

Absorción de fármacos

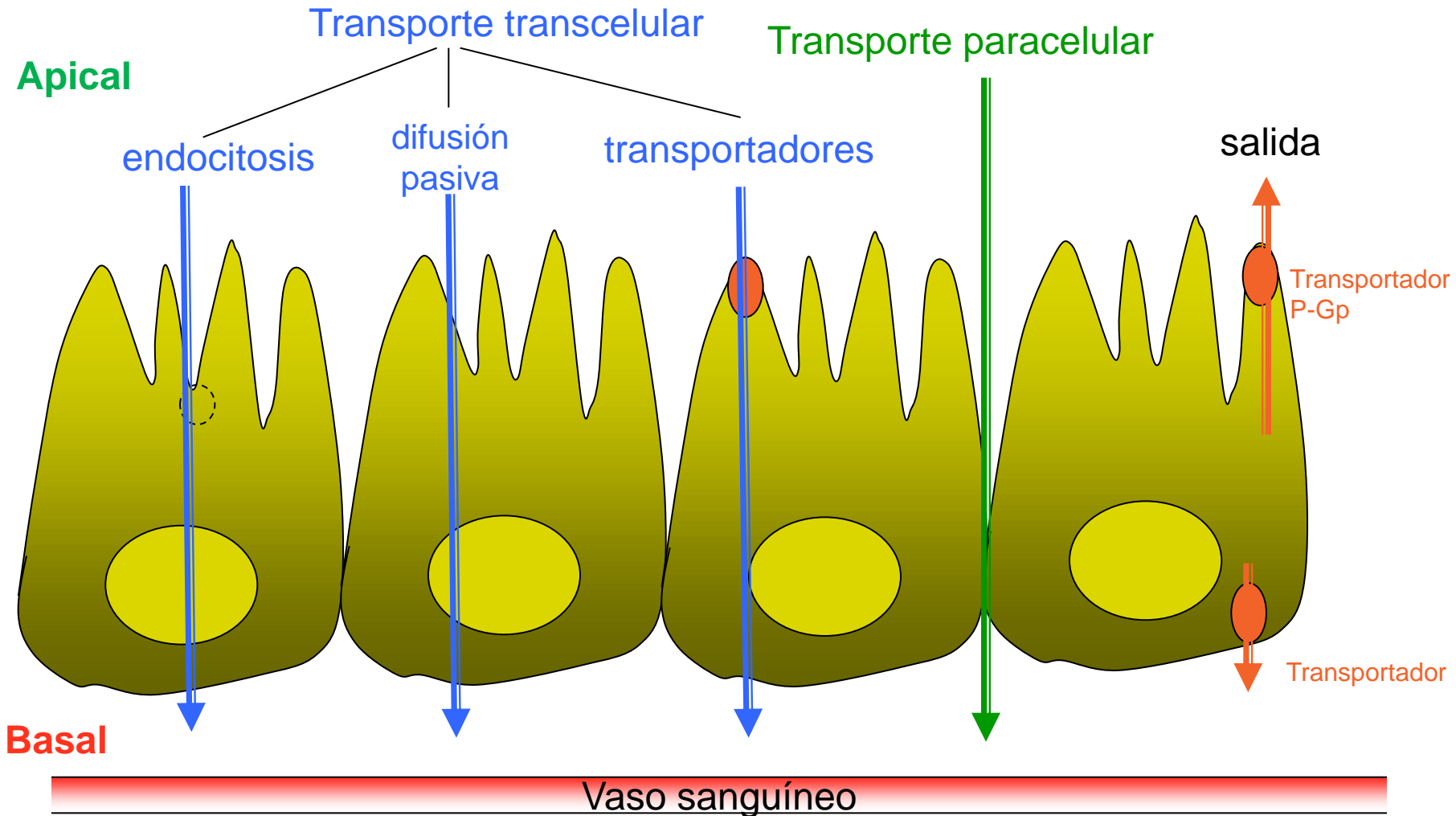
Adaptado de: OCW Farmacia Galénica [2013/12] [cas]
http://ocw.ehu.es/file.php/199/Tema_4_Absorcion_OCW_mod.pdf

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*

Mecanismos de absorción

3



Mecanismos de absorción

4

Transporte paracelular

Intestino \Rightarrow área disponible para transporte paracelular: 0,01% de la superficie

Minoritario

Solo para fármacos hidrófilos

Tamaño molecular ($<11 \text{ \AA}$)

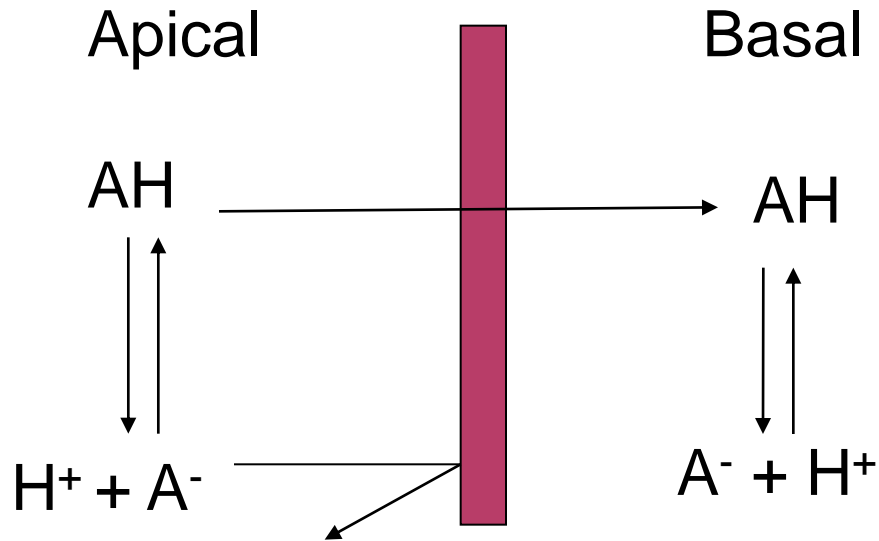
Puede estar incrementado por la acción de algunos alimentos, que producen una relajación de las uniones intercelulares

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

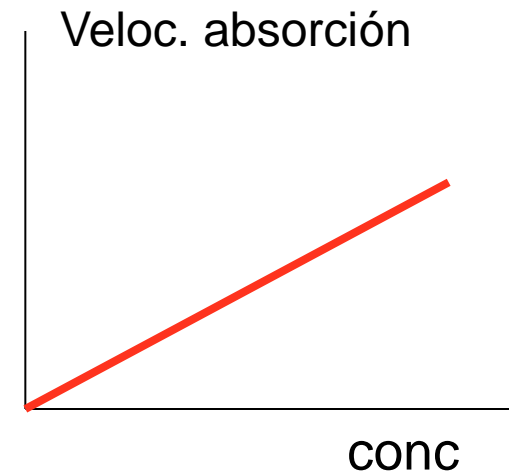
5



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

6

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

7

Ecuación de Henderson-Hasselbach

Ácidos

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

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

Bases

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

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

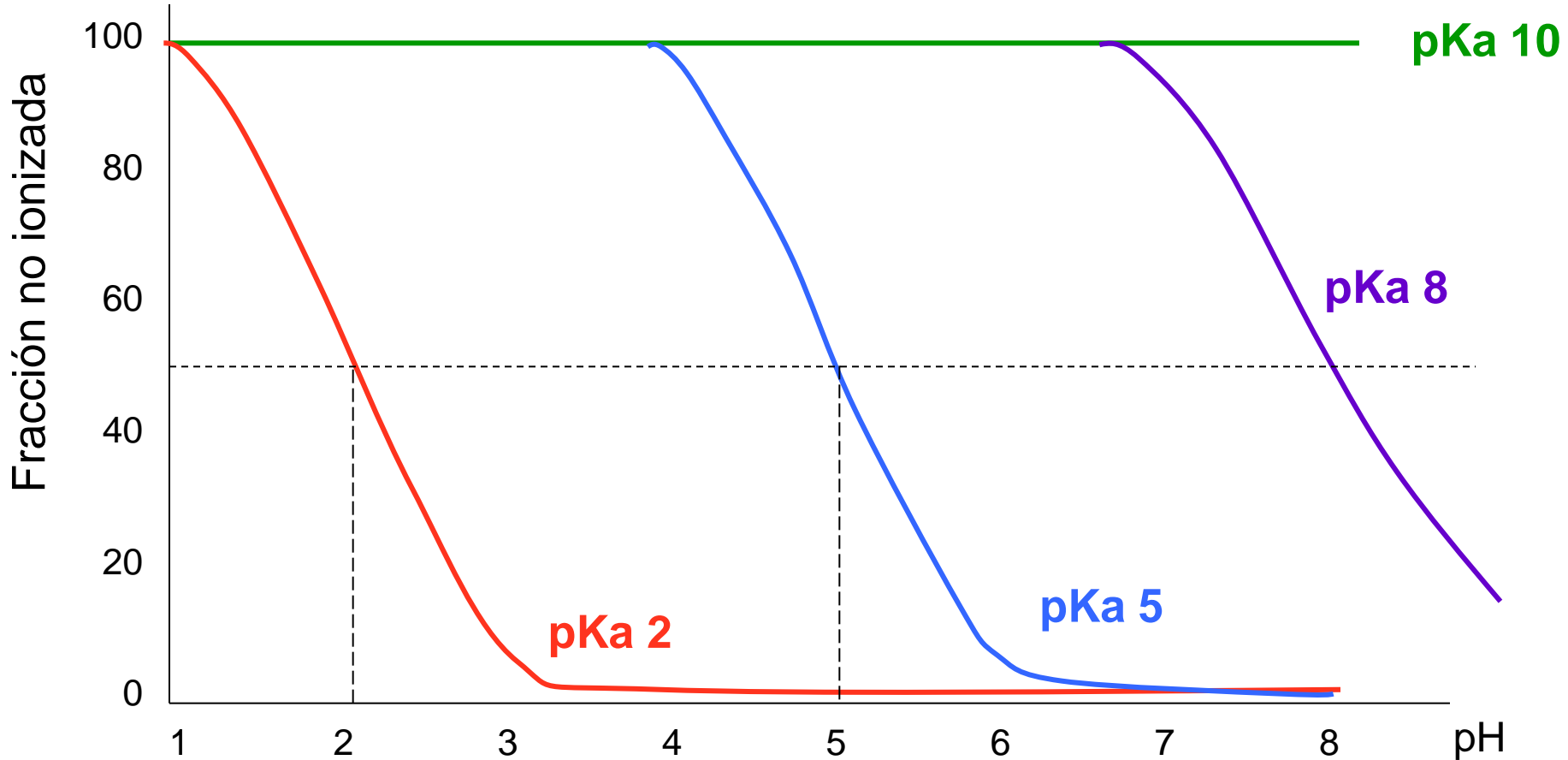
Teoría del pH de reparto

8

	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	BASES FUERTES	
		10		
		11		
		12		
13				
14				
				No absorción

Teoría del pH de reparto

9



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

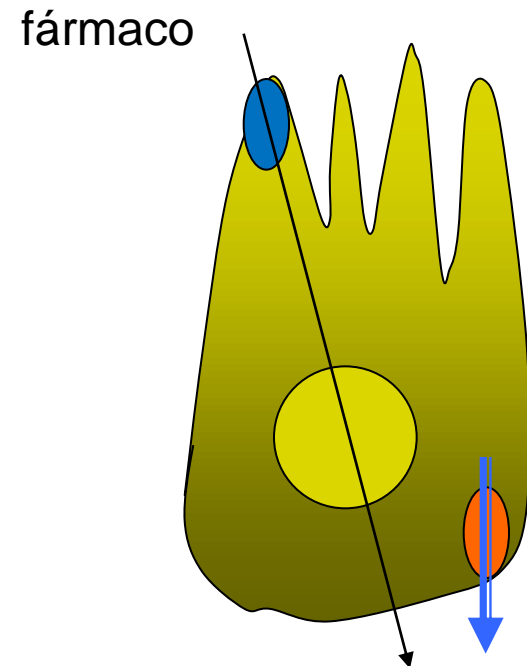
Transporte mediado por transportadores

10

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

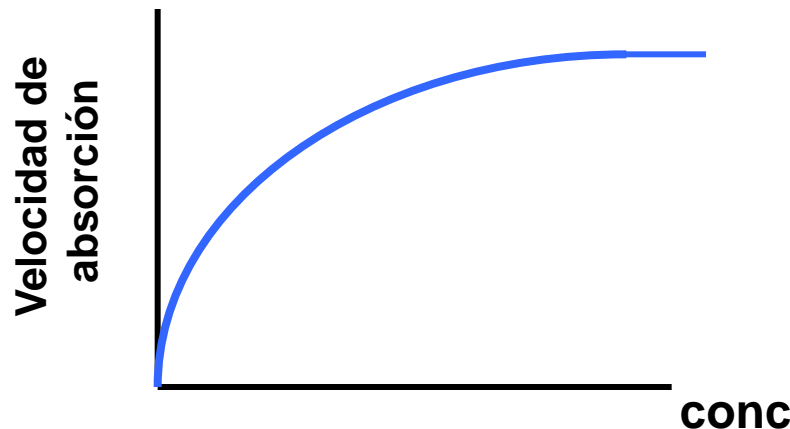


Transporte mediado por transportadores

11

Características

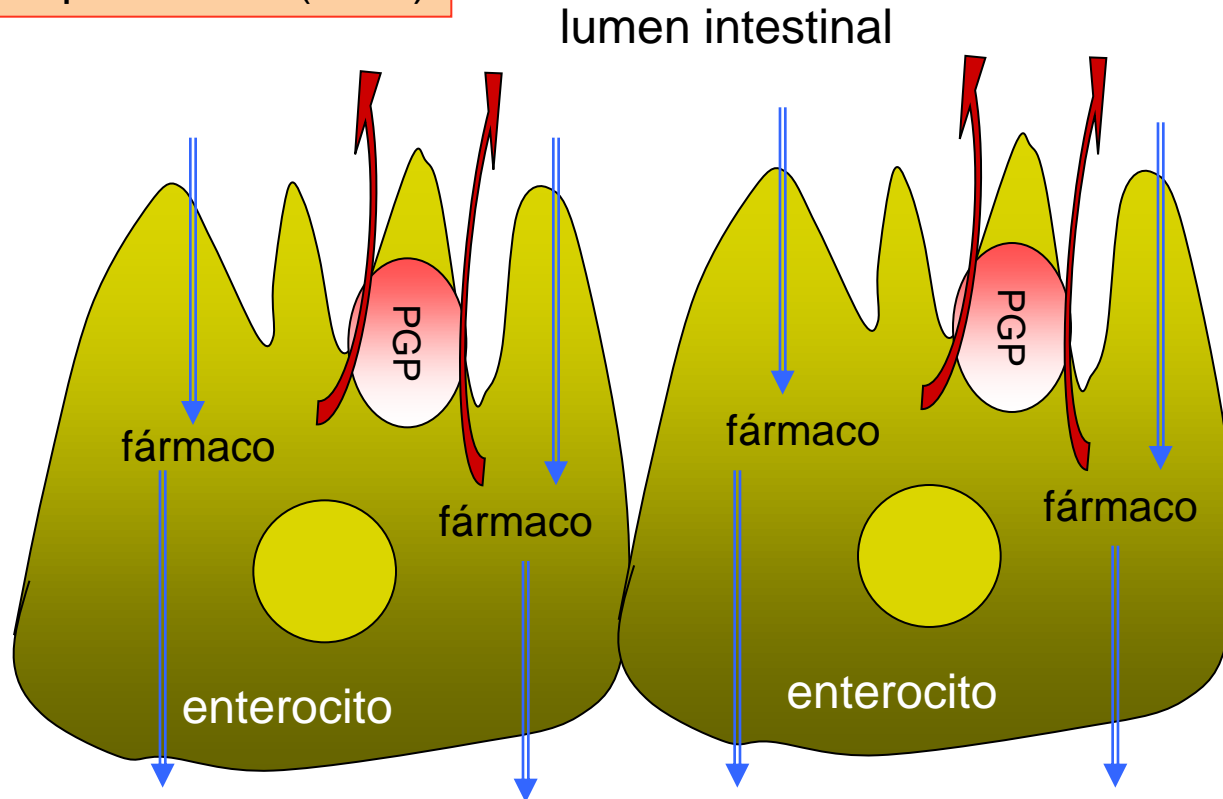
1. Específico
2. Saturable
3. Puede haber inhibición competitiva
4. Consumo de energía (transporte activo)
5. Sin consumo de energía (difusión facilitada)



Transporte mediado por transportadores

12

Expulsión: glicoproteína P (PGP)



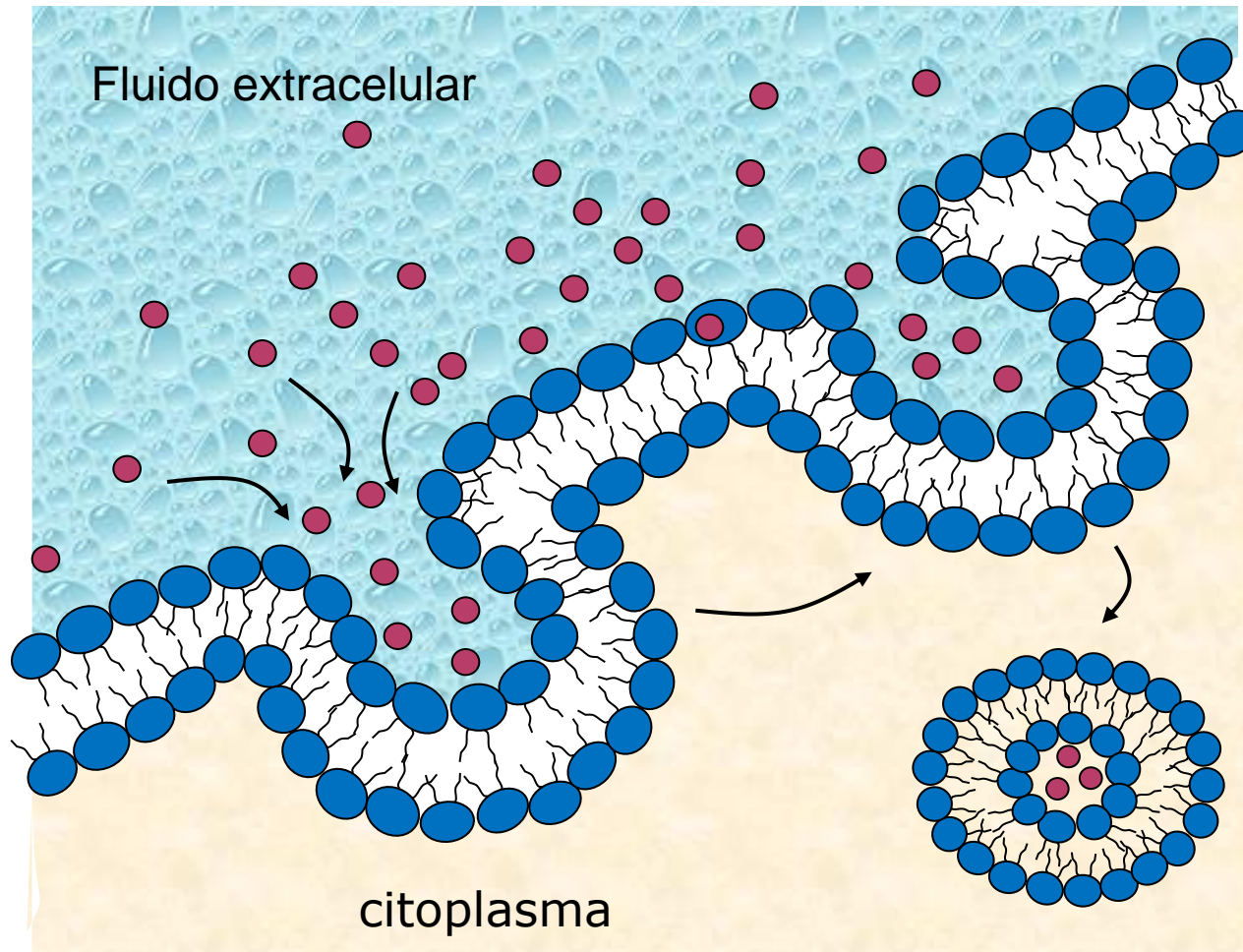
circulación
sanguínea

La glicoproteína P aumenta del estómago al colon
Importante la hidrofobicidad

Endocitosis

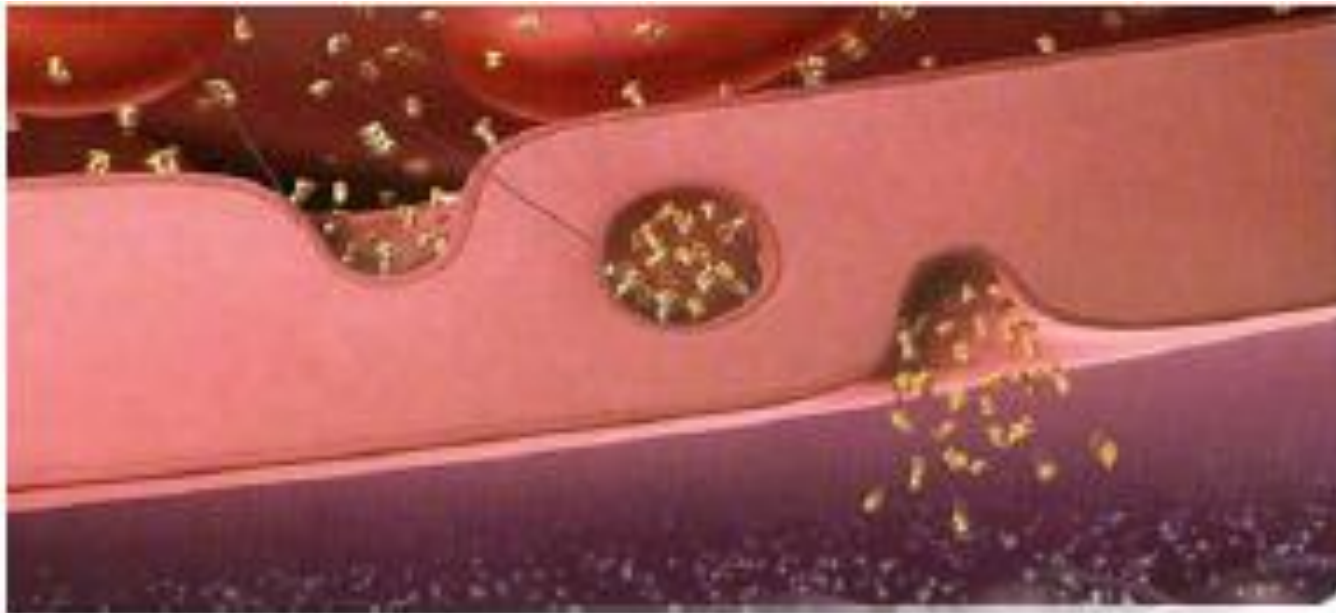
13

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



Endocytosis

14

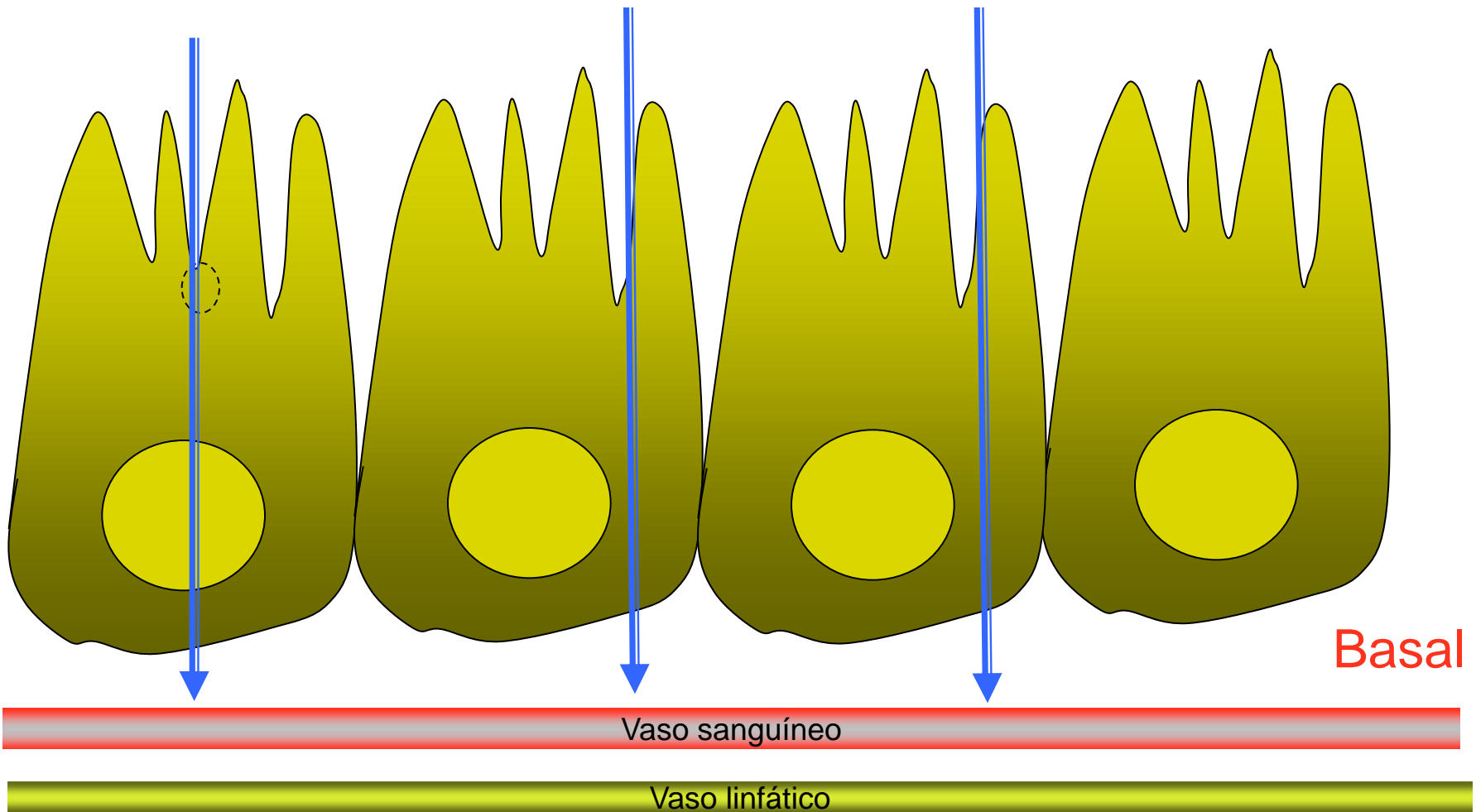


Kratz F, Elsadek B. J Control Release 2012;161:429–445

Transporte linfático

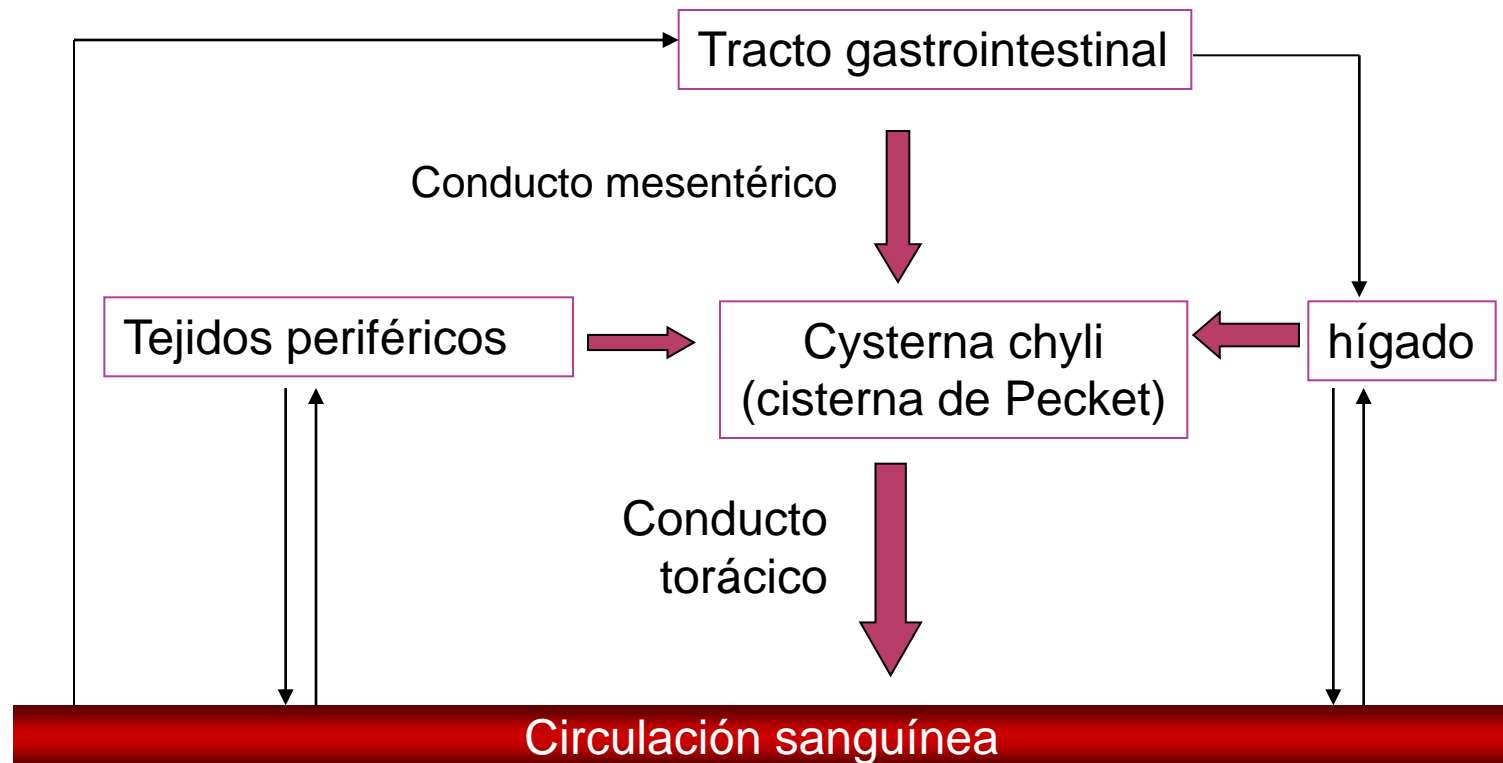
15

Apical



Transporte linfático

16



Transporte linfático

17

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

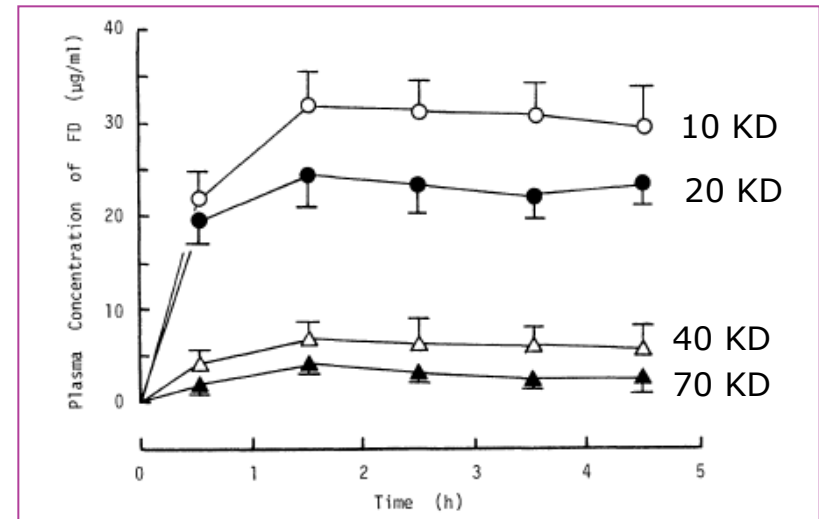
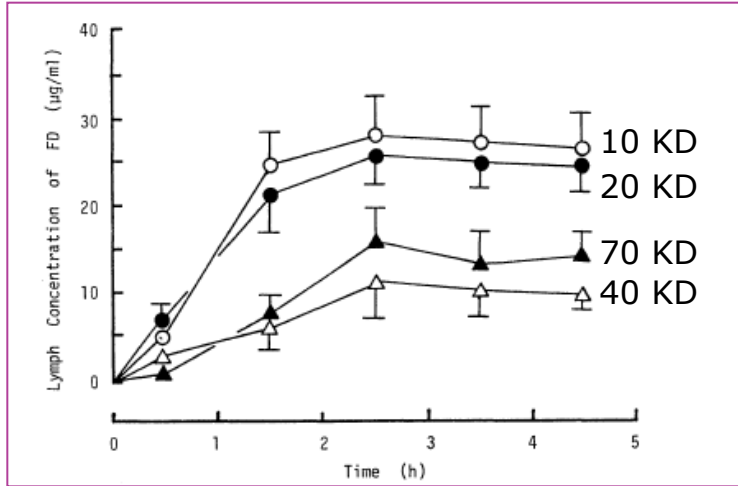
Adecuada solubilidad lipídica

Efecto del vehículo sobre el transporte linfático:

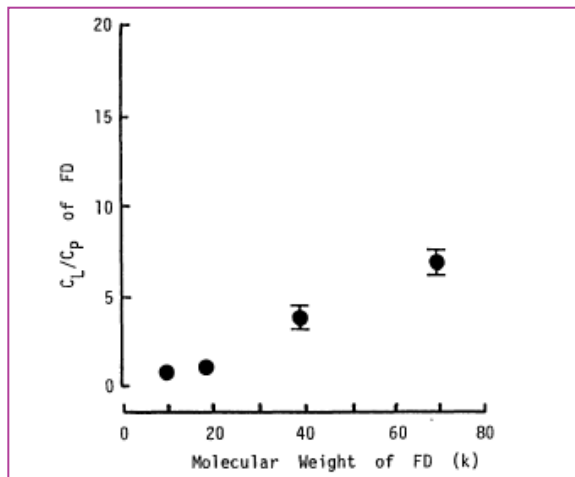
- La co-administración de lípidos aumenta la absorción linfática
- Los ácidos grasos:
 - >12 átomos de carbono: transporte linfático
 - <12 átomos de carbono: transporte sangre portal

Transporte linfático: influencia del tamaño molecular

18



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



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

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

Transporte linfático: influencia de la lipofilia

19

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: influencia del vehículo

20

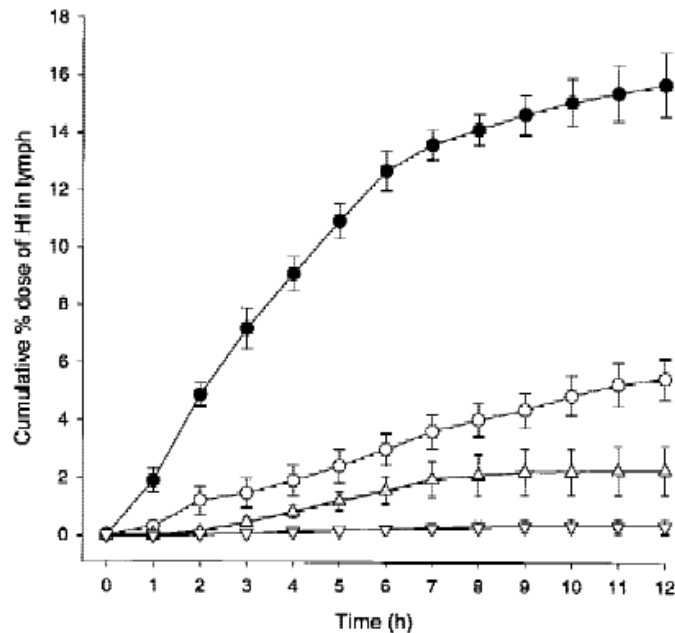


Figure 1. Cumulative lymphatic transport of halofantrine (mean % dose \pm SE; $n = 4$) after oral administration in long-chain, C₁₈ (●); medium-chain, C₈₋₁₀ (○); and short-chain, C₄ (△) triglyceride lipid-based formulations, and a lipid-free (▽) formulation.

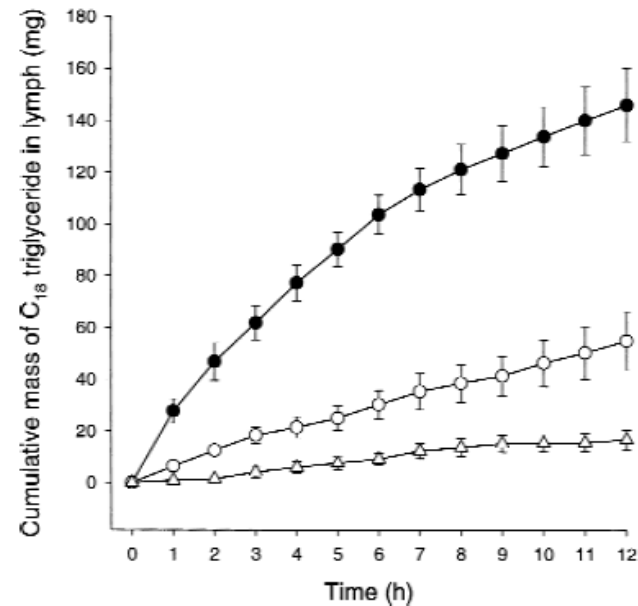


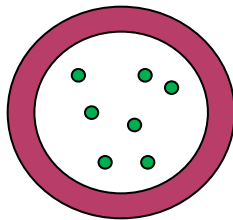
Figure 2. Cumulative total mass of C₁₈ triglyceride (mean \pm SE; $n = 4$) in rat lymph after oral administration of halofantrine in long-chain, C₁₈ (●); medium-chain, C₈₋₁₀ (○); and short-chain, C₄ (△) triglyceride lipid-based formulations.

Captación de micro/nano partículas

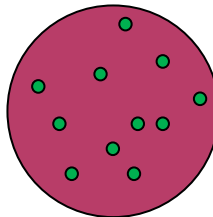
21

TIPOS DE MICRO/NANO PARTICULAS

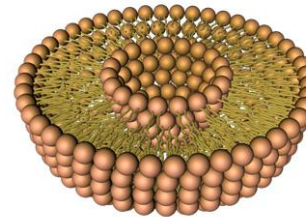
1. Micro/nano cápsulas (sistemas reservorio)
2. Micro/nano esferas (sistemas matriciales)
3. Liposomas



Micro/nano cápsula



Micro/nano esfera



Liposoma

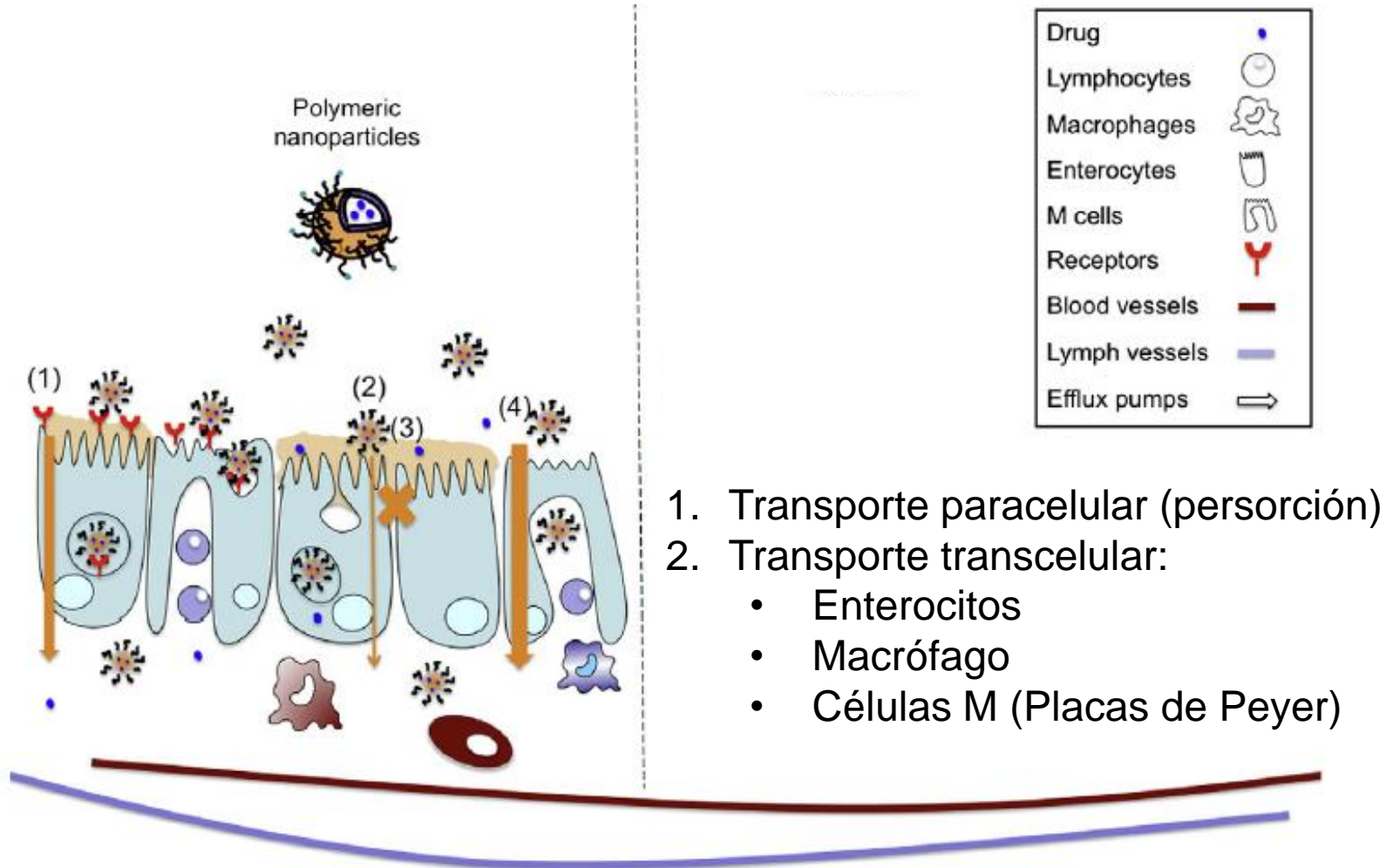
Autor: 2mdc.com.
Licencia Creative commons.
http://www.wikillerato.org/Image/n:Membrana_liposoma.jpg.html

MECANISMOS DE CAPTACIÓN DE MICRO/NANO PARTICULAS

1. Transporte paracelular: persorción
2. Transporte transcelular a través de los enterocitos y macrófagos
3. Absorción a través de las células M presentes en las placas de Peyer

Captación de micro/nano partículas

22



1. Transporte paracelular (persorción)
2. Transporte transcelular:
 - Enterocitos
 - Macrófago
 - Células M (Placas de Peyer)

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

23

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

24

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

Captación de micro/nano partículas

25

FACTORES QUE AFECTAN A LA CAPTACION DE PARTICULAS

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

Promotores de la absorción

26

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	

Métodos de estudio de la absorción

27

1. *In vitro*

a) Líneas celulares

1. PAMPA: parallel artificial membrane permeability
2. Cultivos celulares (CACO-2)
3. Otras líneas celulares: MDC, 2/4/A1, HT29

b) Animales de experimentación

1. Anillos intestinales
2. Sacos invertidos

2. *In vivo*

a) Animales de experimentación: sustancias marcadas

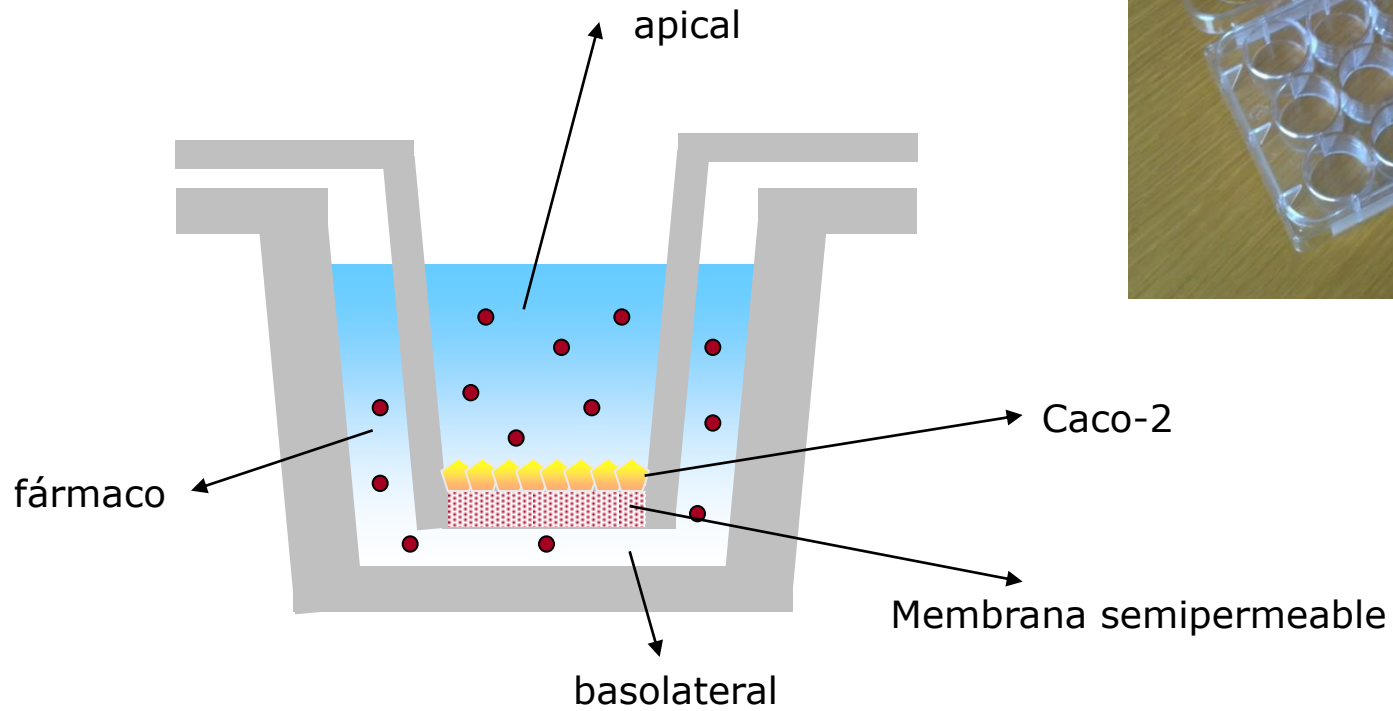
b) Humanos

3. *In silico*

In vitro

29

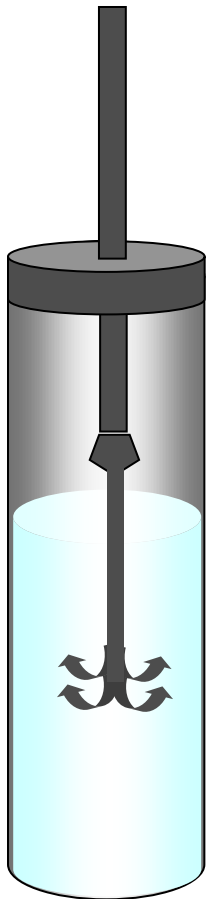
2. Cultivos celulares (caco-2)



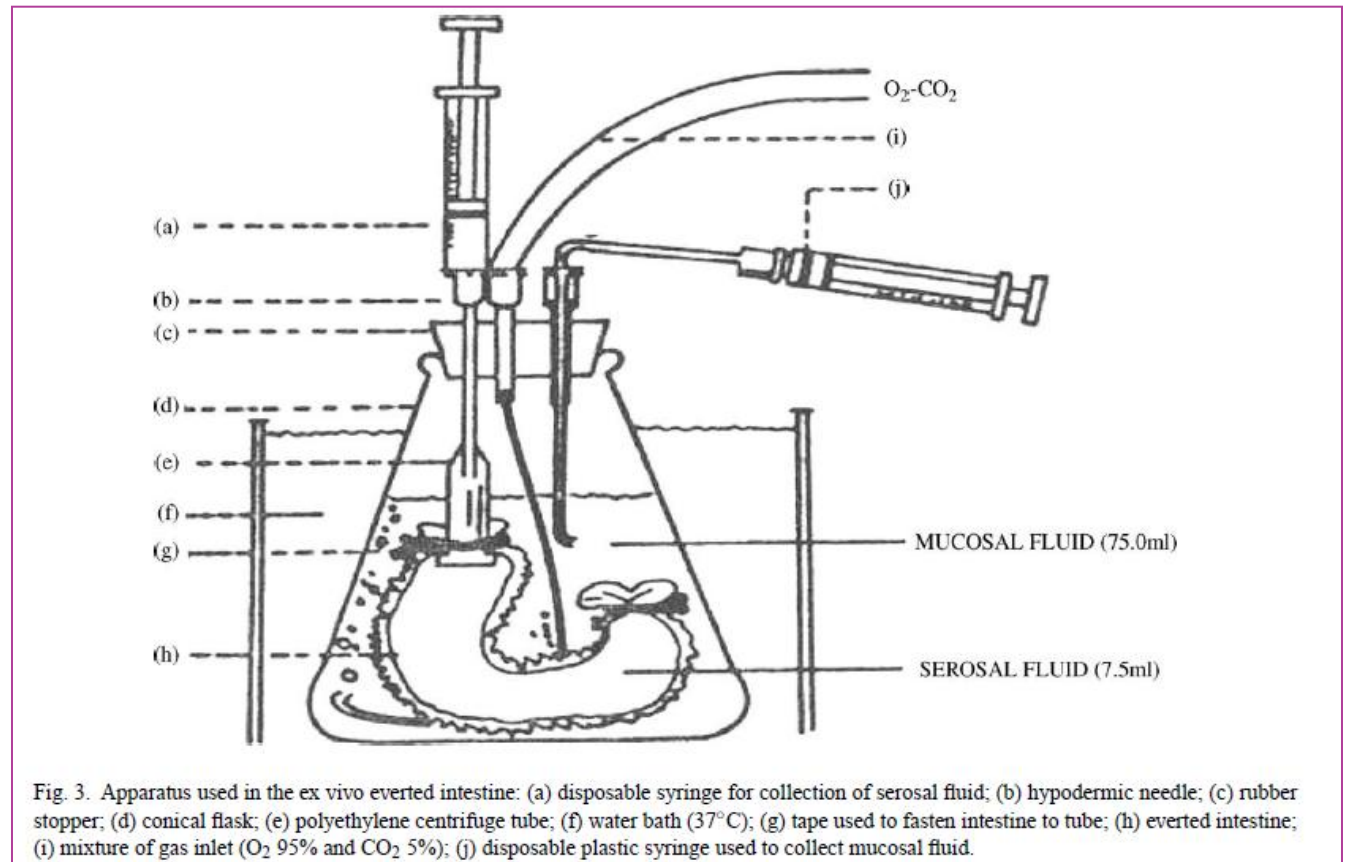
In vitro: animales de experimentación

30

Anillos intestinales



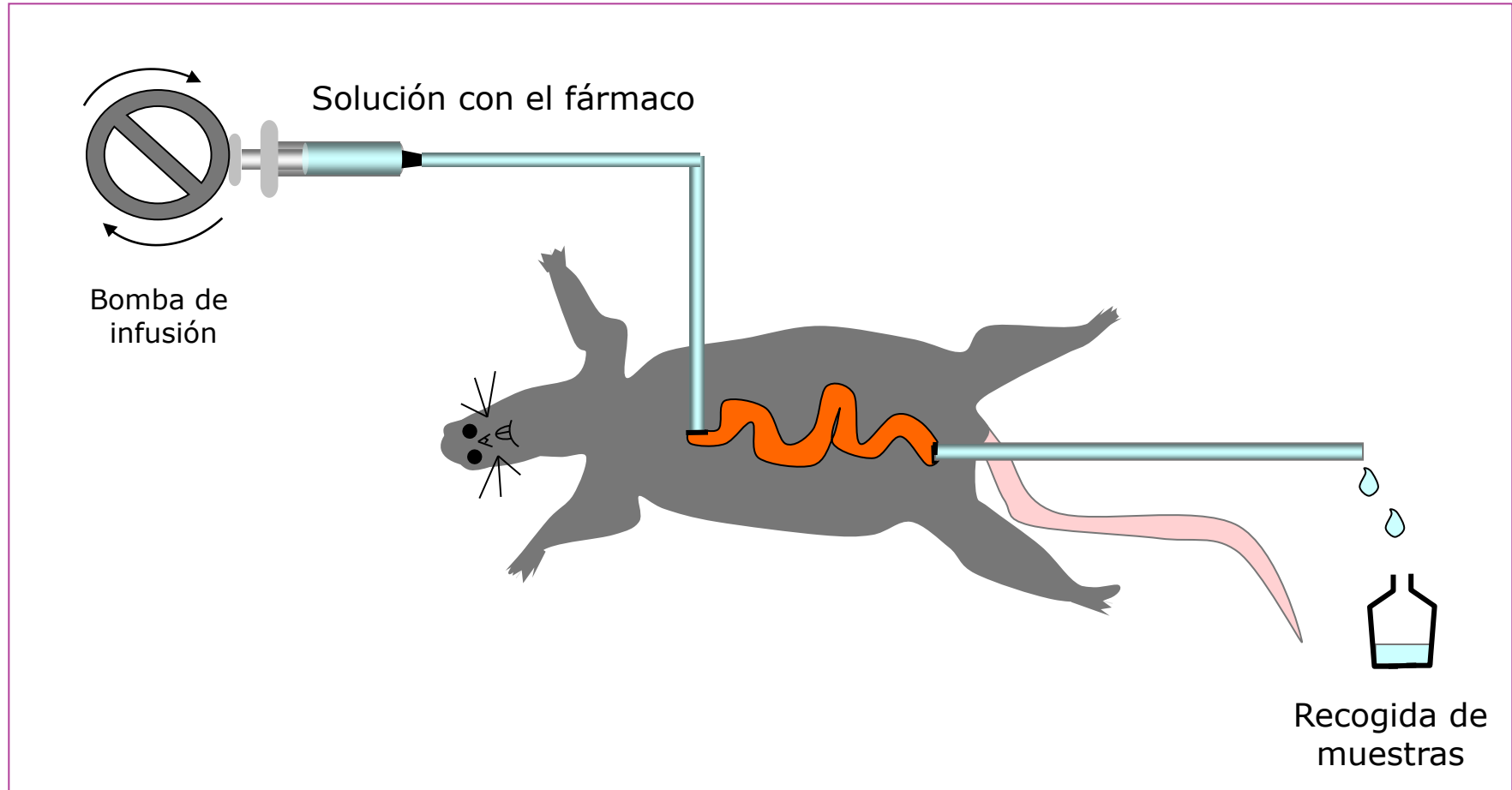
Sacos intestinales invertidos



Avadi MR, Jalali A, Sadegui AM, Shamimi K, Bayati KH, Nahid E, Dehpour AR, Rafiee-Tehrani. *Int J Pharm* 2005;293:83-89

In situ: animales de experimentación

31



Esquema del modelo de perfusión intestinal de rata

In vivo: estudios en humanos

32

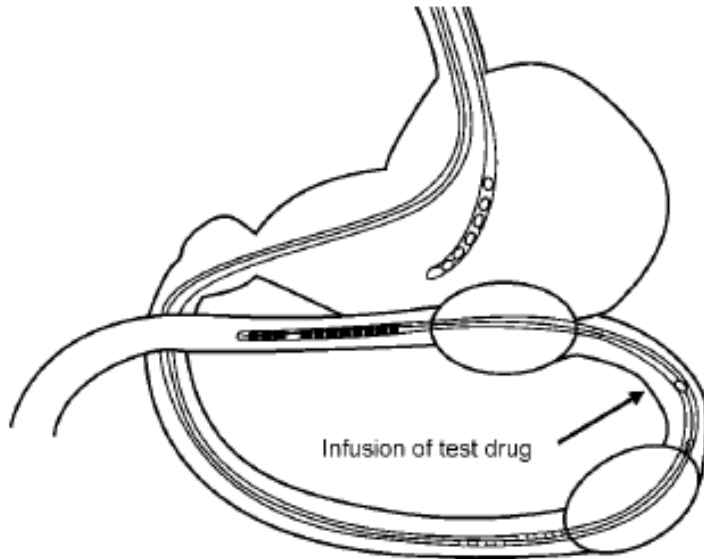


Figure 1. The LOC-I-GUT tube isolated a 10-cm long jejunal segment in the proximal jejunum. The diameter and the mantle area of this isolated intestinal segment were accurately determined using different radiological methods.

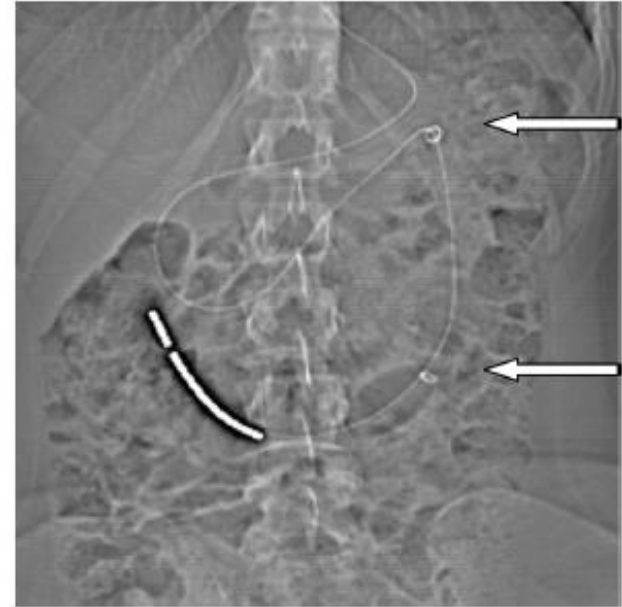


Figure 2. Radio opaque markers delineate the LOC-I-GUT segment (arrows) and reveal the positioning of the tube in the proximal part of jejunum. The outer diameter of the LOC-I-GUT tube is 5.3 mm.

Sistema utilizado para estudiar la permeabilidad en humanos

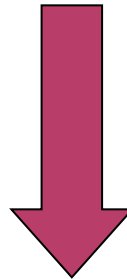
Knutson T, Fridblom P, Ahlström H, Magnusson A, Tannergren C, Lennernäs H. Mol Pharmaceutics 2009; 6:2-10.

Predicción *In silico*

33

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