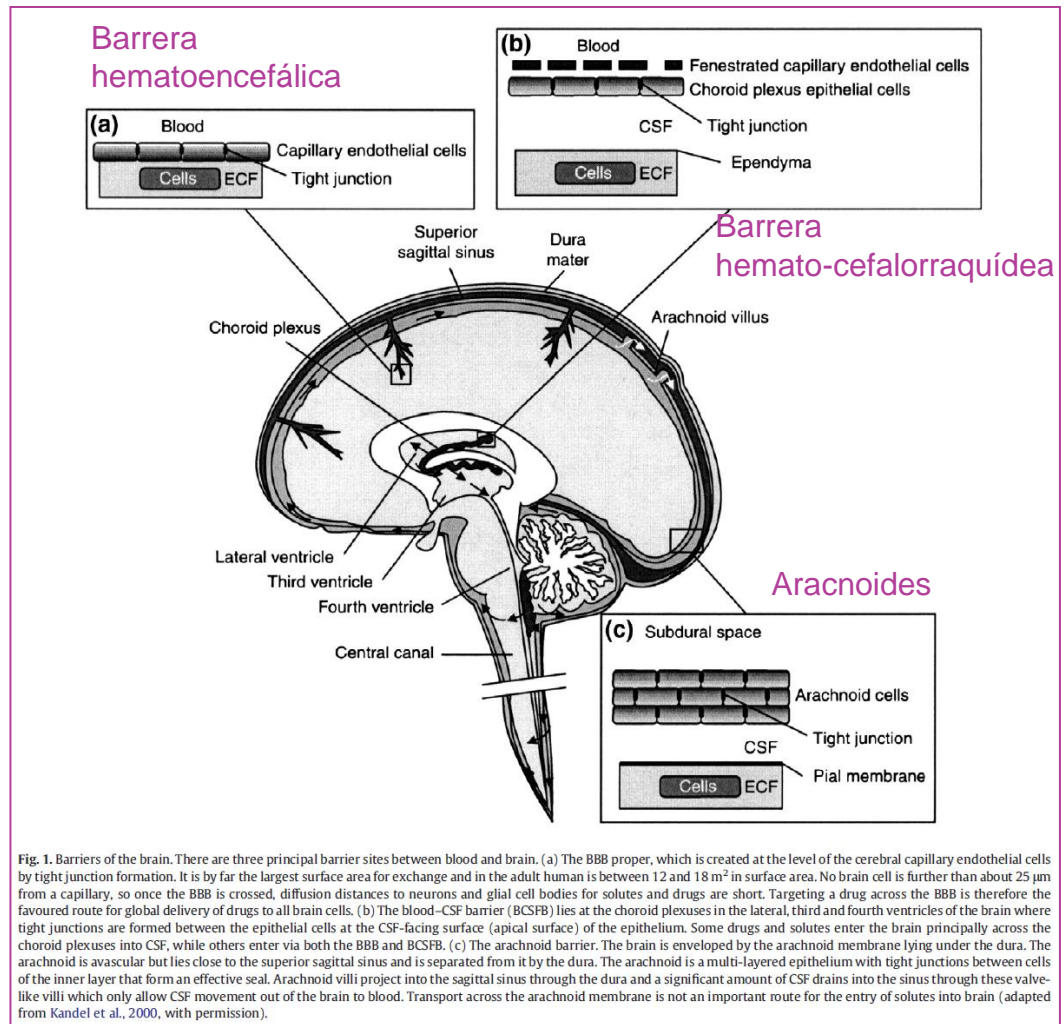


Cambios importantes en la distribución de fármacos

Distribución en SNC

48

Barreras que limitan el paso de fármacos a SNC



Distribución en SNC

Barreras que limitan el paso de fármacos a SNC:

- ❑ Barrera hematoencefálica
- ❑ Barrera hemato-cefalorraquídea
- ❑ Aracnoides

Distribución en SNC

50

Barrera hematoencefálica

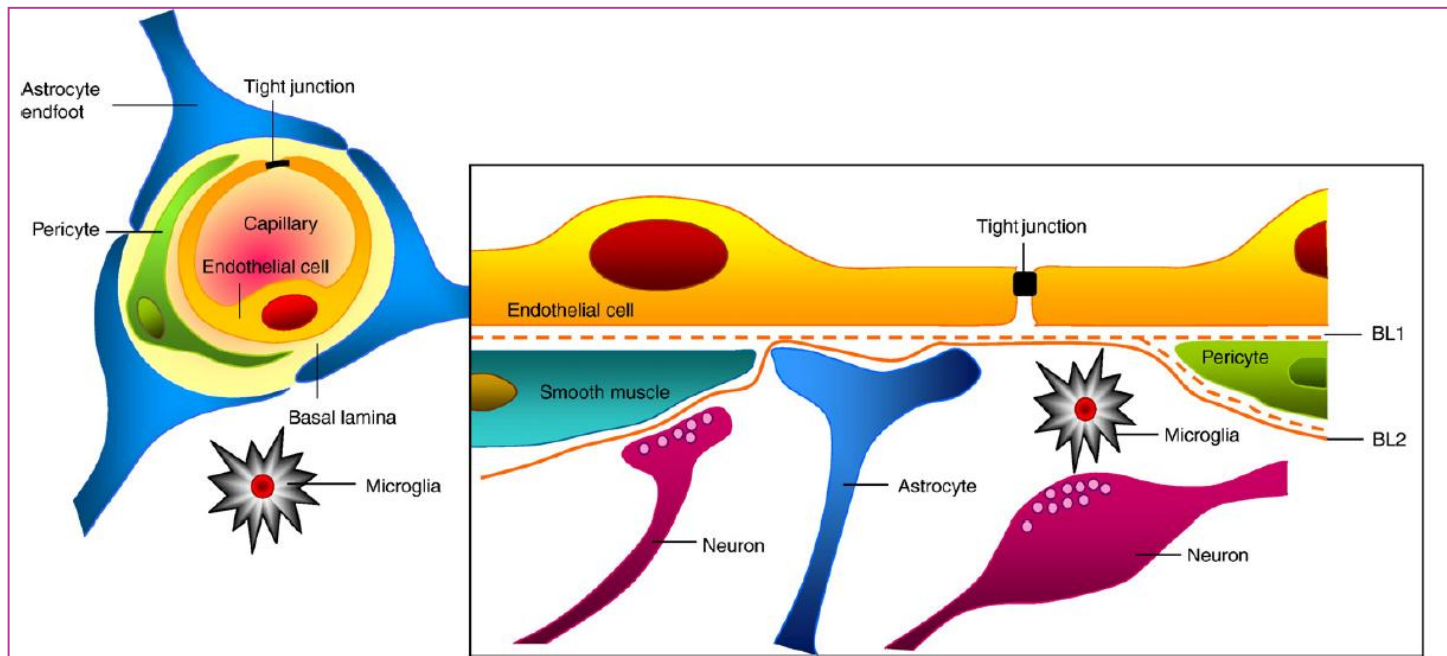


Fig. 2. The cell associations at the BBB. The cerebral endothelial cells form tight junctions at their margins which seal the aqueous paracellular diffusional pathway between the cells. Pericytes are distributed discontinuously along the length of the cerebral capillaries and partially surround the endothelium. Both the cerebral endothelial cells and the pericytes are enclosed by, and contribute to, the local basement membrane which forms a distinct perivascular extracellular matrix (basal lamina 1, BL1), different in composition from the extracellular matrix of the glial endfeet bounding the brain parenchyma (BL2). Foot processes from astrocytes form a complex network surrounding the capillaries and this close cell association is important in induction and maintenance of the barrier properties. Axonal projections from neurons onto arteriolar smooth muscle contain vasoactive neurotransmitters and peptides and regulate local cerebral blood. BBB permeability may be regulated by release of vasoactive peptides and other agents from cells associated with the endothelium. Microglia are the resident immunocompetent cells of the brain. The movement of solutes across the BBB is either passive, driven by a concentration gradient from plasma to brain, with more lipid-soluble substances entering most easily, or may be facilitated by passive or active transporters in the endothelial cell membranes. Efflux transporters in the endothelium limit the CNS penetration of a wide variety of solutes (based on Abbott et al., 2006).

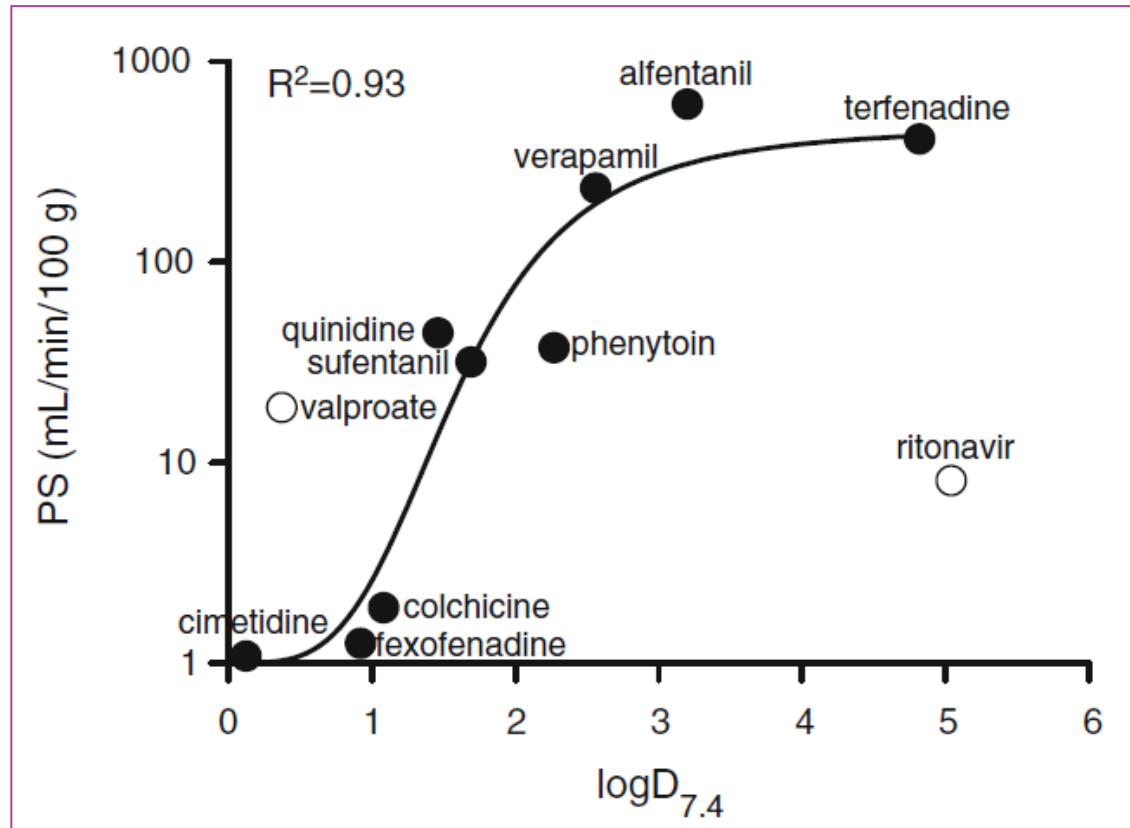
Distribución en SNC

51

- Mecanismos de paso de fármacos a través de la barrera hematoencefálica:
 - Difusión pasiva
 - Transportadores:
 - de entrada (*influx carriers*)
 - de salida (*efflux carriers*)

Distribución en SNC

52



Relación entre la penetración en cerebro y el coeficiente de reparto octanol-agua

Distribución en SNC

53

Formas de incrementar el acceso de fármacos al SNC

1. Administración directa SNC
2. Barrera hematoencefálica:
 1. Mejorar propiedades físico-químicas
 2. Selección de fármacos con afinidad por los transportadores de entrada
 3. Inhibidores de transportador de salida (glicoproteína)
 4. Aumentar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (manitol)
5. Nuevos sistemas de liberación de fármacos
 1. Implantes
 2. Vectores (micro/nanopartículas)

Barrera placentaria

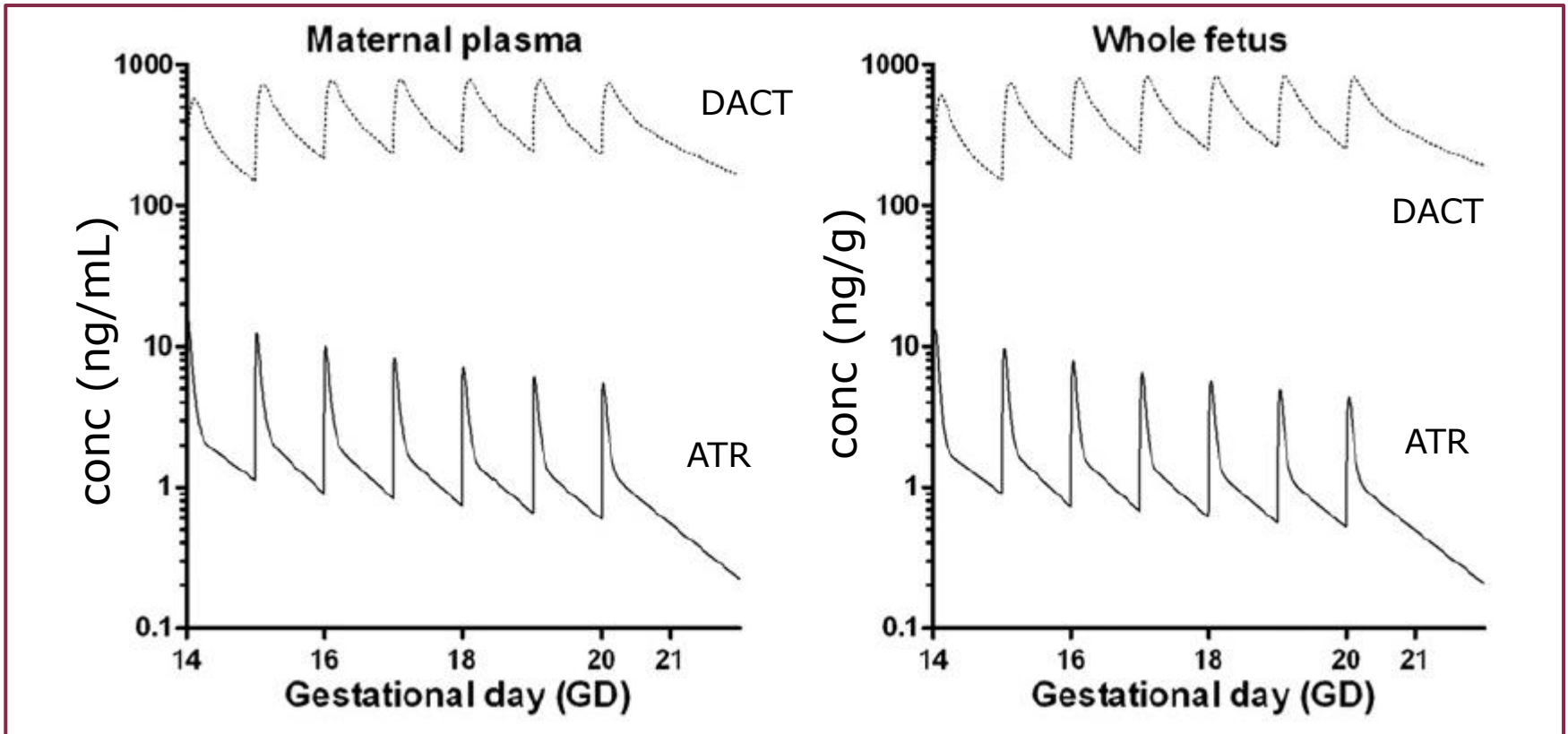
54

$$\frac{dC_m}{dt} = \frac{DR_p S}{A} (C_m - C_f)$$

- D: coeficiente de difusión
- R_p : coeficiente de reparto en la placenta
- S: superficie
- A: espesor de la placenta
- C_m : concentración plasmática materna
- C_f : concentración plasmática fetal

Barrera placentaria

55



Perfil de niveles plasmáticos de atracina (ATR) y su metabolito principal (DACT) en ratas

Vectorización de fármacos

56

Acumulación del fármaco en el órgano o tejido diana selectivamente, independientemente del lugar y método de administración

Ventajas

- Aumenta la concentración de fármaco en el lugar de acción:
 - Mayor eficacia
 - Reducción de la dosis
- Disminuye el acceso de fármaco a otros tejidos → menor toxicidad

Retos

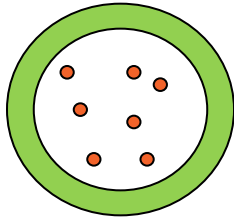
- Definir dianas
- Liberar el fármaco en el lugar y en el momento adecuado

Vectorización de fármacos

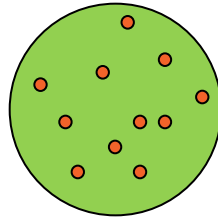
57

Sistemas para vectorizar fármacos

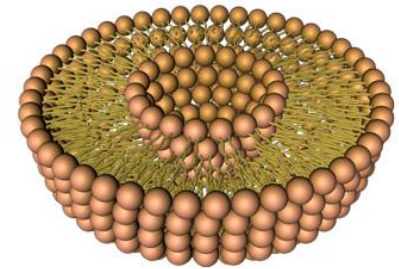
1. Micro/nano cápsulas (sistemas reservorio)
2. Micro/nano esferas (sistemas matriciales)
3. Liposomas



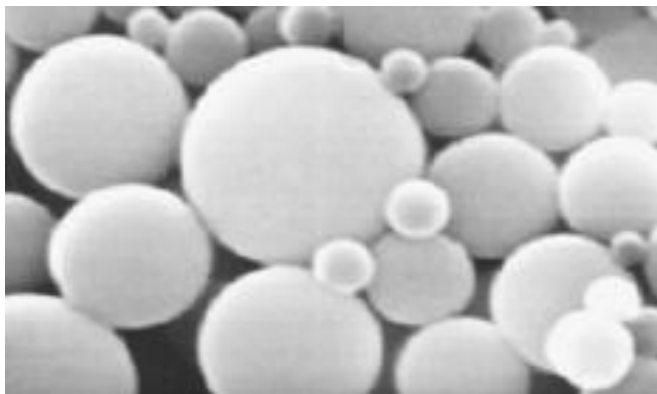
Micro/nano cápsula



Micro/nano esfera



Liposoma



Publicada en Wikillerato con licencia Creative Commons. http://www.wikillerato.org/Imagen:Membrana_liposoma.jpg.html

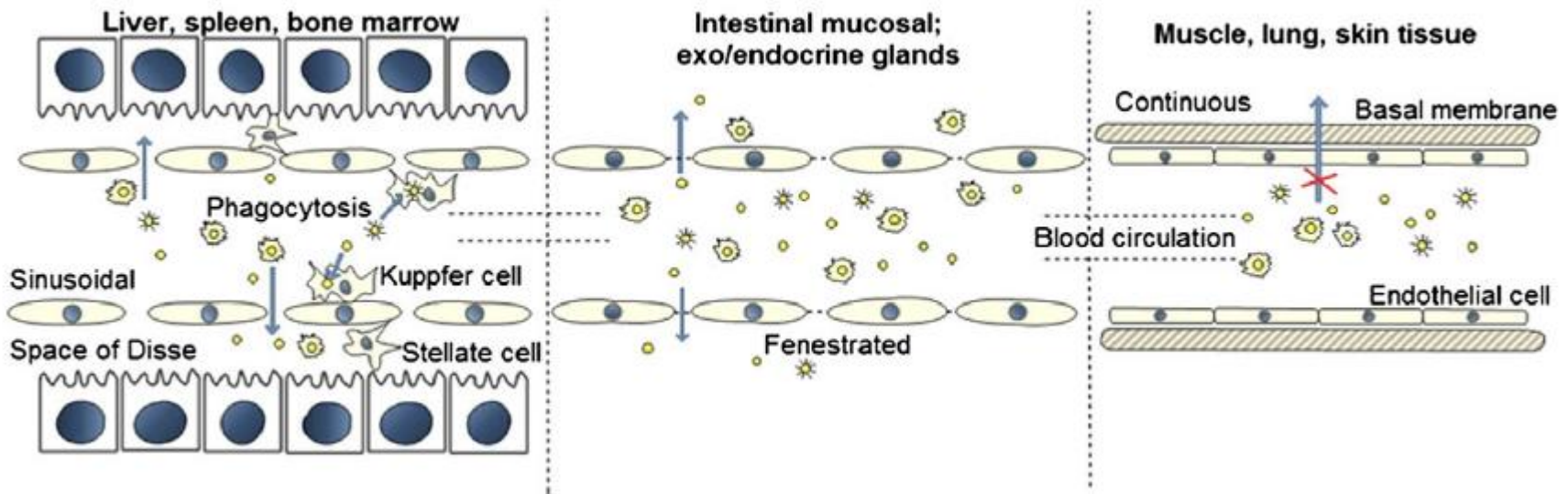
Igartua M y cols. *Eur J Pharm Biopharm* 2008;69:519-526

Vectorización de fármacos

58

Mecanismos de captación

- Endocitosis
- Fusión de lípidos (vectores lipídicos)



Nanostructures may reach different tissues and organs via the mechanisms proposed above. In muscle, lung, and skin tissue, the basal membrane can prevent extravasation of nanostructures larger than 10 nm. Larger nanostructures may be able to pass through fenestrated capillaries to reach the intestinal mucosal surface and exocrine or endocrine glands. The capillaries in liver, spleen, and bone marrow are sinusoidal/discontinuous. Thus, it is relatively simple for nanostructures to pass into these tissues and undergo cellular internalization. Kupffer cells in liver may also take up nanostructures via phagocytosis.

Vectorización de fármacos

59

Características ideales de los sistemas transportadores de fármacos

1. Tamaño y forma adecuados
2. Biocompatibilidad y biodegradabilidad
3. Adecuada capacidad de asociación del principio activo
4. Facilidad para su producción a gran escala y en condiciones de esterilidad
5. Estabilidad durante el almacenamiento

Vectorización de fármacos

60

Estrategias para incrementar la capacidad de vectorización

1. Sistemas **magnéticos**
2. Recubrimiento con **agentes tensioactivos**
3. Sistemas **pegilados (polietilenglicol)**
4. **Ligandos: anticuerpos monoclonales**

