Excmos. e Ilmos. Sres.
Señoras y Señores:

Gracias a la amabilidad y benevolencia de los académicos, me cabe el honor, en el día de hoy, de incorporarme, como miembro de número, a ésta docta corporación. Pero, por si ello fuera poco, el honor y la responsabilidad se acrecientan al ocupar la vacante de don Ricardo Montequi y Díaz de Plaza. Probablemente, la razón de mi elección habrá que buscarla en una línea directa de transmisión de magisterio, y en la relación tan fuertemente afectiva que, desde el primer momento, establecí con don Ricardo. Me formé de la mano del profesor Otero Aenlle, quien, a su vez, recibió de don Ricardo su formación científica y, en buena parte, humana. Esta es la razón por la que don Ricardo me llamaba, o se refería a mí, como su nieto.

Mirando hacia atrás desde este penúltimo recodo del camino, veo un tanto desdibujada la figura de un alumno que se incorporaba, en octubre de 1946, al incipiente laboratorio de Físico-química que, con más entusiasmo que medios materiales, estaba montando el profesor Otero Aenlle en la Facultad de Farmacia de Santiago. Dos colaboradores cualificados, Josefa Ron y Serafín García, ayudaban al profesor Otero en su labor docente. ¿Qué tenía este joven alumno para merecer la confianza y el trato cordial y humano del profesor Otero y sus colaboradores? Entonces, solo inquietud y laboriosidad. Hoy, treinta y seis años después, una inmensa gratitud por lo mucho que me ayudaron, por sus inapreciables enseñanzas, su guía y su tutela. Lamento, don Enrique, mi incapacidad para expresar fielmente los sentimientos que ahora me animan; pero ello no me acongoja porque usted y yo sabemos que existe otra forma más pura y elocuente de comunicación, que no precisa del auxilio de las palabras porque rebasa los límites de percepción sensorial.

Mi primer contacto con don Ricardo, al igual que el de muchas generaciones de farmacéuticos y científicos, fue a través de la letra impresa. Su magistral tratado «Elementos de Química», declarada en 1926 texto único de química para todos los Institutos de España (tenía entonces don Ricardo treinta y tres años), fue nuestra guía en la introducción a esta materia. Con posterioridad, y ya en la Facultad de Farmacia, sus Química Inorgánica, Analítica y Aplicada, constituyen libro de texto, y lectura permanente durante nuestros estudios de licenciatura.

Pero, simultáneo al manejo de estos libros es su conocimiento personal, durante una de sus asiduas visitas a Santiago de Compostela, y a su Facultad

de Farmacia de la que, a la sazón, yo era alumno. La persona eclipsa la imagen que de ella se tenía a través de su obra. Su agudeza, simpatía, su «saber estar», ganaban las voluntades de inmediato. Estar a su lado era una lección permanente. ¿De qué? De todo. De lo que es el pensamiento científico, del rigor en la experimentación y en la interpretación de resultados, de lo que es la vida misma. Avido de este afán de recibir las ideas, que tan generosamente distribuía, buscaba la ocasión de conversar con él, que cristalizaba en agradables paseos por las ruas compostelanas tras su habitual visita a la Facultad durante los períodos de vacaciones.

Su curriculum fue excepcional. Catedrático de Instituto y de Universidad, Rector, primero, y Rector Honorario después, de la Universidad de Santiago de Compostela. Jefe del Departamento de Química del Instituto Español de Oceanogramía. Miembro de Honor de la Asociación de Farmacia y Bioquímica de Argentina, correspondiente de la Academia de Farmacia de Brasil, Doctor Honoris Causa por la Universidad de Burdeos, Director de la Real Academia de Farmacia y un largo etcétera.

Su labor científica, plasmada en libros e innumerables publicaciones, entre las que destaca el estudio de las combinaciones organometálicas de Molibdeno, Vanadio y Wolframio y su reacción del zinc, le hicieron acreedor de renombre internacional. Pero todo esto palidece al lado de la arrolladora personalidad de don Ricardo. Por ello quiero concluir este boceto, que no semblanza, de la figura del profesor Montequi con el más emocionado homenaje de respeto, admiración y cariño a la persona, al hombre, artífice de mi formación profesional, por lo que me ha transmitido en nuestra relación directa y a través de la tutela permanente de su discípulo el profesor Otero, mi maestro del pasado, del presente y del futuro.

Gracias, don Ricardo, por lo que ha hecho por nosotros, y, en este nosotros, englobo un numeroso colectivo en el que nos encontramos muchos de los aquí reunidos en este acto.

Los académicos, doctores Otero, Doadrio y Mosqueira presentaron mi candidatura a esta Real Academia. A ellos mi sinsero agradecimiento, así como a los demás compañeros que apoyaron la propuesta respaldándola con su voto. Prometo esforzarme por no defraudar la confianza y sentimiento de amistad que en mí han depositado... Pero... ¿Lograré unos resultados proporcionales al esfuerzo que estoy dispuesto a realizar? He aquí mi permanente duda y recelo. No obstante, y por eso, gracias.

Durante el XL Congreso Internacional de Ciencias Farmacéuticas, celebrado en Madrid en septiembre de 1980 bajo los auspicios de la F. I. P., el profesor G. Levy formulaba algunas consideraciones sobre la educación farmacéutica. Dos meses después reafirmaba sus ideas en un artículo titulado «La educación farmacéutica en el futuro» (1) que, sin duda alguna, desatará airadas polémicas, pero puede ser el necesario revulsivo para acelerar la adaptación de los conocimientos del farmacéutico a las cambiantes exigencias de su actividad profesional. En opinión del profesor Levy, los planes de estudio en la mayor parte del mundo preparan al farmacéutico para el ejercicio del «ayer», no para el de hoy, y muchos menos para el de mañana.

De la misma opinión es el profesor Speisser, suizo, que en colaboración con un grupo de colegas de diversos países, entre los que se encuentra España, está elaborando las bases de una nueva estructuración de las enseñanzas de Farmacia, con la idea de llegar a un acuerdo de homologación europea, apoyándose en lo que la sociedad pedirá al farmacéutico del año dos mil.

No seremos más prolijos en antecedentes, aunque los hay múltiples. Las posiciones respectivas, y complementarias, de Levy y Speisser son dos aldabonazos que deben despertar nuestra inquietud e invitarnos a la búsqueda de soluciones satisfactorias para adecuar la preparación del farmacéutico a la función que debe desarrollar. Admitir estas premisas no supone una confesión de incapacidad e inoperancia. Por el contrario, es una manifestación del sentido de autocrítica propio de una colectividad dinámica, consciente de su responsabilidad, y que siente la necesidad de enriquecer la parcela de la ciencia que cultiva. La debilidad late en aquellos que sólo soportan la mirada del acólito que le da incienso, no en el disconforme con el presente, y menos aún en el que, con espíritu previsor, trata de escudriñar el futuro para no perder la posición de vanguardia que los hechos y la historia le reconocen.

Al igual que el presente se construye con experiencias del pasado, la proyección hacia el futuro hay que realizarla desde la plataforma del presente. Es por ello que, de forma muy esquemática, queremos considerar la situación actual de las ciencias farmacéuticas en busca de los hilos conductores que nos aproximen a un futuro inmediato.

Si aceptamos la definición de Farmacia como «Ciencia que trata de la preparación y empleo de los medicamentos» (Diccionario ideológico de Julio Casares), y reflexionamos sobre el contenido y alcance de esta definición, el concepto que se nos ofrece es de tal amplitud que requiere el concurso de múlti-

ples especialistas en distintas áreas para abordar la gran diversidad de problemas que encierra.

El medicamento, núcleo y esencia de la Farmacia, no se puede considerar como un ente estático, o un paréntesis entre dos nadas. Se genera en la naturaleza o en el laboratorio de síntesis, se contrasta su calidad y riqueza mediante los procedimientos analíticos convencionales y con el auxilio de sofisticadas técnicas instrumentales. En el laboratorio de Farmacología experimental se dilucida su lugar y posibles mecanismo de acción; se evalúa su potencia por métodos farmacodinámicos, etc., así como efectos secundarios y colaterales. Tenemos, así, una molécula tipificada desde el punto de vista químico, físico-químico, farmacológico, toxicológico, etc. Pero, con todo, sólo hemos hecho las primeras singladuras en el azaroso periplo del medicamento.

Ese ente, ya tipificado y que creemos empezar a conocer, está destinado a actuar sobre un biosistema para curar, paliar, prevenir o diagnosticar un proceso patológico. En consecuencia, es preciso adecuarlo a la vía de administración, o, lo que es lo mismo, incorporarlo a una forma farmacéutica armónica con el objetivo que se persigue. De ello se ocupa la farmacotécnica, o tecnología farmacéutica, área de actividad genuinamente farmacéutica, que a la com- que se deriva de los condicionantes de seguridad y eficacia exigibles a los medicamentos en su forma de dosificación.

La década de los sesenta marca un hito en la evolución de las Ciencias Farmacéuticas. Levy (2), en 1960, cita diversos ejemplos en los que se revela la inequivalencia terapéutica de equivalentes genéricos, y, un año más tarde, el mismo autor en colaboración con Nelson (3), cita ejemplos de medicamentos en los que la forma de dosificación, o la formulación comercializada por distintos fabricantes, tenían tanta repercusión en la respuesta como el medicamento mismo. Campagna (4) refiere el caso de una enferma sometida a tratamiento con prednisona cuyo proceso curativo se interrumpe cuando cambia de unos comprimidos a otros elaborados por distinta firma comercial. Ambos tipos de comprimidos, los terapéuticamente eficaces y los ineficaces satisfacían las exigencias de la USP XVI, a la sazón vigente en Estados Unidos. El título del artículo es expresivo y, en cierto grado, paradógico: «Comprimidos inactivos de prednisona, USP XVI». La Farmacopea oficial, y una de las más estrictas, respaldaba la ineficacia terapéutica de una formulación. En años subsiguientes los ejemplos se multiplican. Se descubre un filón de fácil investigación experimental, se crea casi una psicosis de «caza de brujas», pero lo que es más importante, se revisan los conceptos que hasta entonces habían presidido el quehacer farmacéutico. Surge un nuevo cuerpo de doctrina y se asiste al nacimiento de una nueva disciplina, que brota con ímpetu arrollador, impulsada por un puñado de farmacéuticos con inquietud, preparación e ideas innovadoras. Son los primeros balbuceos de la Biofarmacia, que en el corto período de diez años se consolida y toma carta de naturaleza en el curricumlum farmacéutico. Quizá, los que hemos tenido la fortuna de asistir, y, muy modestamente, participar en este cambio de timón que orienta el rumbo de la nave

farmacéutica hacia derroteros tan esperanzadores, tenemos la doble visión interna y externa de la evolución, tan útil para comprender su sentido y entrever su alcance.

El término «Biopharmaceutics» fue sugerido en 1960 por G. Levy como título de un nuevo curso a desarrollar en la Universidad de California. En 1961, Wagner (5) utiliza el mismo término en un artículo en que revisa la absorción de medicamentos, y el papel que en este proceso juegan la solubilidad y cinética de disolución.

La traducción generalmente aceptada en España de la palabra inglesa «Biopharmaceutics» es la de Biofarmacia, y la complejidad de su contenido queda reflejada en las múltiples definiciones que se han propuesto para este término. Para Wagner es: «El estudio de las relaciones entre propiedades físicas y químicas del medicamento, propiedades físico-químicas y farmacéuticas de la forma de dosificación, factores fisiológicos, propiedades biológicas y farmacológicas sobre los efectos terapéuticos». Mucho más conciso en la forma, aunque con análoga complejidad en su contenido, es la definición propuesta por Gibaldi (6), según el cual es «La rama de las Ciencias Farmacéuticas que estudia las relaciones entre las propiedades físico-químicas del medicamento en una forma de dosificación y la respuesta terapéutica observada después de su administración».

La Academia de Ciencias Farmacéuticas de la Sociedad Americana de Farmacia define la Biofarmacia como: «El estudio de los factores que influyen en la biodisponibilidad de un medicamento en el hombre y en los animales, y el uso de esta información para optimizar la actividad farmacológica y terapéutica de sustancias medicamentosas en su aplicación clínica» (7).

Para Benet (8), la Biofarmacia consiste en el estudio de todas las variables controlables que el operador debe ponderar, y utilizar o excluir, para hacer llegar el medicamento a su lugar de acción».

Las cuatro definiciones que hemos recogido, y algunas más que omitimos por no incurrir en áridas reiteraciones, llevan implícito el problema de la biodisponibilidad. De la misma manera, los problemas de equivalencia, o inequivalencia, biológica y terapéutica son, asimismo, problemas de biodisponibilidad.

Biodisponibilidad y equivalencia

Hance, en 1902 (9), en una corta nota sobre «solubilidad y comprimidos» sugiere la posibilidad de que algunos comprimidos, aún conteniendo la cantidad adecuada de componente activo, pueden no producir el efecto terapéutico esperado. Como ocurre en tantas ocasiones, la intuición de un precursor no se toma en consideración hasta que, pasados muchos años, la evidencia experimental confirma una antigua sospecha. Aún en la década de los cuarenta, en el mediodía (ya que no en los albores) de la revolución científica más enriquecedora de la historia de la humanidad, se admitía que si una formulación sa-

tisfacía las exigencias de pureza, y contenido de componente activo, su potencia terapéutica estaba asegurada. Pero, en 1945, Oser y Col (10), al estudiar la disponibilidad fisiológica de vitaminas hidrosolubres, formuladas como comprimidos, encuentran notables diferencias de unas a otras formulaciones comerciales. Es, probablemente, la primera vez que aparece en la literatura farmacéutica el término «disponibilidad», y lo definen como el cociente entre el porcentaje de medicamento, o metabólito, que se excreta por vía renal después de un cierto tiempo de la administración de una dosis dada, y el porcentaje excretado al cabo del mismo tiempo, después de la administración del medicamento en forma de disolución. El cociente entre los valores acumulativos de excreción durante el intervalo elegido tiene valores comprendidos entre 0 y 1. Convencionalmente, se multiplica este valor por 100 y se obtiene el porcentaje absorbido con respecto a un valor tomado como referencia.

Aunque todavía sigue expresándose, en algunas ocasiones, la disponibilidad en función de cantidades excretadas, resulta más explícito y satisfactorio el criterio propuesto por Levy (11) en 1963, que define la disponibilidad fisiológica, genéricamente designada como «Biodisponibilidad», como «el cociente entre la cantidad de medicamento que alcanza inalterado la circulación sistémica en la forma de dosificación objeto de estudio y en la preparación de referencia». Como la cantidad de medicamento que alcanza la circulación sistémica es función del área limitada por el eje de abscisas y la curva nivel hemático-tiempo, se adopta frecuentemente como criterio de evaluación la relación de áreas en el preparado problema y en el tipo.

Para la determinación de área bajo la curva se siguen varios procedimientos que, en principio podemos considerar igualmente válidos.

a) Descomposición de la curva en trapecios, y expresión de área bajo la curva como sumatorio de las áreas de los trapecios.

b) Aplicación de la ecuación de Simpson, que, en esencia, se puede considerar como una forma simplificada del procedimiento anterior.

c) Integración de la función que satisface a la curva nivel hemático-tiempo. De hecho, los tres métodos tienen el mismo fundamento, y la más exacta es la integración porque implica intervalos mínimos.

Si,

$$S = \int_0^\infty C \, . \, dt$$

el conocimiento de la función

$$C = f(t)$$

nos permite el cálculo por simple integración.

En el caso más sencillo, administración endovenosa, en medicamentos que se adaptan a modelos monocompartimentales, en los que

$$C = C_0 \cdot e^{-K_e t}$$

$$S = \int_0^\infty C \cdot dt = \int_9^\infty C_0 \cdot e^{-K_e t} = C_0 / K_e$$

Pero, el área bajo la curva, en administración endovenosa, penetración directa, en que por definición la totalidad del medicamento entre en circulación sistémica, es el factor y valor de referencia para expresar la biodisponibilidad de un medicamento administrado por vía de absorción.

$$S = \int_0^\infty C \cdot dt = \int_0^\infty A'_0 \frac{K_a}{K_a - K_e} \left[e^{-K_e t} - e^{-K_a t} \right] dt =$$

$$= A'_0 \frac{K_a}{K_a - K_e} \left[- \frac{e^{-K_e t}}{K_e} + \frac{e^{-K_a t}}{K_a} \right]_0^\infty =$$

$$= A'_0 \frac{K_a}{K_a - K_e} \cdot \frac{1}{K_a \cdot K_e} \left[- K_a \cdot e^{-K_e t} + K_e \cdot e^{-K_a t} \right]_0^\infty =$$

$$= \frac{A'_0}{K_e} \cdot \frac{1}{K_a - K_e} \left[- K_a \cdot e^{-K_e t} + K_e \cdot e^{-K_a t} \right]_0^\infty$$

a $t = \infty$, las dos exponenciales son nulas y a tiempo $t = 0$, ambas exponenciales tienen valor unidad, con lo que el paréntesis queda reducido a diferencia de constantes, que dividida por la misma diferencia se reduce a la unidad, quedando la expresión final:

$$S = \frac{A'_0}{K_e}$$

Por primera vez en este texto se introducen los símbolos K_a y K_e, que, representan las constantes de velocidad de absorción y eliminación respectivamente. Aunque, en la expresión final de área bajo la curva sólo parece estar implicada la constante K_e, también lo está indirectamente la constante de absorción, ya que, como es sabido, y fácilmente se deduce de la ecuación de Bateman, y de la intersección en el t_{max} de las curvas resultantes de administración endovenosa y por vía de absorción:

$$A'_0 = A_0 \frac{K_a - K_e}{K_a}$$

expresión en la que A_o es la ordenada al origen del trazado rectilíneo que corresponde a la representación semilogarítmica de la curva en fase de eliminación.

Prescindiendo, de momento, de la incidencia que en el valor del área bajo la curva tiene la constante de velocidad global de eliminación, se puede admitir con Benet (12) que la biodisponibilidad expresa «la cantidad relativa de dosis administrada que alcanza la circulación general y la velocidad a la que esto ocurre». El tiempo de permanencia del medicamento en el fluido circulante, y su distribución a determinadas estructuras tisulares, depende de la constante de eliminación y de las constantes microscópicas de farmacotransferencia.

Limitar el tiempo durante el cual se sigue la evolución de la curva de concentración hemática, en el estudio comparativo de varias formulaciones, puede inducir a serios errores en la estimación de la biodisponibilidad. El siguiente ejemplo, tomado de Hirtz (13) nos permite verificar esta afirmación(fig. 1).

Wagner (14), en su artículo de revisión sobre «ensayos de biodisponibilidad» enumera algunos factores importantes, a tener en cuenta, al determinar la biodisponibilidad de un medicamento en una forma de dosificación, como son, entre otras,

— Efecto de los alimentos sobre la absorción del componente activo.
— Interacciones medicamentosas en fase de absorción.
— Influencia de la edad, o estado patológico.
— Efecto de primer paso, etc.

Desde el punto de vista de la eficacia terapéutica, el factor velocidad es tan importante como el factor cantidad. Haciendo abstracción de las diferencias intra e interindividuales en los parámetros farmacocinéticos de un medicamento dado, y suponiendo absorción total de la dosis administrada, con distintas constantes de velocidad de absorción y constante global de eliminación invariable, se obtienen resultados concluyentes. En un estudio teórico realizado en nuestro Departamento (15) se siguió con ayuda de un computador analógico previamente programado, la velocidad de desaparición del medicamento de su lugar de absorción, y la evolución de la concentración hemática con el tiempo (Fig. 2-a).

En el haz de curvas de la fig. 2-b, que corresponden a trazados teóricos en modelo monocompartimental, la constante de velocidad de eliminación es, en todos los casos, 0.6 h^{-1}, y las constantes de velocidad de absorción están comprendidas entre 0.2 y 1.2. La integración de la función entre los límites 0 e ∞, da, en todos los casos el mismo valor, lo que indica que la cantidad absorbida es la misma. En este caso concreto, era una de las premisas en la preparación del programa. La influencia de la constante de velocidad de absorción sobre nivel hemático máximo es obvia, y será objeto de comentario más minucioso en la sección correspondiente al estudio de la biodisponibilidad terapéutica.

FACTORES QUE MODIFICAN LA BIODISPONIBILIDAD

La literatura, y casuísticas, de factores que modifican la disponibilidad de un medicamento incorporado a una forma de dosificación es de tal amplitud que su estudio detallado podría llenar varios volúmenes. Como nuestra idea es realizar una somera revisión de las nuevas directrices de las Ciencias Farmacéuticas en lo que a condicionantes de seguridad y eficacia se refiere, y sus implicaciones tecnológicas y terapéuticas, haremos, al igual que en la sección anterior, un brevísimo comentario de los factores que pueden afectar a la extensión y velocidad de disponibilidad de medicamentos administrados por vía de absorción.

Con la finalidad de establecer una sistemática que introduzca cierto orden en nuestra exposición, aún sin pretender que sea perfecta o exhaustiva, podemos clasificar los factores modificadores de la biodisponibilidad en:

I. Farmacotécnicos
II. Terapéuticos

Los primeros de incumbencia específica y exclusiva del Farmacéutico, los segundos de la colectividad sanitaria asistencial, en cuya función también el farmacéutico tiene un papel irrenunciable.

En el primer grupo, factores farmacotécnicos incluimos:

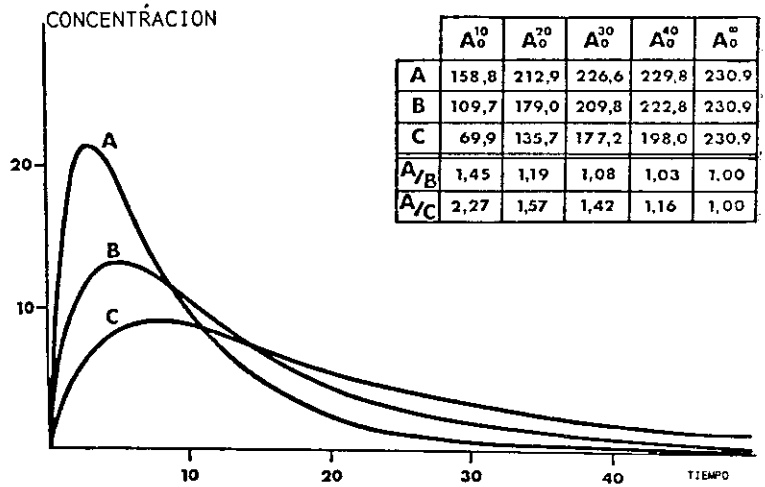
a) Medicamento.
b) Formulación.
c) Proceso de transformación.

I.a. Por medicamento, obviamente, entendemos el componente, potencialmente activo, de la formulación. Y, hacemos la salvedad de actividad potencial porque puede tratarse de un promedicamento que precisa su activación por el organismo o liberarse de un radical portador que facilita su incorporación al biosistema.

A este particular es preciso distinguir dos aspectos que, aunque diferentes, deben contemplarse de forma conjunta:

1) Entidad química.
2) Cualidades físicas.

La simple enumeración de los aspectos físicos y químicos, que, a pesar de su concisión, evocan una gran multiplicidad de variantes y problemas en la mente del especialista en este campo de las ciencias farmacéuticas, pueden decir muy poco al profano, o al que cultiva una especialidad alejada a la manipulación y uso de los medicamentos. Por ello, nos vamos a permitir el comentario de algunos ejemplos que pongan de relieve el diferente comportamiento de las distintas entidades químicas en formulaciones análogas.



	A_0^{10}	A_0^{20}	A_0^{30}	A_0^{40}	A_0^{∞}
A	158,8	212,9	226,6	229,8	230.9
B	109,7	179,0	209,8	222,8	230.9
C	69,9	135,7	177,2	198,0	230.9
A/B	1,45	1,19	1,08	1,03	1.00
A/C	2,27	1,57	1,42	1,16	1,00

Fig. 1.

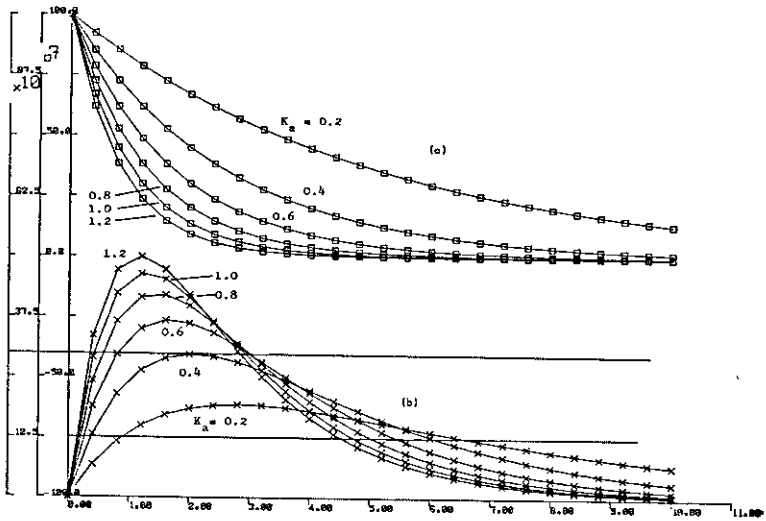


Fig. 2.

Puesto que la gran mayoría de los medicamentos tienen carácter ácido o básico, habitualmente débiles, la salificación es el recurso químico más socorrido. El anión o catión salificante pueden modificar la estabilidad y solubilidad, y, como veremos en su momento, coeficiente de solubilidad y velocidad de disolución son factores condicionantes de la absorción. La esterificación es otro recurso químico con repercusión farmacotécnica, que en unos casos permite la solubilización de medicamentos de baja o nula hidrosolubilidad (esteroides y sus ésteres succínico o fosfórico), facilita la penetración percutánea (esterificación de esteroides hidroxilados en 17 con ácidos grasos de cadena larga), o enmascaramiento de características organolépticas como en los ésteres palmítico y esteárico del cloranfenicol. En este último caso, y en otros no citados, al hidrolizarse el éster por la acción de las esteárasas intestinales, y liberarse la forma alcohol, la repercusión en la biodisponibilidad no tiene gran significación.

Si analizamos el problema desde el punto de vista físico se nos presentan inmediatamente dos tipos de variables que, aunque conocidas, no siempre se les concede la importancia que realmente tienen. Estas son, la superficie específica, por una parte, y el estado amorfo o cristalino, por otra, incluyendo en este último la coexistencia de polimorfos, o la evolución mórfica del componente activo a formas de mayor estabilidad termodinámica. Es obvio que al hablar, y expresarnos, en estos términos pensamos en el medicamento en formas sólidas y al estado sólido, ya que si se encuentra en disolución no existe ninguna de las dos variables citadas.

Hemos señalado con anterioridad que la velocidad de disolución condiciona la velocidad de absorción, y, en consecuencia, uno de los componentes de la biodisponibilidad. Sabemos, que la velocidad de disolución es función de la superficie específica, y esta inversamente proporcional a la magnitud media de partícula. Cabía preguntarse si la repercusión real de la granulometría en la eficacia terapéutica tiene, o puede tener, significatividad desde el punto de vista de la eficacia clínica. Toda pregunta exige una respuesta, y, ésta nos la pueden dar con sobrada elocuencia los datos que proporciona un estudio experimental.

Atkinson y Col. (16), en 1963, estudian la relación existente entre granulometría y absorbabilidad de la griseofulvina, y encuentran una relación lineal directa entre logaritmo de la superficie específica de la griseofulvina y su absorbabilidad relativa.

Valette (17) cita otro claro ejemplo de influencia de la granulometría en la velocidad de absorción y duración de efectos. Se tomó como índice la supervivencia de perro suprarrenalectomizado cuando se administra una dosis constante, de 40 mg, de desoxicorticosterona en forma de suspensión cristalina parenteral, en formulaciones con distinto tamaño de partícula. En la Tabla I se transcriben los resultados aportados por Valette.

En otros casos, se ha citado la existencia de magnitudes críticas, por encima de las cuales la absorción disminuye de forma notable y, a granulometría

inferior, se pueden presentar fenómenos de intolerancia o sobredosificación (Nitrofurantoína, 100 µm, hidroxinaftoato de bifenio 30 µm, etc.).

TABLA I

Diámetro de partícula en la suspensión acuosa	Días de supervivencia
0,05 — 0,15 mm.	10
0,15 — 0,25 mm.	26
0,30 — 0,43 mm.	44

La incidencia de la granulometría en la velocidad de absorción, y, en consecuencia, en la biodisponibilidad, es relevante en medicamentos de bajo coeficiente de solubilidad en las condiciones de temperatura, pH, y fuerza iónica del medio en el que se realiza la disolución como fase inmediatamente anterior a la de absorción.

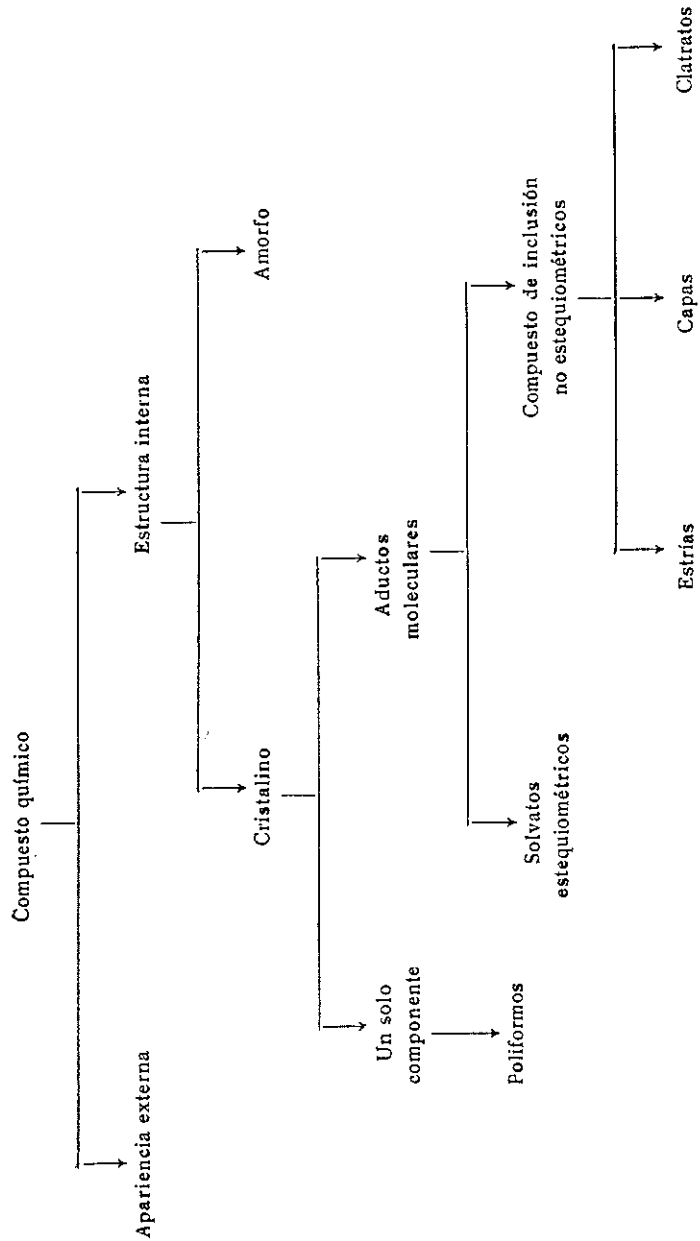
Al igual que en casos anteriores, nos hemos limitado a la referencia escueta de datos entresacados de la literatura farmacéutica. Se nos podrá imputar, con harta razón, que se aportan más datos que explicaciones, y que más importante es conocer las razones por las que se manifiesta un fenómeno que el fenómeno en sí. Somos conscientes de ello, y tenemos que forzar nuestra inclinación natural, más analítica que descriptiva, porque el objetivo que nos hemos planteado se orienta más, en este momento, a la exposición de hechos que al análisis de sus causas. El conocimiento de la multiplicidad de problemas será el acicate para el estudio particular y pormenorizado de cada uno de ellos.

La segunda variable enumerada, el estado amorfo o cristalino, y los problemas que se derivan de la existencia de diversos polimorfos de una misma especie química dotada de actividad terapéutica, ha sido abordado por diversos autores en sus aspectos farmacotécnicos, biofarmacéuticos y toxicológicos. Hace algunos años (18) realizamos una revisión del problema, y algunos aspectos fundamentales que entonces habíamos glosado conservan cierta actualidad y podemos traerlos a colación.

La simple designación de «cristalino» es insuficiente para la correcta tipificación de un medicamento, ya que variaciones imperceptibles en la disposición de moléculas sobre el retículo cristalino, la presencia de contaminantes, formación de solvatos y clatratos, alteran la solubilidad y cinética de disolución del medicamento, lo que supone modificar su biodisponibilidad.

Halebian (19) en su interesante artículo sobre modificación cristalina de sólidos y sus aplicaciones farmacéuticas, recoge en un cuadro las distintas formas en que se puede presentar una especie química, al estado sólido, diferenciando su apariencia externa de su estructura interna (Cuadro I).

CUADRO I


Compuesto químico
Apariencia externa
Estructura interna
Amorfo
Cristalino
Un solo componente
Polifórmos
Aductos moleculares
Solvatos estequiométricos
Compuesto de inclusión no estequiométricos
Estrías
Capas
Clatratos

A efectos de solubilidad, y de actividad termodinámica al estado sólido, las diferencias entre formas cristalizadas y amorfas son obvias y no precisan ningún comentario. La diferencia entre una especie química definida y los aductos moleculares es, asimismo, patente, y, aunque los aductos son modificadores potenciales de la biodisponibilidad, tampoco haremos referencia a este tipo de asociaciones para centrar nuestra atención en los fenómenos de polimorfismo y su influencia en la tecnología farmacéutica.

Desde el punto de vista estrictamente farmacotécnico, la utilización de uno u otro polimorfo puede repercutir en las características de la forma farmacéutica obtenida, y en la estabilidad química del componente activo de la formulación.

Simmons y Col. (20) comprobaron el distinto comportamiento en la comprensión de las formas A y B de la tolbutamida. La forma B originaba la formación de bóveda en tolva, operando con máquina rotativa, con lo que se obtiene un llenado de matriz irregular, y se presentaban problemas de exfoliación durante la compresión. Ambos inconvenientes, imputables a la estructura laminar de los cristales de la forma B, no se presentaban usando la forma A, cuyos cristales no son laminares.

Speisser (21), al estudiar el problema de la disponibilidad fisiológica de medicamentos en su forma de dosificación, indica que el medicamento debe liberarse de su soporte en estado termodinámicamente activo. La existencia de polimorfos en un elevado número de sustancias medicamentosas nos enfrenta con un primer problema a resolver. Si se trata de formas monotropas, hemos de contar con la evolución espontánea; si de enantíotropos, son las condiciones de conservación las que fijan la proporción relativa de cada forma en el equilibrio. Pero ¿qué influencia puede ejercer en la magnitud de la respuesta la utilización de uno u otro polimorfo y cómo se puede justificar? Veamos algunos ejemplos: Aguiar y Col. (22), aportan datos relativos a la consecución de niveles hemáticos de cloranfenicol, logrados con su éster palmítico en administración oral. Es sabido que de los polimorfos de cloranfenicol la forma A es muy pobremente absorbida por el aparato digestivo, no ejerciendo, por tanto, acción terapéutica. Es por ello que el límite de tolerancia de la forma A establecido por el FDA es del 10 por 100. La figura 3, tomada del artículo de Aguiar, refleja los niveles hemáticos alcanzados después de la administración de 1,5 g del éster palmítico de cloranfenicol, administrados en forma de suspensión oral, con tamaño medio de partícula de cinco micras, en mezclas, con proporciones variables, de polimorfo A y B. Como puede apreciarse existe una relación lineal entre el porcentaje de la forma B y el nivel hemático máximo alcanzado después de la administración.

Tawashi (23), al estudiar la absorción intestinal de polimorfos de la aspirina, encuentra notables diferencias de comportamiento entre las salicilemias obtenidas con iguales dosis de polimorfo I y II.

En general, y de acuerdo con la Ley de las reacciones sucesivas de Ostwald, las formas que primero cristalizan a partir de una fase líquida no son las más

estables, ya que se obtienen con pérdida mínima de energía, y originan un polimorfo metastable que evoluciona, con velocidad variable, hacia una forma de mayor estabilidad. Buerger (24), revisa los principios básicos de la teoría de la transformación y las formas implicadas en el proceso, es decir, los polimorfos, analizando las razones por las que unas transiciones se producen con más rapidez que otras.

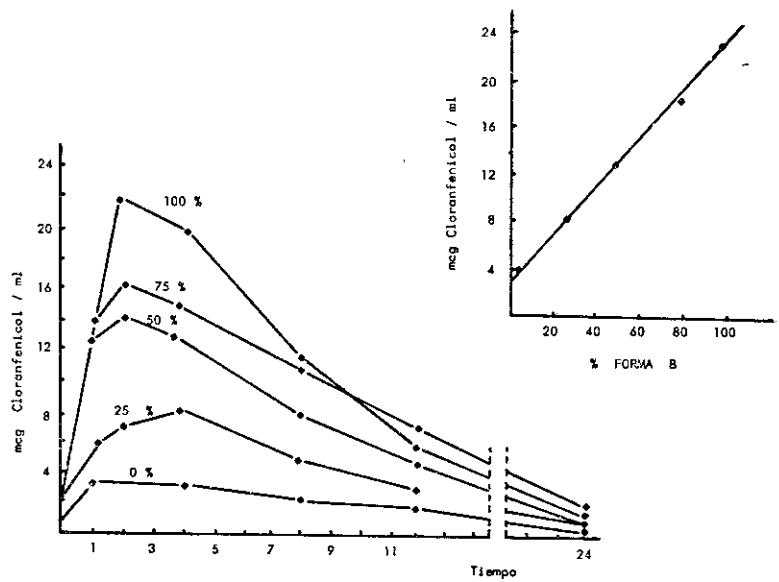


Fig. 3.

La teoría cinética permite prever la velocidad de transformación como función de una barrera de potencial, tal que la velocidad de transformación es proporcional a

$$\frac{1}{e^{B/K \cdot T}}$$

en la que B es la barrera potencial, K una constante de velocidad y T la temperatura. En algunas configuraciones estructurales, una vez alcanzada la temperatura de transición todos o casi todos los átomos rebasan la barrera de potencial, y la transformación es rápida. En otras circunstancias, el número de átomos que puede alcanzar la energía térmica suficiente para rebasar la barrera de potencial es muy pequeña, y la transformación se produce con relativa lentitud. La magnitud de los espacios interplanares, la ordenación cristalina interna y el tipo de fuerzas que mantienen las partículas elementales

en el edificio cristalino, son, entre otros, factores condicionantes de la cinética de transformación.

Pero, ciertas moléculas orgánicas, lineales y relativamente rígidas, no siempre pasan al estado líquido en virtud de un único fenómeno de transición, sino que lo hacen mediante transformaciones sucesivas con aparición de fases intermedias, relativamente estables, que se designan «mesofases». Las mesofases, desde el punto de vista de su estructura física, están constituidas por cristales líquidos, y se presentan, fundamentalmente, en uno de sus estados característicos: Esmético, nemático y colestérico.

En suspensiones cristalinas, cuando la fase sólida suspendida está constituida por mezcla de polimorfos, se manifiesta una tendencia al aumento de tamaño de partícula de la forma menos soluble, a expensas de la más soluble. El mecanismo por el que se produce el aumento de tamaño es el de una transición isotérmica con intervención del medio suspensor, ya que se produce una disolución selectiva de la forma termodinámicamente más activa y recristalización del soluto sobre los nucleos de la forma termodinámicamente más estable. Es evidente que, siendo este el mecanismo por el que produce aumento de tamaño de partícula, los saltos térmicos en período de almacenamiento, y una agitación intensa, favorecerán el desplazamiento, hacia diámetros mayores, de la curva de distribución de tamaños en la representación granulométrica distributiva.

Aunque este fenómeno se puede atenuar en presencia de estabilizadores, su existencia justifica que en la preparación de una suspensión estable deba utilizarse el polimorfo menos soluble.

A este particular, los criterios y exigencias biofarmacéuticas pueden aparecer contrapuestos con los puramente farmacotécnicos. En un sistema físicamente inestable, no habrá estabilidad biofarmacéutica ni constancia de disponibilidad. Pero el sistema físico más estable podría ser biofarmacéuticamente desaconsejable. Han de armonizarse los dos tipos de exigencias, farmacotécnicas y biofarmacéuticas, y esto requiere una mente coordinadora, que se desenvuelva con análoga soltura en ambas ramas de las ciencias farmacéuticas, capaz de comprender e interpretar el conjunto de factores y fenómenos que se manifiestan en el estudio global de una forma de dosificación.

La influencia de factores dependientes de la formulación sobre la biodisponibilidad y la respuesta terapéutica, ha sido objeto de varios symposium (24), artículos de revisión (26-32) y publicaciones de diversa naturaleza. La bibliografía sobre el particular es abrumadora, la casuística, igualmente amplia y la enumeración permenorizada improcedente en una revisión de esta naturaleza. Por las razones apuntadas, nos limitaremos a comentar, a título de ejemplo, algunos de los estudios que se recogen en la literatura farmacéutica.

En 1960, Losinski (33) expone un problema relacionado con formulaciones de dicumarol y sus implicaciones terapéuticas. Precisamente, el dicumarol constituye un ejemplo muy característico de ajuste posológico a las necesidades específicas del paciente, hecho fácilmente comprensible por su mecanismo de

acción. La necesidad de adaptación posológica al paciente hacía aconsejable formularlo en comprimidos ranurados que permitieran, cuando las circunstancias lo aconsejaran, un cómodo fraccionamiento de dosis. En consecuencia, se invita a la firma preparadora a reformular los comprimidos con el fin de facilitar esta operación. La práctica clínica demuestra que los nuevos comprimidos, con mayor carga de diluyente, daban una respuesta inferior a la previsible y deseada. Paralelamente, los ensayos «in vitro» demostraban que la velocidad de disolución del dicumarol en los nuevos comprimidos era inferior a la de la primitiva formulación. Se realiza una nueva formulación, con la misma cantidad de dicumarol; esta tercera variante presentaba una velocidad de disolución mayor que las dos precedentes, y el efecto anticoagulante producido era tal que originó hemorragias en algunos pacientes. De nuevo era necesario reajustar la posología para cada paciente con la nueva formulación.

Searl y Pernarosky (34), en 1967, realizan el estudio comparativo de veintitrés formulaciones comerciales de comprimidos de fenilbutazona del mercado canadiense. Los tiempos de disgregación, tiempos de disolución y curvas nivel hemático-tiempo presentaban una gran disparidad, y la correlación entre los tres parámetros de referencia era un tanto problemática.

En el número correspondiente al mes de diciembre de 1968, Clin-Alert recoge una nota anónima sobre las hiperhidantoinemías observadas en Australia con cápsulas de difenilhidantoina, fenómeno no detectado con anterioridad con el mismo producto comercializado por el mismo laboratorio. La razón fue fácil de averiguar: un año antes, en noviembre de 1967, se había sustituido el sulfato cálcico por lactosa como excipiente en la formulación de las cápsulas.

La formación de eutécticos entre un medicamento y otro componente de la formulación, y la utilización del medicamento en disoluciones sólidas, ya sea por fusión o por disolución, utilizando como disolvente, entre otros, la polivinil pirrolidona o polietilenglicoles de peso molecular superior a 4.000, podríamos encasillarlos, en nuestra sistemática, tanto en factores dependientes de la entidad física como en los de formulación. En entidad física, porque el medicamento, aún al estado sólido, se encuentra en forma de dispersión molecular en el disolvente, que por ser de elevada solubilidad, y tener propiedades liotrópicas con respecto al medicamento, facilita su rápida puesta en disolución. Como factor de formulación, porque la incorporación, y adecuada manipulación, del excipiente formador de eutéctico o disolvente al estado sólido supone un artificio farmacotécnico de formulación modificador de la biodisponibilidad. Con ello, viene al hilo la consideración, análisis y definición de excipiente en tecnología farmacéutica. Casi todas las definiciones que hemos encontrado indican que es una sustancia inocua, inactiva desde el punto de vista farmacológico, compatible con los demás componentes de la formulación, que permiten conferir al medicamento la forma farmacéutica deseada y adecuada. Pero a estas cualidades y condiciones hemos de añadir la posibilidad de que modifiquen la biodisponibilidad y la eficacia terapéutica. Por ello, nos atrevemos a sugerir como posible definición de exicipiente, cualquier sustancia farma-

cológicamente inactiva, a la dosis utilizada, que se incorpora a una forma de dosificación para facilitar o posibilitar el proceso farmacotécnico de transformación y es modificador potencial de la respuesta terapéutica. El ejemplo citado anteriormente de las cápsulas de difenilhidantoína obliga a considerar la modificación de eficacia por la simple sustitución de un excipiente por otro, ambos atóxicos, inertes y compatibles con los demás elementos de la formulación.

Formulación y proceso condicionan la respuesta en dos aspectos: absoluto y cinético. Esto nos lleva de la mano a considerar otro aspecto hasta ahora no citado: el de las formulaciones de acción sostenida, que desde hace algunos años acaparan la atención de algunos investigadores de vanguardia. Como nuestra pretensión es citar y esbozar los problemas terapéuticos en los que está implicado el medicamento, y en base a ello perfilar lo que debe ser la preparación del farmacéutico del futuro, estimo que no debemos omitir un somero comentario referente a las formas de acción sostenida, sin abordar sus problemas farmacotécnicos, variados y altamente interesantes, pero sí con referencias concisas y concretas a la vertientes biofarmacéutica y farmacocinética de este tipo de formulaciones.

En los primeros días de abril del año 1981, se celebró en Clermont-Ferrand el I Congreso Europeo de Biofarmacia y Farmacocinética. En la primera mesa del Symposium, dedicada a «Formas de acción sostenida» (15) decíamos, en nuestra intervención, y nos ratificamos en aquellas afirmaciones: «Para que un medicamento pueda incorporarse, con la eficacia deseada, a una forma oral de acción sostenida, debe satisfacer un mínimo de condiciones de muy variada índole (farmacotécnicas, farmacológicas, biofarmacéuticas y farmacocinéticas).

Los condicionantes se pueden resumir en los siguientes puntos.

1. El medicamento debe ser absorbido por la mayor parte del tracto gastrointestinal. Velocidad de absorción mucho mayor que la de liberación, siendo ésta condicionante de aquella, y admitiendo que el medicamento se absorbe al mismo ritmo que se libera de la forma de dosificación.
2. Cinética de absorción sensiblemente homogénea en la zona del tracto gastrointestinal en que se produce la absorción.
3. Velocidad de tránsito inferior a velocidad de absorción.
4. Tener una semi-vida razonablemente corta, que justifique este tipo de formulación, pero no tan corta que imposibilite la consecución de niveles eficaces.
5. Mantener la adecuada relación entre las constantes de velocidad de absorción y eliminación para lograr tiempos de eficacia próximos a los intervalos.
6. Margen suficientemente amplio entre las concentraciones eficaz y máxima, para estar a cubierto de la aparición de efectos indeseados por sobredosificación.

Puesto que la constante de velocidad de eliminación es un parámetro farmacocinético del medicamento, que sólo depende de éste, y del biosistema sobre el que actúa, la relación K entre constante de velocidad de absorción y de eliminación ($K = K_a/K_e$) nos permite evaluar el período de tiempo durante el cual la concentración en fluido circulante es igual o mayor a la concentración deseada. Es, en esencia, para un modelo monocompartimental, la resolución del sistema:

$$Y = A_0 \frac{1}{K \quad 1} (e^{-\tau} \quad e^{-k\tau})$$

$$Y = Y_e$$

donde:

$$K = \frac{K_a}{K_e} \qquad y \qquad \tau = K_e t$$

La ecuación admite tres soluciones (Fig. 4):

a) No hay intersección, la recta es exterior a la curva; no se alcanza nivel eficaz.

b) Intersección en un punto; tangente a la curva por el t_{max}.

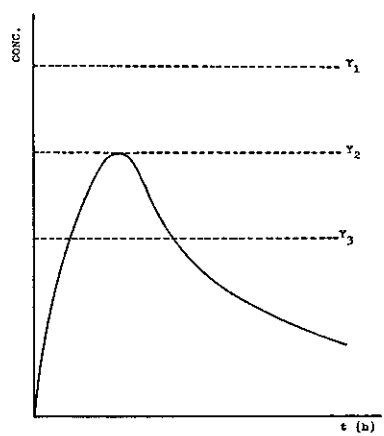


Fig. 4.

c) Dos puntos de intersección; la ecuación se cumple para dos valores de τ que nos dan el «tiempo de eficacia», considerando como tal el período durante el cual la concentración hemática es superior a la mínima eficaz o deseada. En sentido estricto, la eficacia no depende de la concentración hemática, sino de la concentración en lugar de acción, pero ésta es función de

la hemática y de las constantes microscópicas de farmacotransferencia, cuando se opera con modelos multicompartimentales.

Asimismo, la disponibilidad terapéutica vendría definida por el área limitada por la curva y la recta (Fig. 5) y se podría expresar por la integral de la curva entre las abscisas correspondientes a la doble intersección, menos el área del rectángulo definido por estos puntos de abscisa y las ordenadas 0 e Y_e (Fig. 5).

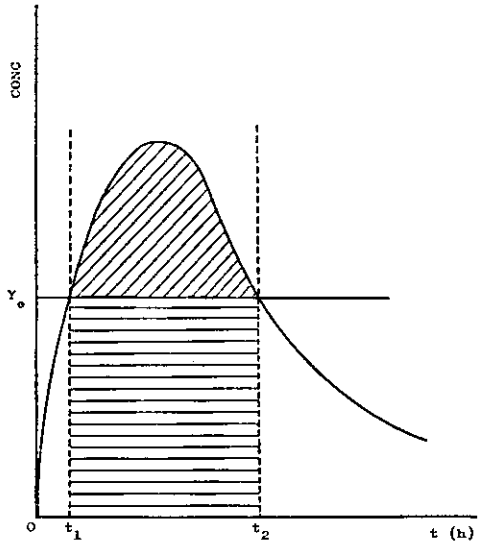


Fig. 5.

Como es sabido, la evolución en el tiempo de cantidades o concentraciones de medicamento en lugar de absorción y en sangre, cuando la absorción sigue un proceso de orden I, con constante de velocidad K_a, y la eliminación también a un orden I, con constante de velocidad K_e,

$$\frac{dA}{dt} = -K_a \cdot A$$

$$\frac{dB}{dt} = K_a \cdot A - K_e \cdot B$$

Asignando a K_e un valor convencional, y suficientemente alto, de 0.6, al que correspondería un $t_{1/2\,k} = 1.1552$ h = 69.4 minutos y resolviendo la expresión se obtiene la familia de curvas de la figura 3, para distintos valores de la constante de velocidad de absorción; en la figura 3-a, variación en el tiempo

de medicamento en lugar de absorción y en la 3-b concentraciones hemáticas (ambas familias de curvas han sido obtenidas con ayuda de un computador previamente programado).

Si, suponemos que la ordenada de la recta $Y_e = Y$ es de 30, y trazamos sobre la gráfica 3-b la recta de ordenada 30, nos encontramos con las tres posibles soluciones que antes apuntamos:

a) Para $K_a < 0.4$, la recta es exterior a la curva.
b) Para $K_a = 0.4$, la recta es tangente a la curva.
c) Para $K_a > 0.4$, la recta es secante a la curva.

En este último caso se obtienen dos valores en τ que nos dan tiempos de eficacia.

Efectuando el cálculo de tiempos de eficacia, se obtiene para los cuatro valores de K_a representados

TABLA II

K_a	t_i (h)	t_f (h)	t ($t_f - t_i$)
0.6	0 8	3	2.2
0.8	0.55	3	2.45
1	0.4	2.9	2.5
1.2	0.35	2.85	2.5

$Y_e = 30$

Si el nivel eficaz estuviera situado en la ordenada 12.5 los «tiempos de eficacia» para los seis valores de K_a, serían:

TABLA III

K_a	t_i (h)	t_f (h)	t	Y_{max} / Y_e
0.2	0.8	6.8	6	1.53
0.4	0.4	6	5.6	2.37
0.6	0.25	5.6	5.35	2.89
0.8	0.2	5	4.8	3.18
1	0.2	4.8	4.6	2.62
1.2	0.2	4.6	4.4	3.96

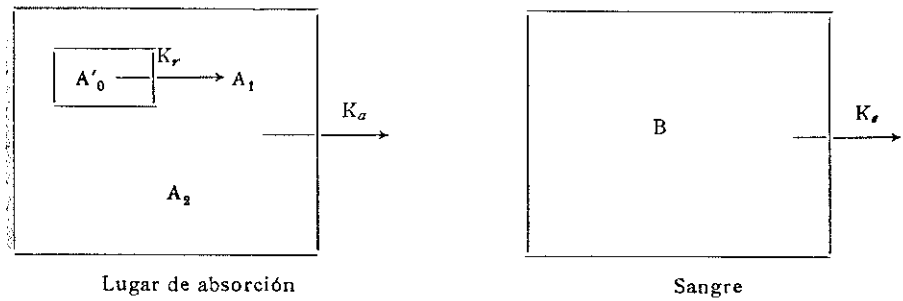
$Y_e = 12.5$

Un planteamiento de esta naturaleza conduce a «tiempos de eficacia» cortos, para una forma de acción sostenida, y la relación entre concentración

máxima y «concentración eficaz» puede resultar excesiva cuando la constante de velocidad de absorción iguala o supera a la de eliminación ($K \geqslant 1$).

Pero con las formas de acción sostenida se pretende aumentar el intervalo, y, hay que lograr que el tiempo de eficacia coincida sensiblemente con el intervalo.

Si en una misma forma incorporamos una parte de la dosis en forma de liberación diferida, ésta, siguiendo una cinética de orden cero, manteniendo la constante de velocidad de eliminación en 0.6, para respetar los mismos supuestos que en el caso anterior, tenemos el modelo representado en el esquema 1,



en el que:

$$\frac{dA_2}{dt} = -K_a \cdot A_a \qquad \frac{dB_2}{dt} = A_2 \cdot K_a - B_2 \cdot K_e$$

$$\frac{dA_1}{dt} = K_0 - K_a \cdot A_1 \qquad \frac{dB_1}{dt} = A_1 \cdot K_a - B_1 \cdot K_e$$

$$B = B_1 + B_2$$

Si la forma de cesión sostenida, con constante de velocidad de orden cero ($K_r = 10$) se programa para liberación constante durante un período de diez horas,

$$\frac{dA_1}{dt} = 10 \qquad A_1 = K_r \cdot t$$

$$A_1 = 10 \cdot 10 = 100$$

A tiempo cero,

$A_0 = 100$; $A_{1,\text{liberado}} = 0$
$A_2 = 10, 20, 30, 40$, etc.
$B_1 = 0$
$B_2 = 0$
$B = 0$

En la gráfica 6 el computador, previamente programado, ha trazado las curvas de nivel hemático (B) con cuatro valores de A_2, la B_1 que es común para todos y los cuatro componentes B_2, con distintas proporciones de cesión inmediata. Concluida la absorción de la dosis incorporada a la forma de cesión sostenida, se iniciaría la trayectoria descendente de la curva nivel como función exponencial de la constante de velocidad de eliminación.

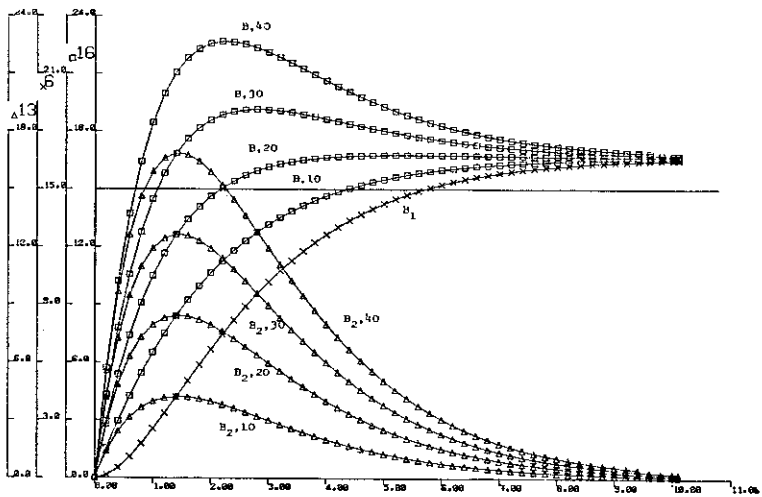


Fig. 6.

Se puede observar en las curvas de la figura 6 que, si admitimos que la ordenada correspondiente a la «concentración eficaz» es 15, el tiempo que tarda en alcanzarse este valor depende de A_2, al igual que depende de este mismo la relación Y_{max}/Y_e.

A_2	t_i (h)	Y_{max} / Y_e
10	4.2	1.11
20	2.1	1.12
30	1.05	1.28
40	0.65	1.51

Real Academia de Farmacia
Biblioteca

Al proyectar una forma de acción sostenida en función de los parámetros farmacocinéticos del medicamento, debe centrarse la atención en: constante de velocidad de eliminación, constante de velocidad de liberación en forma sostenida (de orden cero), y fracción de medicamento que se incorpora como dosis de ataque, de liberación inmediata.

Asimismo, el medicamento debe absorberse por la mayor parte del tracto digestivo, o mucosa con la que está en contacto (condicionante dos entre los seis enumerados). De otra forma, se llegaría a los resultados aportados por Lesne (35) en su estudio de la «Biodisponibilite de l'ácide nicotinique sous differentes formes galeniques» en el que la biodisponibilidad del ácido nicotínico en una forma de acción prolongada apenas rebasa el 7 por 100 del valor obtenido con una formulación de liberación inmediata.

Del citado autor es el siguiente cuadro:

	Forma normal	Forma de acción prolongoda
t_{max}	45.4 ± 18.2 min.	141 ± 33 min.
C'_{max}	8.0 ± 3.8 g/ml.	0.36 ± 0.17 g/ml.
$t_{1/2}$	19.3 ± 4.5 min.	—
U_t cantidad excretada en 6 h. (en % de la dosis adsorbida)	33.9 % ± 6.6	25 % ± 0.8

En este caso, a la heterogeneidad en la absorción se une la semi-vida extremadamente corta del ácido nicotínico (condicionante 4).

Fácilmente se deduce de lo expuesto, que no se puede proyectar una formulación de acción sostenida sin el conocimiento previo de los parámetros farmacocinéticos del medicamento objeto de formulación. Pero, asimismo, estos parámetros, que permiten estimar el volumen de distribución del medicamento, deben ser utilizados para fijar la posología del medicamento en una forma de dosificación, y, sobre todo, los intervalos que es preciso mantener para el control farmacoterapéutico del proceso patológico que se pretende combatir.

El problema de las equivalencias

Estamos viendo, e insistiendo, que la misma entidad química, administrada en igual dosis y en la misma forma farmacéutica no siempre produce la misma respuesta. Un conjunto de analogías (entidad, dosis y forma), conduce a heterogeneidad en respuestas.

Son cada vez más frecuentes en la literatura los estudios conducentes a comparar la velocidad de disolución, curvas de nivel hemático, velocidad de excreción renal, modificación de parámetros biológicos, etc. de diversas formulaciones comercializadas de un mismo componente activo. Casi podríamos decir que todo investigador en el campo de la biofarmacia tiene su pequeña, o grande, aportación al respecto.

Probablemente, con intención clarificadora, y simplificadora, en las múltiples variantes de equivalencias, o inequivalencias, que se han propuesto, la

F.D.A. sugiere los términos de equivalencia farmacéutica, alternativa farmacéutica y equivalencias biológica y terapéutica. La *equivalencia farmacéutica* implica igualdad de entidad química, dosis y forma de dosificación, mientras la *alternativa farmacéutica* confiere cierta libertad en la entidad química y forma, presuponiendo iguales actividades. Así, sería una alternativa farmacéutica la sustitución de un ester fosfórico de un esteroide por su ester succínico, si las cantidades de esteroide esterificado son las mismas en ambos casos. Como lo serían dos formulaciones distintas de cápsulas de tetraciclina, en una al estado de cloruro y en otra de fosfato, pero con idéntica cantidad de tetraciclina base.

Serán *equivalentes biológicos o terapéuticos,* aquellos equivalentes o alternativas farmacéuticas que presentan igual biodisponibilidad, o respuesta terapéutica, respectivamente.

Bajo la aparente simplicidad de las correspondientes definiciones subyacen las dificultades que encierra un dictamen de bioequivalencia o de equivalencia terapéutica. Su trascendencia es tal que creemos merece un comentario, que exige una breve consideración previa que matice y delimite las equivalencias y alternativas farmacéuticas.

Es obvio que para que se de la circunstancia de equivalencia farmacéutica, a las exigencias de entidad química, dosis y forma debe añadirse el satisfactorio cumplimiento de los ensayos farmacotécnicos que señalan los códigos oficiales. Y si en sistemas líquidos homogéneos para administración oral, parenteral, rectal o aplicación en mucosas, la correspondencia de equivalencia farmacéutica a biológica es fácil de establecer, no es lo mismo en formas sólidas sea cual fuere la vía de administración utilizada.

En formas líquidas, el estado de dispersión del soluto, la viscosidad del sistema, los fenómenos de micelización, etc., son parámetros que permiten formular ciertas predicciones en cuanto al comportamiento biológico de la formulación.

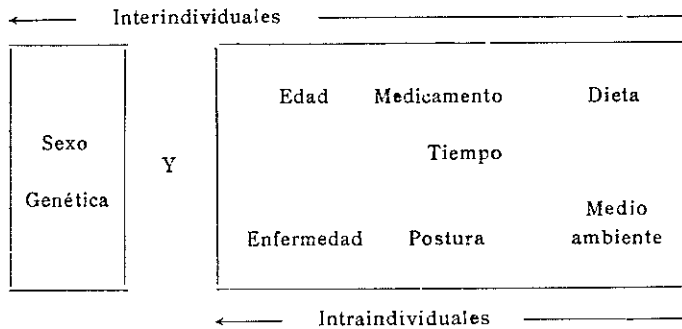
En formas sólidas de administración oral y rectal las variaciones son más acusadas y las predicciones problemáticas. A los ejemplos ya citados, de influencia de factores de formulación sobre biodisponibilidad, habrá que añadir, la evolución del sistema físico-químico que constituye la forma de dosificación, que puede conducir a una caducidad biofarmacéutica. Es preciso adelantar ya, aunque después nos extendamos más en su comentario, que equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas, que son equivalentes biológicos inmediatamente después de su elaboración, pueden evolucionar en el tiempo de diferente manera, y a distinta velocidad, hacia una inequivalencia biológica. Es, probablemente, esta evolución variable hacia una caducidad biofarmacéutica lo que, en nuestra opinión, hace más difícil establecer un dictamen de equivalencia terapéutica a largo plazo.

Biodisponibilidad y equivalencia terapéutica son dos conceptos inter-relacionables pero no superponibles. Es preciso matizar conceptos, definiciones, tipo de medicamento y situación clínica para correlacionar bioequivalencia y respuesta terapéutica. Es más importante cantidad total de medicamento ab-

sorbida, y área bajo curva, que valor absoluto de C_{max} para medicamentos que se van a administrar durante largos períodos de tiempo. En cualquier caso, como apunta NADE (36) «los estudios de biodisponibilidad sólo pueden ser interpretados, para sacar conclusiones válidas, cuando se consideran en el contexto de la situación clínica para la que se va a utilizar el medicamento».

Aunque es lícito admitir que parámetros de biodisponibilidad similares producen respuestas terapéuticas análogas, lo inverso no siempre es cierto. En medicamentos en que las concentraciones tóxica y terapéutica son muy próximas, formulaciones que presentan discretas variaciones en su biodisponibilidad dan respuestas clínicas significativamente diferentes. Por el contrario, con medicamentos que presentan un amplio margen de seguridad, son necesarias diferencias muy acusadas en los parámetros de biodisponibilidad para objetivar la inequivalencia terapéutica.

A estas variaciones en la respuesta vinculadas a factores de formulación hay que añadir las variaciones inter e intraindividuales, de origen tan diverso que su predicción cuantitativa es, en algunos casos, virtualmente imposible. Rowland (37) agrupa en el Esquema 2 las causas de variabilidad en la respuesta.



Esquema 2

La figura 7, del mismo autor (Rowland), elaborada con datos de Wagner, muestra de forma elocuente la variabilidad intraindividual de la semi-vida de eliminación de la lincomicina en personas que reciben una sola dosis de medicamento en diferentes ocasiones.

El conjunto de hechos indicados permite comprender la imposibilidad de establecer patrones internacionales de biodispobilidad con criterios genéricos aplicables a todos los medicamentos. Los posibles criterios tienen que estar restringidos a todos los medicamentos en los que se conozca su absorbabilidad, efecto de primer paso, distribución tisular, índice terapéutico, régimen posológico, fisiopatología de la población tratada, etc.

Es obvio que no se realiza un estudio de biodisponibilidad «in vivo» para

cada lote de fabricación. Será preciso establecer criterios y fijar parámetros «in vitro» que permitan estimar el comportamiento «in vivo» de cada formulación, y a este objeto és ha consagrado un considerable esfuerzo que está cristalizando en interesantes aportaciones.

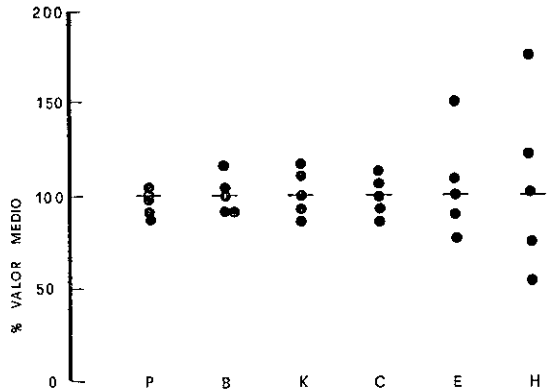


Fig. 7.

Como ya apuntaba Levy en 1961 (38), el tiempo de disgregación de comprimidos, ensayo útil de índole farmacotécnica, carece de valor para enjuiciar la biodisponibilidad de un comprimido. La velocidad de disolución y los tiempos de disolución parcial sí pueden ser correlacionables con la velocidad de absorción y la biodisponibilidad, estableciendo para cada formulación y proceso las ecuaciones que relacionan parámetros «in vitro» e «in vivo» y desviaciones máximas que, en cada caso, se pueden admitir.

Estableciendo los parámetros «in vitro», los podemos utilizar como criterio para seguir la evolución que experimentan durante almacenamiento en condiciones dadas, que pueden abocar a una caducidad biofarmacéutica de la forma de dosificación.

Caducidad biofarmacéutica

Entendemos por Caducidad Biofarmacéutica «el período de tiempo al cabo del cual se modifica significativamente la biodisponibilidad del medicamento incorporado a una forma de dosificación, sin alteración química perceptible, o significativa, del componente activo de la formulación». De poco vale que una determinada forma farmacéutica satisfaga las exigencias farmacotécnicas convencionales si el medicamento que a ella se incorpora no se libera a la velocidad, y en la cuantía precisa, para obtener la respuesta terapéutica deseada.

Al admitir a discusión estas premisas surgen una serie de interrogantes: que será preciso analizar:

— ¿Se produce, o se puede producir, en una forma de dosificación dada, una modificación significativa de la biodisponibilidad con el tiempo? Si es así,
— ¿Cómo se podría evaluar?
— ¿Qué repercusión podría tener en la eficacia terapéutica del preparado, y de qué variables podría depender esta evolución? Al seguir el proceso de envejecimiento,
— ¿Qué parámetros de referencia podríamos adoptar?

Algunas de las preguntas formuladas tienen respuesta clara y unívoca. Otras requieren una amplia experimentación, y sistematización en su estudio para limitar, o matizar, el carácter de la respuesta, y plantearse el problema con una perspectiva suficientemente amplia con el objeto de formular previsiones de carácter general.

A la primera pregunta, «¿Se produce, o se puede producir, en una forma de dosificación dada, una modificación significativa de la biodisponibilidad con el tiempo?» la respuesta es, sin duda afirmativa. Y si esto es así, debemos plantearnos un nuevo interrogante:

— ¿Qué validez tienen los ensayos de biodisponibilidad efectuados inmediatamente después de realizada la preparación, si la forma farmacéutica se va a administrar después de un largo período de almacenamiento? Y,
— ¿Qué influencia ejercen las condiciones de conservación en la evolución del sistema?

Veamos algunos ejemplos que dan respuesta elocuente a las preguntas planteadas.

Supositorios

Los supositorios constituyen una forma de dosificación en la que la absorción del medicamento incorporado es errática y variable. La variación y erratilidad en la respuesta es debida, probablemente, más a alteraciones del plexo hemorroidal que al sistema físico-químico que constituye la forma de dosificación. Pero, también el sistema tiene una influencia decisiva. El problema se hace más complejo porque, salvo muy raras excepciones, los excipientes no corresponden a especies químicas definidas, sino a mezclas de complejidad variable que se tipifican por su punto de fusión, temperatura de ablandamiento, índice de yodo, de hidróxilo, de acidez, de saponificación, etc. De aquí que, en cada formulación que se realice habrá que efectuar una cuidadosa selección de los excipientes en busca del más adecuado al fin perseguido. Pero hay que compatibilizar la velocidad y cuantía de la cesión con la estabilidad física del sistema, de tal forma que al cabo de cierto tiempo de almacenamiento, en condiciones definidas, no se obtengan variaciones significativas en la biodisponibilidad del medicamento.

Moes (39) ha demostrado, al estudiar en el hombre, la absorción rectal de paracetamol incorporado a Masa Estearinum A, que la cantidad excretada

al cabo de un tiempo fijo disminuía muy significativamente con el tiempo de conservación. Las curvas de la figura 8 corresponden a la excreción urinaria de paracetamol después de la administración de supositorios de 2 g. de peso, preparado con Estearinum A, y conteniendo 500 mg de paracetamol por supositorio. Es de observar la acusada disminución de biodisponibilidad que experimenta el paracetamol después de nueve meses a temperatura ambiente. El estudio, en paralelo, de un parámetro físico, como es el tiempo de licuefación, determinado por el método de Krowczynski, pone de relieve diferencias igualmente significativas: 12 minutos para supositorios recién preparados y 110 minutos después de transcurridos nueve meses.

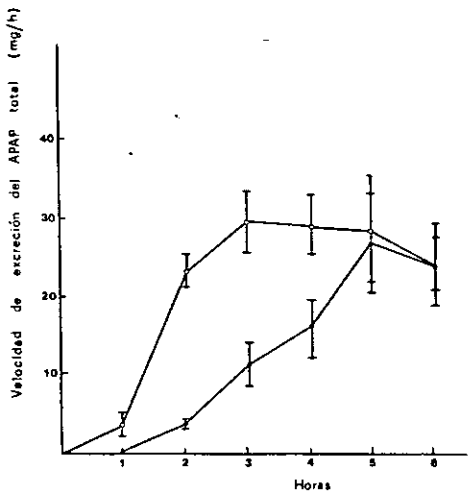


Fig. 8.

Un ensayo análogo realizado por Jaminet (40) le conduce a resultados prácticamente superponibles a los obtenidos por Moes. En este caso el período de envejecimiento es de un año, y la diferencia de biodisponibilidad evaluada en función de la excreción renal, es de análogo orden.

En ambos estudios se ha utilizado como excipiente la masa estearinum A, cuyo punto de fusión varía con el tiempo como consecuencia de la evolución hacia la forma estable de la mezcla mórfica que constituye el excipiente. El desplazamiento ascendente del punto de fusión puede conducir a un valor tal que sea superior a la temperatura rectal del individuo a que se aplica, y no se logre la fusión total de la masa.

La evolución de la temperatura de fusión depende, en gran medida, de la temperatura de almacenamiento. Jaminet da, para la masa estearinum A, los siguientes valores de punto de fusión después de diferentes tiempos de conservación de la muestra a temperatura constante (Tabla IV).

Los capilares con la muestra se mantuvieron veinticuatro horas a 0° C (i) y veinticuatro horas a 20° C (ii) antes de termostatizarlos a 30° C, tiempo cero del ensayo.

TABLA IV

Variación de la temperatura de fusión de los excipientes en función del tiempo de permanencia a 30° C.

	0	24 h.	48 h.	72 h.	192 h.
Estearinum A	34.47°	36.02°	36.52°	36.80°	36.80° (i)
	34.60°	35.87°	35.97°	36.52°	36.85° (ii)

Una elevación de la temperatura de fusión de 2° C es suficientemente significativa como para repercutir en la biodisponibilidad del medicamento. Aunque otros excipientes muestran, en idénticas condiciones, una elevación menos acusada del punto de fusión se puede afirmar, en términos generales, que todos los excipientes de supositorios experimentan una evolución de su punto de fusión por efecto del envejecimiento, y que a esta evolución puede contribuir la cantidad y naturaleza del medicamento que se incorpore.

Comprimidos

La influencia del envejecimiento de comprimidos sobre la velocidad de disolución, ha sido estudiada por diversos autores, y es un problema que nos ocupa a nosotros tanto en su aspecto teórico como experimental. Es previsible que si se atenúa la velocidad de disolución de un medicamento en forma de comprimidos se puede afectar seriamente su disponibilidad biológica, y que la rápida liberación del componente activo, inmediatamente después de su preparación, no se mantenga tras el envejecimiento de la forma farmacéutica. Por razones de economía y agilidad se recurre al perfil de solubilidad «in vitro» como forma de estimación comparativa de la biodisponibilidad. En general se admite que si el perfil de solubilidad «in vitro» no se modifica por envejecimiento, no sufre alteraciones sustanciales la disponibilidad «in vivo».

La influencia del envejecimiento sobre las propiedades físicas del comprimido y el perfil de solubilidad, dependen, en gran medida del tipo de excipiente utilizado, y no siempre los valores son correlacionables entre sí.

Leeson y Carstensen (41) recogen el estudio realizado por Salvang y Finholt referente al efecto del almacenamiento de comprimidos de fenobarbital sobre su velocidad de disolución. Utilizan tres formulaciones en las que la única variante es el aglutinante utilizado en la formulación, que es gelatina en la formulación I, carboximetil celulosa en la II y carbowax 6.000 en la III. La conservación se realiza en frascos de vidrio a la temperatura del laboratorio,

y determina, periódicamente, el tiempo necesario para que se disuelvan 50 mg de fenobarbital contenido en la fórmula. Los resultados obtenidos se recogen en las gráficas de la figura 9, en la que se ha representado en abscisas el tiempo transcurrido desde la preparación hasta la realización del ensayo, y en ordenadas el tiempo necesario para que se disuelvan 50 mg.

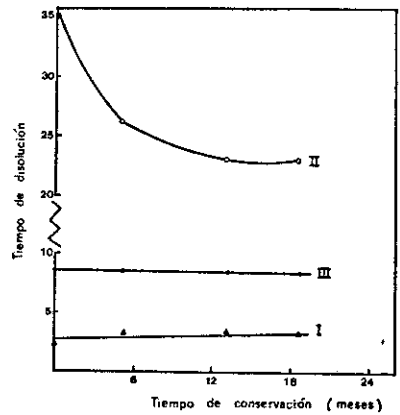


Fig. 9.

Por nuestra parte, nos ha parecido más significativo seguir el perfil total de solubilidad en nuestros estudios de envejecimiento normal y acelerado de comprimidos, operando, con diversas formulaciones, en idénticas condiciones experimentales, lo que nos ha permitido percibir la evolución que experimenta la velocidad de disolución del medicamento incorporado al comprimido de forma gradual y aceptablemente completa.

Las curvas de la figura 10, corresponden a los perfiles de solubilidad obtenidos después de transcurridas 18 semanas a las temperaturas que se indican en cada uno de los trazados. No hay ninguna razón especial en la elección de este ejemplo, y lo único que se pretende resaltar son las distintas trayectorias de las curvas de solubilidad cuando los compromidos se conservan durante el mismo período de tiempo a diferentes temperaturas. Si en la representación de los resultados adoptamos no un criterio isocrónico (tiempo constante), sino isotérmico (temperatura constante), obtenemos los trazados de la figura 11, que muestra los perfiles de solubilidad cuando se realiza el ensayo a intervalos variables durante el tiempo que dura el estudio.

La tabla V recoge los valores t_{25}, t_{50}, t_{75} y t_{100} después de diferentes tiempos de conservación a las temperaturas que se indican.

Si los perfiles de solubilidad que se han trazado en la figura 11 se representan tomando en ordenadas el logaritmo de la cantidad no disuelta en función del tiempo, éste en abscisas, se obtienen trazados rectilíneos, que nos permiten definir una cinética de disolución en función de temperatura y tiempos

TABLA V

Tiempos de disolución del 25 %, 50 %, 75 % y 100 % con almacenamiento a distintas temperaturas.

Tiempo de almacenamiento	t_{25}			t_{50}			t_{75}			t_{100}		
	40° C	50° C	60° C	40° C	50° C	60° C	40° C	50° C	60° C	40° C	50° C	60° C
Tiempo 0.....	2'	2'	2'	8'	8'	8'	22'	22'	22'	75'	75'	75'
2 semanas.....	2'	2'	2'	8'	10'	12'	24'	28'	32'	75'	90'	105'
6 semanas.....	2'	2'	4'	10'	13'	15'	28'	34'	47'	90'	105'	150'
12 semanas.....	2'	4'	8'	10'	16'	34'	33'	46'	88'	120'	150'	240'
18 semanas.....	2'	6'	10'	10'	21'	53'	40'	60'	136'	150'	180'	250'
24 semanas.....	2'	6'	16'	16'	28'	82'	54'	78'	190'	180'	210'	300'

de almacenamiento para la formulación objeto de estudio. Si se llega a establecer una función que relacione constante de velocidad del proceso de envejecimiento con temperatura y período de almacenamiento, estaremos en condiciones de predicir, con carácter estimativo cual sería el comportamiento de una formulación.

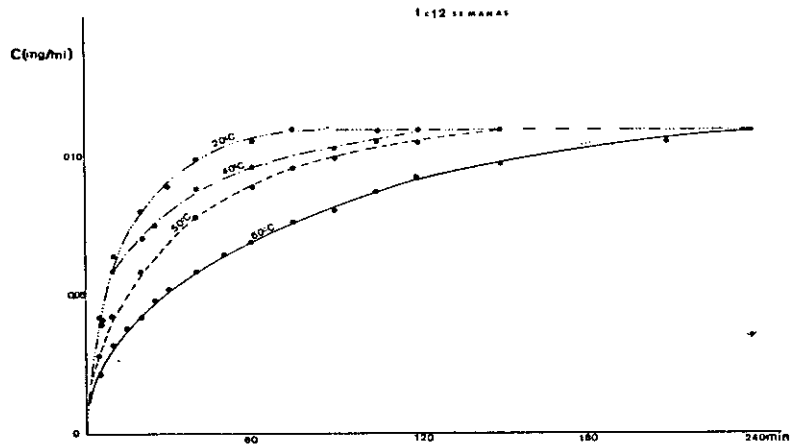


Fig. 10.

Los resultados obtenidos mediante estudios «in vitro» no son directamente extrapolables para la obtención de datos «in vivo». Se pueden buscar, y establecer, ciertas correlaciones entre parámetros de referencia con uno y otro tipo de ensayo, lo que nos permite formular cirtas previsiones de comportamiento «in vivo» de un medicamento, en una determinada forma de dosificación, a partir de datos obtenidos mediante experimentación «in vitro».

Es en las formas sólidas, como acabamos de ver, o en suspensiones, en las que el medicamento se encuentra también al estado sólido, donde pueden encontrarse fluctuaciones más acusadas en las velocidades de liberación y disolución del medicamento, ya sea por efecto de la formulación, ya como consecuencia del envejecimiento de la forma farmacéutica. En estos casos se relaciona un tiempo de disolución parcial, o la cantidad de medicamento disuelta a tiempo fijo, con la concentración máxima en sangre, excreción acumulativa en orina en un intervalo dado o área parcial bajo la curva nivel hemático tiempo. De este tipo son las representaciones gráficas de la figura 12, tomada de Rigelman (42) en la que se puede objetivar una aceptable correlación entre los parámetros «in vitro» e «in vivo» de referencia.

Establecidos los parámetros de correlación en este tipo de ensayos, con una formulación dada y un sistema biológico determinado, el ensayo «in vitro» de cada nuevo lote, con la misma composición y proceso tecnológico, nos permite predecir si el comportamiento «in vivo» del nuevo lote será, o no, aná-

logo a los anteriores, salvando las fluctuaciones imputables al biosistema a que se administra.

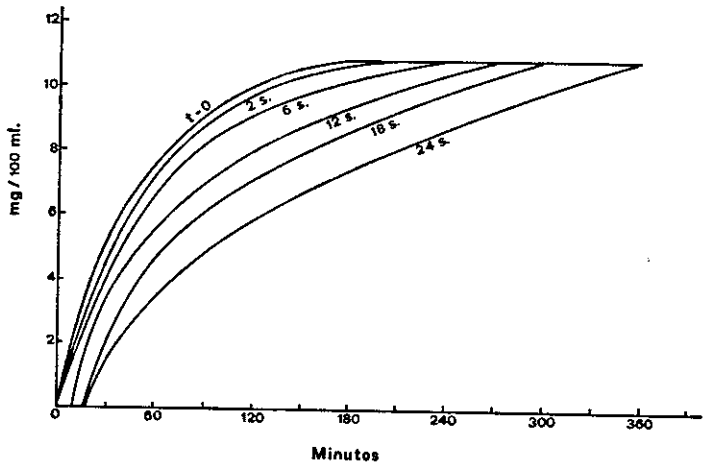


Fig. 11.

La validez de la aproximación que así se obtenga, con las reservas propias de la variabilidad del reactivo animal objeto de uno de los ensayos, exige el más escrupuloso respeto de las condiciones en que se realiza el ensayo «in vitro»; la modificación del pH del medio de ataque, temperatura, agitación,

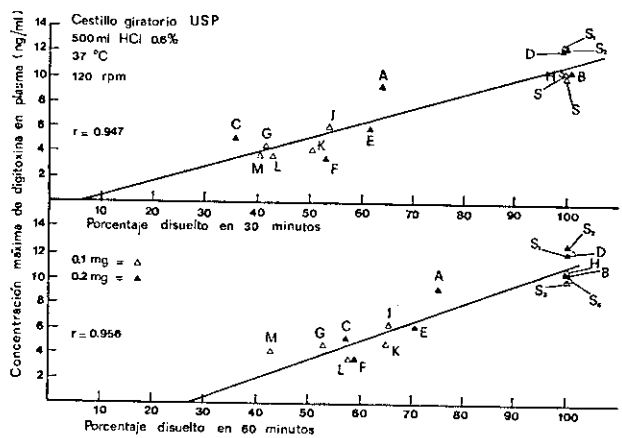


Fig. 12.

flujo de líquido, etc., en el ensayo de velocidad de disolución, trastocan la cinética del proceso y modifican los parámetros de correlación entre las dos variables consideradas. No estimamos oportuno, en este momento, analizar

las ventajas e inconvenientes, la mayor o menor significatividad, de cada uno de los múltiples procedimientos que se han desarrollado para el estudio de la cinética de disolución. Si insistimos, por el contrario, en que en ensayos sucesivos se respeten con la máxima escrupulosidad y rigor las condiciones experimentales en que se han conducido los ensayos que nos llevarán a establecer los parámetros de correlación entre pruebas «in vitro» y pruebas «in vivo».

Distribución

Tras la absorción del medicamento, se produce su distribución a los fluidos y estructuras a que el medicamento es accesible, y posterior, o simultáneamente, se biotransforma y excreta. De la velocidad con que transcurren las fases enumeradas se ocupa la farmacocinética, que tiene por objeto reducir los resultados experimentales a cifras y parámetros significativos, y utilizar los parámetros así obtenidos para formular predicciones en cuanto a la evolución de las concentraciones en el transcurso del tiempo, y establecer pautas posológicas con criterios racionales.

Los modelos farmacocinéticos, que tan familiares son al estudioso del medicamento, constituyen una aproximación simplificada del tránsito del medicamento por el biosistema. Es una visión harto sintética, pero extremadamente útil con fines prácticos; compartimentaliza el organismo en espacios, y presupone que en cada espacio la concentración es uniforme y su evolución en el tiempo homogénea. Así, al hablar de modelos monocompartimental, bicompartimental, etc., presuponemos la existencia de uno, dos o varios espacios a los que accede el medicamento con idéntica concentración en las estructuras incluidas en cada espacio. De hecho, un organismo vivo, complejo, es multicompartimental, pero la limitación de posibilidades de seguimiento en todas las estructuras, por imposibilidad de toma simultánea de muestras en todas ellas, obliga a una simplificación para, así, hacer viable el estudio global y obtener datos fiables y útiles en su proyección terapéutica.

Formulamos estas consideraciones porque el problema que ahora pretendemos abordar concierne a la llegada del medicamento a su lugar de acción y este puede ser un punto recóndito que, en el tratamiento simplificado, suponemos en uno de los espacios comprendidos en un compartimento, que en el trataminto matemático adquiere carácter unitario, aún admitiendo su complejidad y heterogeneidad estructural.

Supongamos que, en lo que globalmente designamos compartimento periférico, se encuentran las estructuras A, B, C y D, con distinto riego y actividad funcional, y, probablemente con distinta selectividad de captación y fijación de un medicamento dado. La aplicación de los modelos farmacocinéticos simplificados, en uso por su viabilidad, asigna igual concentración en todas las estructuras, y esta es la media ponderada de la correspondiente a cada una de ellas.

De hecho, el acceso del medicamento o distintos órganos o estructuras tisulares depende de factores de selectividad y factores de funcionalidad del sistema.

Entre los factores de selectividad, la estructura del medicamento, su pK, coeficiente de reparto, etc., son los que orientan la distribución, en ausencia de anomalías patológicas en la estructura afectada que modifican permeabilidad de barreras, riego en zona, o, genéricamente, su actividad funcional.

Sobre los factores de selectividad se puede actuar en todas, o casi todas, las fases de desarrollo y formulación de un medicamento, ya sea mediante la introducción en la molécula de grupos funcionales específicos, modificadores de polaridad, coeficiente de reparto, etc., ya mediante inclusión, u oclusión, en agregados de complejidad variable, o por yuxtaposición o adicción de portadores específicos. En el caso concreto de antibióticos y quimioterápicos adquiere especial importancia la selectividad en la distribución a fin de minimizar los posibles efectos secundarios con sede en órganos ajenos al foco del proceso que se trata de combatir. Así, para un antiséptico de vías urinarias se pretenderá alcanzar concentraciones eficaces en orina con niveles plasmáticos lo suficientemente bajos para estar a cubierto de toxicidad en huésped.

En cuanto a factores de funcionalidad del sistema, la influencia del estado patológico y su incidencia en los parámetros farmacocinéticos fundamentales, condicionan su distribución y permanencia en el biosistema. Por nuestra parte, soslayamos cualquier comentario al respecto, por rebasar el objeto de nuestra exposición.

Entre los factores de selectividad consideramos los inherentes al propio medicamento y los dependientes de factores de formulación. Dado que en el caso de los antibióticos, y quimioterápicos en general, debe perseguirse la distribución selectiva al fluido o estructura tisular afectada, la elección del agente terapéutico se hará en función de su especificidad y de las concentraciones alcanzadas en el lugar de acción en relación con las concentraciones plasmáticas. Sólo a título de ejemplo recogemos algunos datos que reflejan el diferente comportamiento, en cuanto a concentración tisular, o distribución a fluidos orgánicos, de algunos antibióticos y quimioterápicos.

Así, en la figura 13-a (43), se representan las concentraciones medias en fluido intersticial de cuatro antibióticos lactámicos: ampicilina y tres cefalosporinas, administradas por la misma vía y con idéntica dosis (i.m., 30 mg/kg, en conejo). La comparación de las curvas precedentes con las de niveles séricos (fig. 13-b) muestra el distinto comportamiento de los cuatro antibióticos en cuanto a acceso a fluido intersticial, lo cual se justifica por los correspondientes valores de las constantes microscópicas de farmacotransferencia.

De otro estudio experimental (44), relativo a la penetración de agentes antimicrobianos en líquido cefalorraquídeo de animales, a los que se había provocado una meningitis experimental, entresacamos los datos correspondien-

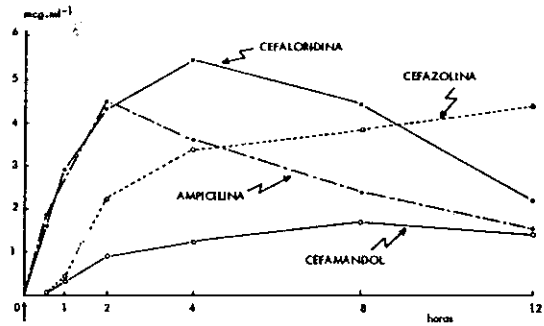
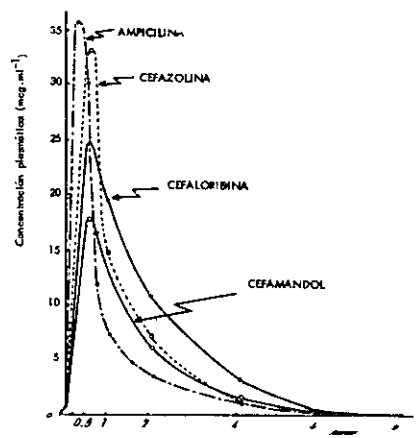


Fig. 13 a.



a las tres cefalosporinas objeto de comentario en el párrafo anterior. Los resultados aportados por los autores se recogen en la tabla VI.

Tabla VI

Antibiótico	C. Serica	C. LCR	% penetración
Cefamandol..	40	0.9	2.5
Cefaloridina..	48	7.9	16.5
Cefazolina...	82	2.5	3.1

Obviamente, la unión de medicamento a seroalbúmina juega un importante papel en los fenómenos de transferencia, ya que únicamente la fracción libre de medicamento es objeto de extravasación a espacios periféricos.

En el momento actual ha sido, o está siendo estudiada, la penetración tisular de los antibióticos de utilización clínica, y se dispone en la literatura de la especialidad de abundantes datos, que no siempre son homogéneos, debido a las diferencias que en planteamiento y metodología analítica utilizan los distintos autores. Por ello no distraeremos más tiempo en la exposición de datos experimentales, aunque sí haremos una ligera disgresión en dos aspectos concretos de interés terapéutico y toxicológico.

El primero referente a las quinolonas utilizadas como antiséptico de vías urinarias, y el segundo a la excreción de medicamentos con la secreción láctea.

Por lo que se refiere a las quinolonas, al igual que a otros antisépticos de vías urinarias, interesa bajas concentraciones plasmáticas y altos niveles en orina de medicamento o metabolito activo. El conocimiento de los parámetros farmacocinéticos fundamentales es básico para la utilización correcta de este tipo de quimioterápicos.

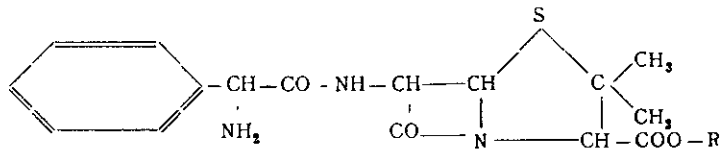
En una revisión realizada por DOLPBEN y LESNE (45) sobre «medicamentos y perinatalidad» se aborda el estudio del paso de medicamentos a través de placenta y secreción láctea. Es claro que los medicamentos excretados vía secreción láctea pasan al recién nacido que se alimenta con lactancia natural. Pues bien, aparte de ciertos medicamentos que son objeto de excreción activa en la leche, la mayor parte de ellos pasan en función de su valor de pK, pH del plasma, pH de la leche, unión a proteínas y liposolubilidad, o bien, de forma más genérica, coeficiente de reparto entre fluidos de distinto pH, uno de los cuales está constituido por una emulsión oleoacuosa. Asignando a la leche un valor de pH de 6.8 y al plasma de 7.4, se puede prever, en función del carácter y pK del medicamento, su paso a leche materna. En el caso de la penicilina, de carácter ácido y pKa 2.76 la concentración en leche será menor que en plasma, y el cociente (L/P) < 1. Por el contrario, en bases tales como la eritromicina (pKa $= 8.8$) el cociente L/P será mayor que la unidad. LIEN (46) ha calculado las relaciones entre concentración en leche y plasma en función

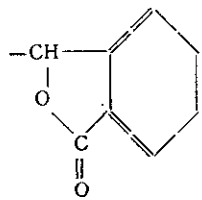
Medicamento	Efectos potenciales
Antineoplásicos	Depresión de médula ósea
Metronidazol	Anorexia, vómitos, discrasia sanguinea
Sulfamidas	Anemia hemolítica (en casos de deficiencia de 6-GPD)
Acido nalidíxico	

del pKa del medicamento, obteniendo una aproximación válida para aquellos medicamentos que no son objeto de excreción activa por la leche.

Algunos efectos potenciales sobre el lactante que se pueden derivar de la administración de cantidades elevadas de medicamento a la madre que amamanta al niño, son, por lo que se refiere a quimioterápicos, los que se indican en el cuadro anterior.

Otra posibilidad de imprimir cierto carácter selectivo a un medicamento dado, cuyo planteamiento y ejecución corresponde a la fase de desarrollo de la molécula potencialmente activa, es su administración como pro-medicamento, considerando como tales, moléculas inactivas «per se», pero que al experimentar una transformación metabólica en el biosistema al que se administran, desencadenan una respuesta biológica. Probablemente, el ejemplo más conocido sea el del prontosil, carente de actividad, pero que por la acción de una azoreductasa se transforma en la sulfanilamida, parte activa de la molécula. De hecho, el prontosil no se formuló como pro-medicamento de sulfamidas, pero puede servirnos como ejemplo de biotransformación activadora.



R_1	DENOMINACION	% Abs. oral
$-H$	Ampicilina	35
$-CH_2-O-CO-C(CH_3)_3$	Pivampicilina	70-75
	Talampiciiina	80-85
$-CH(CH_3)-O-COO-C_2H_5$	Bacampicilina	75-80

Aún sin entrar en una discusión pormenorizada de los mecanismos de activación de los pro-medicamentos podemos considerar en éstos dos zonas fundamentales: La activa y la portadora. La parte activa la constituye el medica-

mento que se pretende hacer llegar a su lugar de acción, y la portadora es la que imprime a la molécula una selectividad en la absorción, distribución o fijación selectiva a un órgano.

Si la transformación activadora tiene lugar en fase de absorción, por ejemplo, en mucosa intestinal, sólo se modifica la velocidad de absorción y la biodisponibilidad, porque en circulación sistémica se encuentra sólo el medicamento, y no el pro-medicamento. Tal es el caso de la ampicilina y sus promedicamentos pivampicilina, bacampicilina y talampicilina, en las que los porcentajes de absorción medios en las cuatro entidades se indican en la página anterior.

Si en algunas circunstancias, puede interesar la modificación de los caracteres organolépticos del medicamento, su pK, perfil de solubilidad o parámetros farmacocinéticos, el objetivo último que se debe perseguir es que la activación ocurra de manera exclusiva o selectiva en su lugar de acción, y así preservar otros órganos de la acción tóxica, real o potencial, del agente terapéutico. Esa, y no otra, es la explicación que se puede encontrar a las mostazas nitrogenadas como agentes citostáticos, en que a la parte activa N,N-bis-β-cloroetilamina se incorporan radicales de naturaleza variada buscando la selectividad de fijación por el tejido neoplástico, o su activación en la propia masa tumoral.

El tercer aspecto que pretendemos considerar, y en el que queremos incidir con más detalle, es el de la incorporación de agentes citotrópicos, camino éste que presenta, ya, una perspectiva esperanzadora. A diferencia de los dos grupos anteriores, la selectividad se logra por técnicas específicas de formulación.

Modificadores de distribución

K. J. Widder y col. (47) en su revisión sobre métodos biofísicos de orientación selectiva de quimioterápicos antitumorales, considera tres fases o etapas que denomina objetivos de primero, segundo y tercer orden. Designa objetivo de primer orden a la distribución restrictiva de portador y medicamento a la red de capilares que bañan el órgano o tejido «blanco». El objetivo de segundo orden busca la distribución selectiva en células tumorales con respecto a células normales, y el objetivo de tercer orden se refiere a la liberación del medicamento en lugares intracelulares seleccionados. Entre otras condiciones, el portador ideal debe tener carácter restrictivo para liberar el medicamento, preferentemente, en células tumorales, no reducir significativamente su actividad biológica, y aportarlo en cuantía suficiente, por unidad de portador, para que se encuentre en su lugar de acción a concentración terapéutica.

El portador ideal, altamente selectivo, y que satisfaga todas las condiciones exigibles, no se ha logrado. Sí se dispone, no obstante, de portadores de muy variada naturaleza que, de forma paulatina, nos aproximan a los objetivos tan afanosamente buscados.

La orientación hacia una estructura tisular específica y determinada, o hacia elementos celulares concretos, que denominaremos, respectivamente, histotropismo y citotropismo, se puede lograr, aunque todavía no con el carácter restrictivo que sería de desear.

Dado que el aparato lisosomial de las células, constituido por vacuolas intercelulares con un equipo enzimático particularmente variado, se considera como el órgano principal de la digestión celular, se ha generalizado la denominación de lisosomotropismo al fenómeno en virtud del cual se hacen llegar a los lisosomas celulares sustancias endógenas, sean o no de interés terapéutico.

El Prof. DUMONT (48) considera los vectores lisosomotrópicos en dos grupos fundamentales, en función de la magnitud de las entidades que intervienen en la formulación: moleculares y particulares. En los cuadros elaborados por Dumont, que transcribimos parcialmente, ya que sólo recogemos los agentes quimioterápicos que en ellas se incluye, se designan como vectores macromoleculares a aquellos en que la entidad fundamental tiene una masa molecular media que oscila entre 24.000 y 1.000.000 (cuadro 2), y como vectores de tipo particular a entidades de mayor magnitud, cuantificables por diámetro medio de la partícula (cuadro 3).

Dentro del primer grupo comentaremos algunas características de los polímeros como portadores químicos de agentes bioactivos y de las inmunoglobulinas específicas.

CUADRO 2

Vectores moleculares

Naturaleza	PM	Medicamento	Acción
Copolimeros del eter divinilico/anhidrido maléico.....	24.000	Metotrexato	Citostático
Seroalbúmina.....	69.000	Floxuridina	Antiviriales
Copolimeros de acriloil-1 benzotriazol/acrioil-1 metil-4 piperacina....	100.000	Prostaglandina F_2	Luteolítico
Inmunoglobulinas.....	150.000 (IgG)	Boranos: $B_{12}H_{11}SH^{2-}$; $B_{12}H_{11}SOSB_{12}H_{11}^{4-}$	Neutronterapia de gliomas cerebrales por la reacción: $^{10}B(n, \alpha)^7 L^i$
Acido desoxiribonucleico	1 000.000	Bleomicina Adriamicina Daunorubicina	Citostático Citostáticos

CUADRO 3

Vectores particulares

Naturaleza	Medio (en nm)	Medicamento	Acción
Liposomas	Vesículas Monocapas: 25 Multicapas: 5.000	Actinomicina D Asparaginasa Bleomicina Fluorouracilo Metotrexato	Citostáticos
		Citarabina	Antiviral
		DTPA	Agente decorporante del Plutonio
		Poly 1/poly C	Inductor del interferón
		Insulina	Diabétes
		Glucocerebrósido β-glucosidasa	Terapéutica de reemplazamiento en la enfermedad de Gaucher
Virosomas	20—1.000	Virus artificial de influenza: Liposoma monocapa con dos determinantes antigénicos en superfície: Hemoaglútinina y neuraminidasa	Vacuna de la gripe, inmunogenia pero apirógeno y no virulento (desprovisto de material genético).
Microagregados de seroalbúmina	200 — 1.200	Mercaptopurina Daunorubicina Fluorouracilo	Citostáticos
		Adriamicina + magnetita	Citostático, de localización guiada por un campo magnético externo
Nanocápsulas	Poliacrilamida 20 — 250 Gelatina 50 — 250	Inmunoglobulinas IgG Toxoide tetánico Virus de influenza	Efecto sobre el sistema inmunitario
	Policianoacrilato de alquilo 100 — 300	Actinomicina D Daunorubicina Metotrexato	
Hematíes	7.000	Metotrexato	Citostático
		Glucocerebórsido β-glucosidasa	Terapéutica de influencia en la enfermedad de Gaucher

Los sistemas polímero-agente bioactivo (PAB), por sus funciones pueden clasificarse en tres categorías:

(a) Forma «depot», de liberación gradual.
(b) Transporte o vector de distribución.
(c) Acción mixta a + b.

Las formulaciones de tipo (a) pueden ser hidrosolubles o hidroinsolubles, pero las de tipo (b) tienen que ser hidrosolubles.

ARIENS (49) considera tres fases en la evolución del sistema, que él designa fase farmacéutica, farmacocinética y farmacodinámica. En nuestra opinión, la llamada por Ariens fase farmacéutica podría denominarse fase biofarmacéutica, por la naturaleza de los fenómenos que en ella tienen lugar. El cuadro 4 muestra las tres fases a que nos referimos, con desglose, en dos estadios, de la fase farmacocinética.

WAN KIM y col. (50), en una revisión de sistemas poliméricos de liberación de medicamentos, analizan sucesivamente diseño, modelo y ejemplos de asociación polímero-agente bioactivo y su posible proyección terapéutica. Consideran tres modelos de sistema PAB, cuya representación esquemática se transcribe en la figura 14.

El grupo I comprende agentes monoméricos unidos a diferentes polímeros, en los que la cadena principal puede ser biodegradable o no, y el agente bioactivo se une a la cadena polimérica, directamente o por intermedio de un espaciador.

En el grupo II el agente bioactivo está incorporado a la cadena principal, y puede estar polimerizado, o copolimerizado, al azar o de forma alternativa. A su vez, los polímeros y copolímeros de agente activo se combinan con un polímero inactivo que puede ser, o no, biodegradable.

En el tipo III, el agente activo, en forma oligomérica o polimérica, con o sin espaciador, se ensambla en cadenas laterales del polímero principal.

En los tres grupos existe, o puede existir, una parte de acoplamiento a la célula blanco.

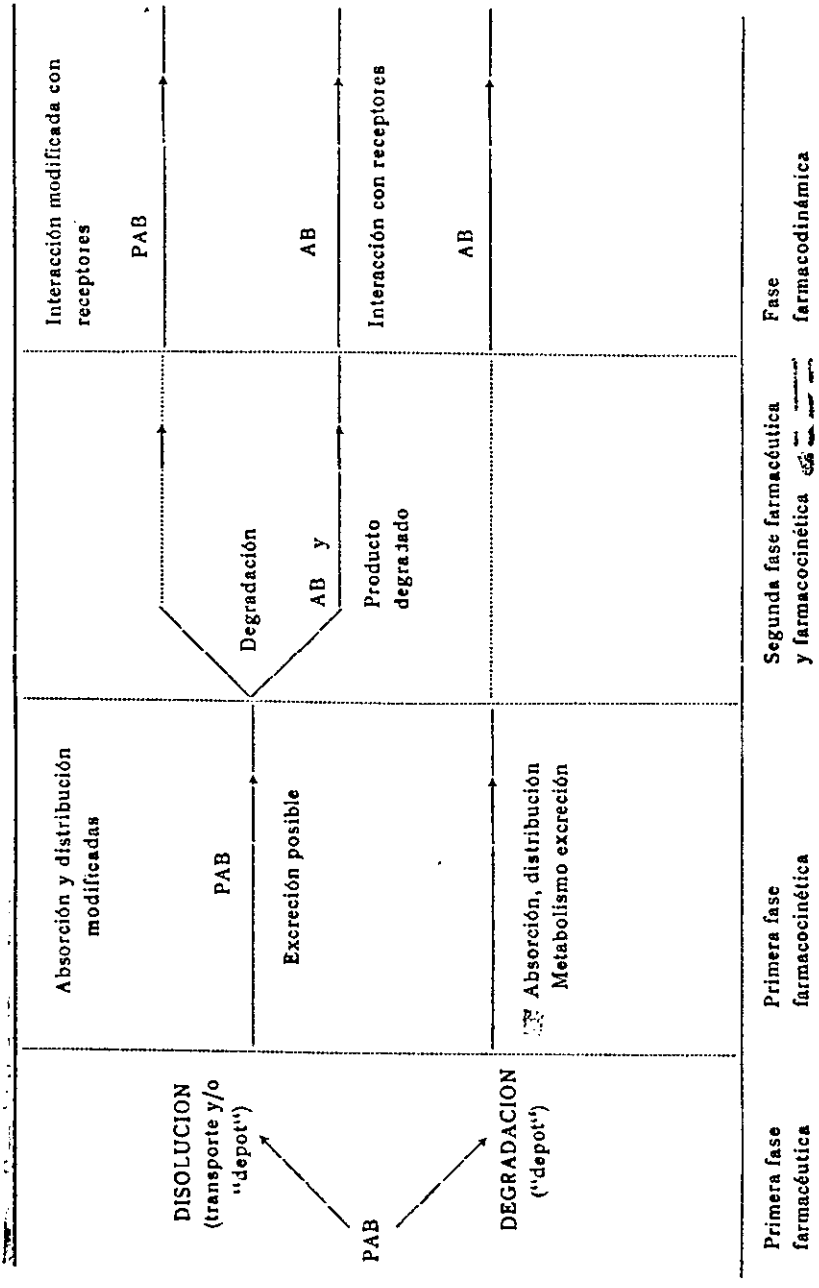
Es obvio que los polímeros portadores carecerán de efectos tóxicos, no inducirán reacciones inmunológicas ni desecadenarán reacciones alérgicas. El volumen y naturaleza del espaciador afecta a la hidrofilia del sistema PAB y a la velocidad de liberación del agente unido al polímero. El grado de selectividad se puede mejorar con vectores direccionales de alta especificidad.

Entre los polímeros y copolímeros estudiados hasta el momento, cabe citar los copolímeros de alcohol vinílico, vinilamina y vinilamidas con penicilina (figura 15).

La copolimerización de la ciclofosfamida con el cloruro de 2 metacriloil-oxietil-trimetilamonio se ha mostrado útil, con la particularidad de que la sal de amonio cuaternario conduce a sistemas hidrosolubles.

El acoplamiento de la adriamicina y daunorubicina con DNA (p.m. 10^6) permitió obtener sistemas PAB con baja toxicidad y alta capacidad de penetra-

CUADRO 4


Primera fase farmacéutica
Primera fase farmacocinética
Segunda fase farmacéutica y farmacocinética
Fase farmacodinámica
PAB
DISOLUCION (transporte y/o "depot")
DEGRADACION ("depot")
Absorción y distribución modificadas
PAB
Excreción posible
Absorción, distribución Metabolismo excreción
Degradación
AB y
Producto degradado
Interacción modificada con receptores
PAB
AB
Interacción con receptores
AB

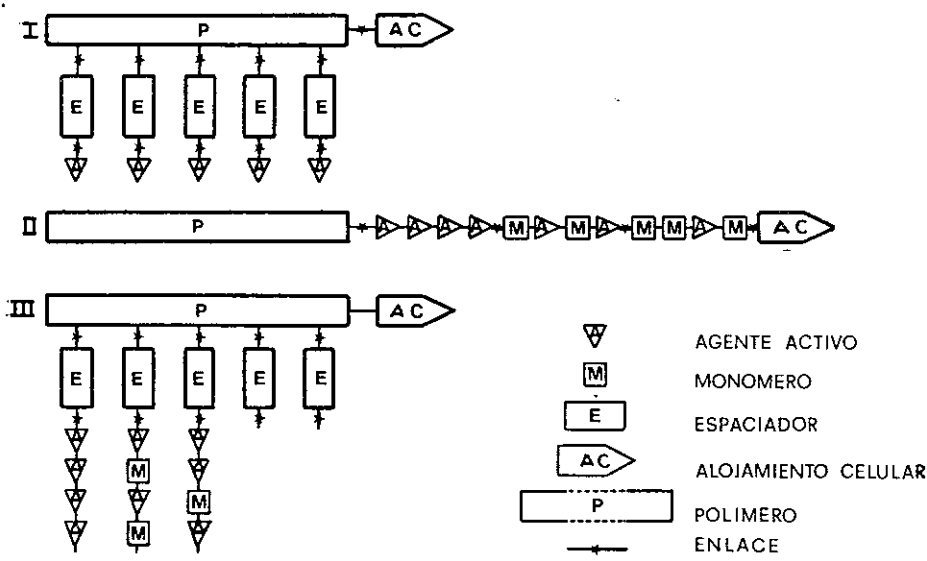


Fig. 14.

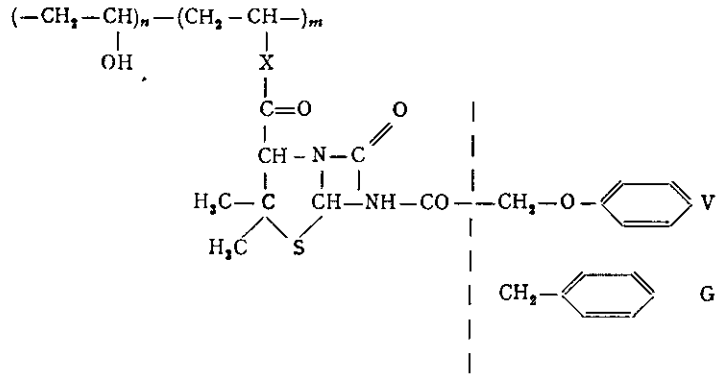
ción celular por endocitosis, aprovechando la aptitud de las células cancerosas para la endocitosis y la mitosis.

Dado que la mayor parte de las células tumorales se caracterizan por un antígeno específico que las diferencia de las células normales, la incorporación de la sustancia citotóxica, a un vehículo lisosomotrópico con un vector específico como la inmunoglobulina IgG permite la fijación selectiva por la célula tumoral. Como altamente ilustrativo, podemos citar el estudio realizado por G. F. ROWLAND y col. (51) que utilizan el ácido poliglutámico (APG) como portador de la mostaza nitrogenada N,N-bis-(2-cloroetil)p-fenilen-diamina (PDM). Al asociar el complejo PDM-APG con inmunoglobulina específica de linfoma EL4, obtienen los resultados que se recogen en el cuadro 5, tomado de los citados autores.

COUVREUR y col. (52) sugieren la representación esquemática que transcribimos en la figura 16, que representa la captura selectiva de un vector lisosomotrópico enriquecido con inmunoglobulina IgG anticelular.

De acuerdo con el criterio de clasificación de vectores citotrópicos sugerido por DUMONT, los de tipo particular pueden ser de la naturaleza y dimensiones que se recogen en el cuadro 3, tomado del citado autor.

Los liposomas son pequeñas vesículas de magnitud y ordenación estructural variable susceptibles de englobar, con cierto grado de especificidad, algunos medicamentos. Como referencia analógica podemos relacionar la formación de liposomas con los fenómenos de solubilización por oclusión en agregados mice-



X = NH 2.5 moles % penicilina G
X = CONH NH 57.0 moles % penicilina G
X = CONH NH 1.5 moles % penicilina V

Fig. 15.

lares, con la diferencia de que en los liposomas se da una alternancia concéntrica entre capas fosfolipídicas y espacios acuosos.

CUADRO 5

Tratamiento diario intraperitoneal (días 1 — 4)	Tiempo medio de supervivencia (días)	Ratones vivos sin tumor a los 60 días
(a) 0.4 ml sol. salina	13	0/5
(b) 0.4 ml Ig. (4 mg)	19	0/5
(c) 0.4 ml PDM — PGA (0.75 mg PDM)	25	0/5
(d) b + c	38	2/5
(e) 0.4 ml PDM — Ig (0.75 PDM — 4 mg Ig)	100	5/5

Es frecuente clasificarlos por estructura y espacios acuosos:

(a) Multilamelares, o pluricompartimentales, en cuya constitución intervienen fosfolípidos, solutos hidrosolubles, solutos liposolubles y otras sustancias anfifílicas. Han sido fotografiados mediante microscopía electrónica, y su diámetro es del orden de 10^{-7} m.

(b) Unilamelares, o monocompartimentales, que se pueden formar por disgregación ultrasónica de los multicompartimentales, y tienen un diámetro del orden de 10^{-8} m.

(c) Macrovesiculares, de magnitud intermedia a los anteriormente citados, estructura habitualmente monocompartimental y con mayor capacidad de transporte qúe los dos primeros.

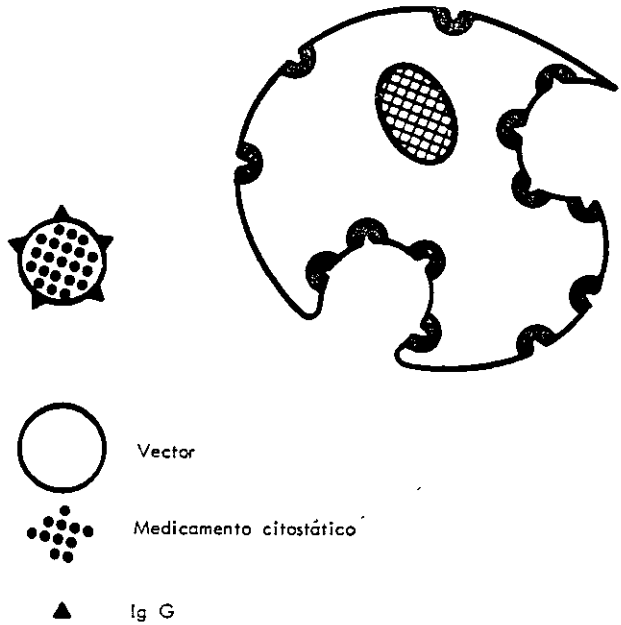


Fig. 16.

Son múltiples las variantes que puede presentar la unidad liposoma-medimento, así como el tipo y naturaleza de su interacción con el medio biológico en el que actúan. GREGORIADIS (53) las compendia de la forma que se expresa en el cuadro 6.

Se admite que el mecanismo de penetración celular es por fusión de las capas envolventes del liposoma con la membrana, y liberación de su contenido en interior celular, o por endocitosis del liposoma, y la orientación de éstos hacia su objetivo puede depender de:

— Características inherentes al liposoma.
— Características conferidas al liposoma.
— Receptividad natural de tejido o célula blanco para el liposoma.
— Receptividad adquirida de tejido o célula blanco para el liposoma.

Desde el punto de vista de la distribución selectiva es preciso eliminar la fracción libre de medicamento que acompaña a la incorporada en el sistema liposomial, lo cual puede realizarse mediante paso por columna de sephadex.

En los liposomas se pueden incorporar tanto medicamentos hidrosolubles como liposolubles. La oclusión de medicamento en liposomas depende de la

hidro o liposolubilidad del medicamento, del tamaño de los liposomas y la proporción relativa de compartimentos lipídicos o acuosos. En general, captan mejor medicamentós acusadamente hidro o liposolubles que medicamentos anfifílicos, o de baja solubilidad en ambas fases.

CUADRO 6

Liposomas	Tamaño (mínimo 20 nm.). Composición. Fluidez de membrana. Carga de superficie. Permeabilidad. Estabilidad. Grupos direccionales en superficie.
Medicamento asociado	Peso molecular. Solubilidad. Carga. Forma. Situación del medicamento. Población heterogénea de liposomas.
Interacción con el medio	Toxicidad. Inmunología. Biodegradabilidad. Transporte. Unión al blanco. Forma de alcanzarlo. Mecanismo de acción de medicamentos.

El tamaño y la carga de los liposomas condicionan en buena medida su distribución y aclaramiento. El tamaño viene determinado por la técnica de preparación, y la carga por la naturaleza de sus componentes lipídicos. Según FENDLER y ROMERO (54) se les puede conferir carga positiva mediante incorporación de aminas con cadenas alquílicas largas (estearilamina) y carga negativa con fosfatidil serina o dicetil-fosfato. Los liposomas compuestos, únicamente, por colesterol y fosfolípidos son neutros.

A parte de la administración parenteral, también se ha ensayado la administración oral de liposomas que contienen medicamentos lábiles a enzimas digestivas, pero la eficacia de su utilización depende de las temperaturas de transición de la unidad liposomial. A temperaturas de transición próximas a 37° C se hidrolizan por lipasa pancreática, mientras que, con temperaturas de transición alejadas de la corporal, soportan las condiciones del tracto digestivo y penetran en sangre con el medicamento ocluido, probablemente por pinocitosis.

La penetración de los liposomas en las células se puede realizar por dos

mecanismos fundamentales: Fusión y endocitosis, siendo más importante el segundo mecanismo que el primero. La relación de uno a otro proceso depende de la composición del liposoma.

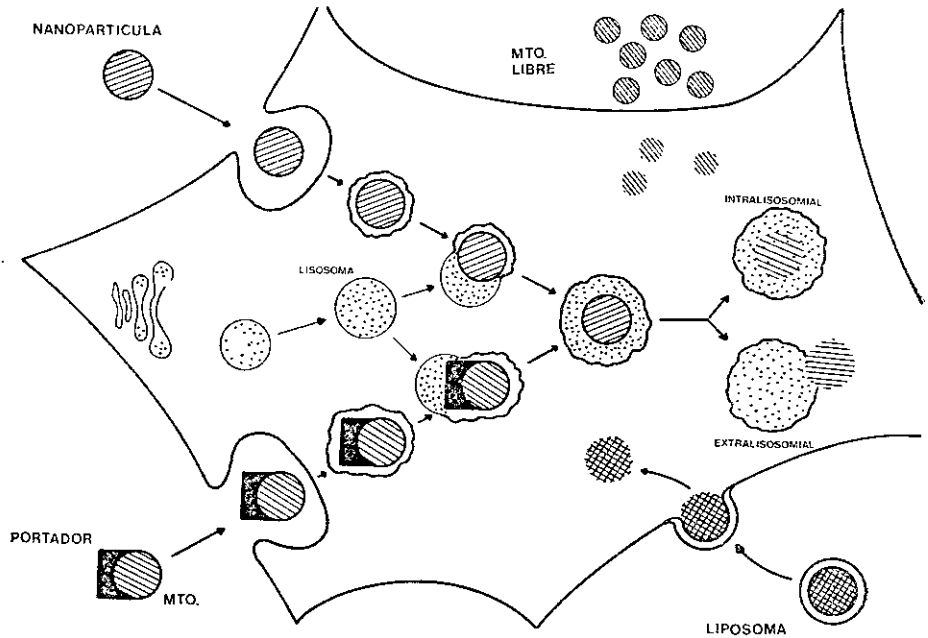


Fig. 17.

Se han sugerido, por distintos autores, diversos esquemas representativos de las posibles vías de acceso de los medicamentos, u otros productos endógenos, a la unidad celular. En algunos de los artículos recogidos en la bibliografía (55, 56 y 57) se aportan representaciones de esta naturaleza. Para COUVREUR y col. (57) las vías de acceso son: permeación (o difusión), endocitosis y fusión de membrana. Pues bien, admitiendo estas tres vías, y generalizando los mecanisrmos y peculiaridades de estas formas de acceso, podríamos asimilar a cada mecanismo un estado de agregación, o dispersión, característico.

Por simple difusión penetra el medicamento al estado de disolución molecular, en cuantía y velocidad dependientes de pK y magnitud molecular del medicamento y valores de pH a ambos lados de la membrana.

El mecanismo de endocitosis sería el puesto en juego por polímeros portadores, nanopartículas y nanocápsulas, y el mecanismo de fusión sería el responsable de la penetración de liposomas, virosomas y agregados de seroalbúmina (figura 17).

MICROAGREGADOS DE SEROALBÚMINA

Se prepara por disolución o suspensión del medicamento en disoluciones de seroalbúmina humana, y emulsificación de ésta en aceite de semilla de algodón. Después de homogeneización, o sonicación, se obtienen microesferas con diámetros medios del orden de 1 ± 0.5 μm, que se estabilizan por desnaturalización térmica (temperaturas superiores a 100°) o química (enlaces cruzados), tras lo cual la fase oleosa, externa, se extrae con éter. Por hidratación aumenta su diámetro en un 50 %, lo que repercute en una mayor retención en redes capilares. Según WIDDER y col. (58) el 40 % aproximadamente, del medicamento que incorporan se encuentra en la superficie de la microesfera, y el resto en la porción interior de la matriz de albúmina, de la que se libera lentamente, en función de la velocidad de rehidratación de la matriz, y del tratamiento seguido para su estabilización. Se puede lograr así velocidades de liberación controladas que, según SCHEU y col. (59) y WIDDER y col. (60), pueden ir desde menos del 2 % hasta más del 20 % por hora. La cantidad de medicamento que portan las microesferas o microagregados de albúmina, depende de su hidrosolubilidad, aunque rara vez rebasa los 100 μg/mg de albúmina.

El tamaño de las microesferas condiciona su distribución de primer orden. Después de su administración endovenosa, las partículas de diámetro mayor de 10 μm se retienen en la red capilar de los pulmones, mientras que las inferiores de 1-1.5 μm se retienen, en su mayoría, por hígado y bazo.

La importancia del tratamiento estabilizador de la matriz queda patente en la semivida del agregado en la estructura biológica sobre la que se produjo su retención. Puesto que son biodegradables, su desaparición del punto de depósito depende de la velocidad con que se produce su catabolismo por fagocitos mononucleares. La semivida en órgano de retención puede variar entre dos horas y ocho días.

En 1963, MEYERS y col. (61) demuestran que es posible la orientación y situación intravascular de materiales mediante el uso de campos magnéticos. Con imanes permanentes exteriores lograron situar en puntos específicos partículas de hierro micronizadas, con diámetros medios de 1 a 3 μm. El uso de Fe^{59} les permitió demostrar que, las partículas así orientadas, permanecen en el área seleccionada siete días después de su localización magnética. A partir de este momento se piensa, por diversos investigadores, en la posibilidad de utilizar el Fe como vector direccional con orientación selectiva mediante creación de un campo magnético.

La búsqueda del portador de medicamento y vector idóneos lleva a un material atóxico, biodegradable y no reactivo con los componentes normales de la sangre: los microagregados de seroalbúmina a los que ya nos hemos referido. El material sensible al campo magnético, la magnetita (Fe_3O_4); y los

microagregados, de diámetro inferior a 1,4 μm con el fin de evitar la embolización microvascular.

WIDDER y col. (62) preparan un complejo portador-adriamicina por el método de emulsión-polimerización. Aún sin entrar en detalles, en cuanto a técnica de preparación, si queremos dar algunas precisiones en cuanto a las características de los microagregados obtenidos.

Dimensiones	Fe_3O_4	20 — 40 nm diámetro
	Microagregados	0.25 — 1.35 μm diámetro ($\bar{\theta}$ = 1μm)
Proporciones	Adriamicina	9 % (p/p) — 90 μg/mg
	Fe_3O_4	20 — 25 % (p/p)
Técnica	Homogeneización	sonicación a 4 ° C.
	Desnaturalizante	Formaldehido 0.1 M ó 2 — 3 — butanodiona 0.2 M.
	Eliminación desnaturalizante — Extracción con eter.	
	Liofilización microagregados.	

De los 90 μg de adriamicina por mg de portador, 40-50 μg se incorporan como forma de liberación sostenida, y la constante de velocidad de liberación depende de la temperatura alcanzada en la desnaturalización, o, en este caso, de la duración del tratamiento químico desnaturalizante.

NANOCÁPSULAS

Según COUVREUR y col. (63), las nanocápsulas pueden representar una etapa importante en el desarrollo de vehículos lisosomotrópicos para compuestos que presentan «per se» difícil acceso a los lisosomas. Pueden facilitar la captación endocitaria de medicamentos difícilmente difusibles a través de membrana, ofreciendo un camino prometedor en la quimioterapia del cáncer. Al igual que en todos los vehículos la idea que se persigue es transporte selectivo al lugar de acción deseado y liberación «in situ» a la velocidad adecuada.

Las nanocápsulas son partículas esféricas, cuyo diámetro oscila habitualmente entre 30 y 200 nm, en las que el componente activo se encuentra aislado del medio exterior mediante una cubierta de materiales poliméricos atóxicos y biodegradables. Su fundamento y metodología es análoga a la microencapsulación, de la que se diferencia por la magnitud media de la partícula resultante y el grado de dispersión de la entidad nanoencapsulada.

Hematíes y otras células

La utilización de eritrocitos fantasma, o sombra de eritrocito, así como de otros elementos celulares, como portadores de medicamentos, se inició en 1973 por Iher y col. (64) en el tratamiento de la enfermedad de Gaucher. Hasta el momento, su utilización se ha limitado a la experimentación animal, pero como sistema de distribución selectiva puede ser potencialmente útil en medicina humana.

La carga de eritrocitos con equipos enzimáticos específicos, medicamentos, o complejos de macromoléculas con medicamentos, se hace previo vaciado del contenido normal de los eritrocitos, mediante lisis en medios hipotónicos, en presencia del medicamento, o componente con el que se pretende cargar. Este entra rápidamente en el hematíe y, en condiciones óptimas, al cabo de 1 minuto se ha restablecido el equilibrio. Elevando la osmolaridad del medio con ClNa, hasta condiciones de isotonía con su medio natural, se produce la soldadura de la membrana, obteniéndose eritrocitos «fantasma», osmóticamente intactos, pero que han perdido su función y forma eritroide, y presentan un volumen ligeramente superior a los eritrocitos normales. La eficacia en la incorporación del agente terapéutico depende de las condiciones experimentales, pero los dos factores más importantes son la concentración de medicamento en el medio y su peso molecular. Los productos de pequeño peso molecular penetran mejor que los de peso elevado, y en cuanto a proteínas las de peso molecular igual o inferior a 100.000 daltons presentan la máxima eficacia, debido, probablemente, al diámetro funcional de los poros de membrana formados durante la lisis osmótica reversible del eritrocito.

La distribución selectiva de los eritrocitos «fantasma» puede ser espontánea o dirigida. En la espontánea se orienta a lo que Widder designa objetivo de primer orden, produciéndose su retención en el sistema retículo-endotelial.

Se han realizado estudios de distribución «in vivo», tras administración por vía intravascular de eritrocitos fantasma marcados con Tc^{99} a ratas y ratones (65 y 66), comprobando que el hígado retiene el 65-70 % del portador inyectado y el bazo alrededor del 18 %. Este modelo de distribución puede ser modificado al variar la carga superficial del portador.

Una vez alcanzado el objetivo de primer orden, los pseudoeritrocitos así preparados, al igual que los naturales, sufren eritrofagocitosis por células mononucleares de bazo e hígado, liberando el medicamento al medio celular (objetivo de segundo orden). Con este tipo de distribución selectiva, los hematíes son portadores potencialmente útiles en tumores del sistema reticulo-endotelial.

La distribución selectiva dirigida fue sugerida por Zimmernann y col. (66) incorporando al portador pequeñas partículas ferromagnéticas (de 4 a 20 nm

de diámetro), susceptibles de ser dirigidas, desde el exterior, mediante campos magnéticos creados con imanes permanentes.

La limitación más seria que, de momento, presentan estos sistemas, es que su semivida es relativamente corta, lo que obliga a la reiteración de dosis con pequeños intervalos.

La transfusión de células viables sin carga de medicamentos, ha sido empleada en sistema humano con el fin de corregir determinadas deficiencias enzimáticas. No obstante, por no comportarse como portadores de medicamento, no formulamos ningún comentario al respecto. Sí nos referiremos, sin embargo, a la posible utilización de leucocitos viables como portadores, a pesar de las múltiples limitaciones que, de momento, tiene este procedimiento.

Mediante incubación «in vitro» de leucocitos con nanopartículas, o liposomas, portadores de medicamentos, se carga a los glóbulos blancos con el agente terapéutico, y, una vez inyectados, circulan sin diferenciación funcional aparente, por sistema sanguíneo y linfático. Los leucocitos de circulación periférica tienen la posibilidad adiccional de migrar a través del endotelio vascular hacia áreas de inflamación como son las que rodean las neoplasias tumorales. Planteado en estos términos parece altamente viable la utilización de los leucocitos cargados como portadores, pero al más somero análisis surgen inconvenientes, o limitaciones, que ponen en entredicho su eficacia. La simple consideración estadística, de leucocitos portadores a leucocitos normales, nos lleva a que sólo llegará muy bajo porcentaje de medicamentos al órgano, o célula «blanco».

Por otra parte, el equipo enzimático lisosomial puede inactivar el medicamento incorporado, con la consiguiente pérdida de eficacia. En el momento actual, los leucocitos portadores tienen muy escaso interés terapéutico, aunque su estudio es extraordinariamente sugestivo y, con el andar de los años, puede llegar a ofrecernos soluciones a problemas todavía insolubles.

Concebir, y ejecutar, una forma de dosificación segura y eficaz, con distribución selectiva y minimización de efectos secundarios, es un problema de extraordinaria complejidad que requiere la puesta en juego de técnicas y conocimientos variados, para los que debe estar preparado el farmacéutico del futuro. Decíamos al comienzo de nuestra exposición, que si el presente se construye con experiencias del pasado, la proyección hacia el futuro hay que realizarla desde la plataforma del presente, y el presente lo constituyen en nuestro caso, las vías de investigación que se iniciaron en la última década y que, aunque en muchos casos aún no han cristalizado en avances terapéuticos revolucionarios, abren un horizonte esperanzador y muestran las metas a alcanzar en un futuro inmediato. Cada vez se hace más necesaria la formación de equipos multidisciplinares, por la complejidad de los problemas que hay que abordar. Pero, junto con la fragmentación de campos del saber que impone la especialización a ultranza, es precisa la concepción sintética y global de la mente coordinadora del conjunto de actividades, que, con clara visión de los objetivos y

conocimiento de los medios, oriente y armonice el esfuerzo del equipo investigador.

Hemos consumido buena parte de nuestro tiempo en esbozar algunos de los conocimientos que debe poseer el profesional farmacéutico, en lo que atañe a manipulación y uso de los medicamentos. Quizá, en esta somera revisión, nos hemos orientado más hacia objetivos que hacia medios. Pero, es obvio, la fijación de objetivos precede a la elección de medios, ya que éstos vienen condicionados por aquéllos.

Por otra parte, se accede a la enseñanza universitaria en busca de formación humana, científica y profesional, y, con cierta frecuencia se invierten los valores, y los programas se orientan a la formación de profesionales, relegando la formación científica y humana a un plano secundario. Indudablemente, la masificación en la enseñanza que estamos sufriendo, es un serio obstáculo para fomentar el contacto humano, que tanto contribuye a la formación integral de la persona. Así, es a veces desalentador comprobar la gran desproporción que existe entre esfuerzo realizado y resultados obtenidos.

El acentuado pragmatismo que preside los actos de la sociedad en los días que nos ha tocado vivir, fuerza la orientación de los conocimientos a un fin práctico que se orienta a la profesionalización. No obstante, la formación científica y profesional han de ser simultáneas; el fundamento y contenido científico es la savia que mantiene viva y dinámica la actividad profesional.

Es preciso reflexionar acerca de:

— Si la formación del farmacéutico es la adecuada.
— Si una vez formado se utilizan al máximo sus conocimientos.
— Qué acicate se le ofrece para mantener su preparación actualizada, y
— Cómo responde él a esta necesidad de perfeccionamiento.

Que cada cual saque sus conclusiones en el área de su competencia, pues los puntos de vista, y argumentación que los sostengan, serán, sin duda, dispares. Estos cuatro puntos de reflexión pueden constituir los epígrafes de un examen de conciencia colectivo en el que estamos implicados todos: docentes, compañeros, autoridades sanitarias y sociedad en general.

Deliberadamente hemos elegido, en nuestro comentario, una pequeñísima parcela en el campo de actividad del farmacéutico. ¿Quizá la que más nos atrae? Es posible, aunque no, en su totalidad, la que cultivamos de preferencia. Pero nos puede servir de base para elaborar, o apoyar, un esquema de lo que debe ser el curriculum del farmacéutico en el futuro. Y decimos elaborar, o apoyar, porque las ideas que ahora vamos a exponer han sido, en parte, objeto de la conferencia inaugural del I Congreso Hispano Francés de Biofarmacia y Farmacocinética, celebrado en Barcelona en mayo de 1979.

Decíamos entonces (68): las materias que componen el curriculum del farmacéutico, al igual que el de cualquier otra carrera universitaria, las podemos considerar en dos tipos: formativas e informativas. Pero desde el punto de vista de su proyección a la preparación y manejo de medicamentos, preferimos

una clasificación por áreas, y en ésta, dividirlas en dos grupos: de aplicación mediata y de aplicación inmediata.

Las áreas de aplicación inmediata, según nuestro esquema, son:

QUIMICA
TECNOLOGICA
BIOLOGICA

Y las materias que integran cada área son, entre otras:

Area	Materias
Química:	Química General
	» Física
	» Analítica
	» Inorgánica
	» Orgánica
	» Biológica
Biológica:	Biología General
	Fisiología
	Microbiología
	Química Biológica
	Farmacología
Tecnología:	Física General
	Termodinámica
	Química-Física
	Operaciones básicas
	Farmacotécnia

Algunas de las materias enumeradas lo están en dos áreas, en razón de que en ambas pueden clasificarse por la pecularidad de su contenido. Aunque no enumerados en el cuadro anterior, existen aspectos en que se superponen mutuamente, conceptos o realizaciones procedentes de las tres áreas.

Cada área constituye un subconjunto de materias, y el estudio del conjunto de áreas proporciona la formación integral del farmacéutico.

Representado en un diagrama de Venn (fig. 18):

$$\text{Formación} = Q \cup T \cup B$$

A medida que se profundiza en el conocimiento de un área, y dentro de ésta en una materia, se va perdiendo dominio pormenorizado en las demás áreas y materias, aunque se adquiera una visión más completa, y sintética del conjunto universal.

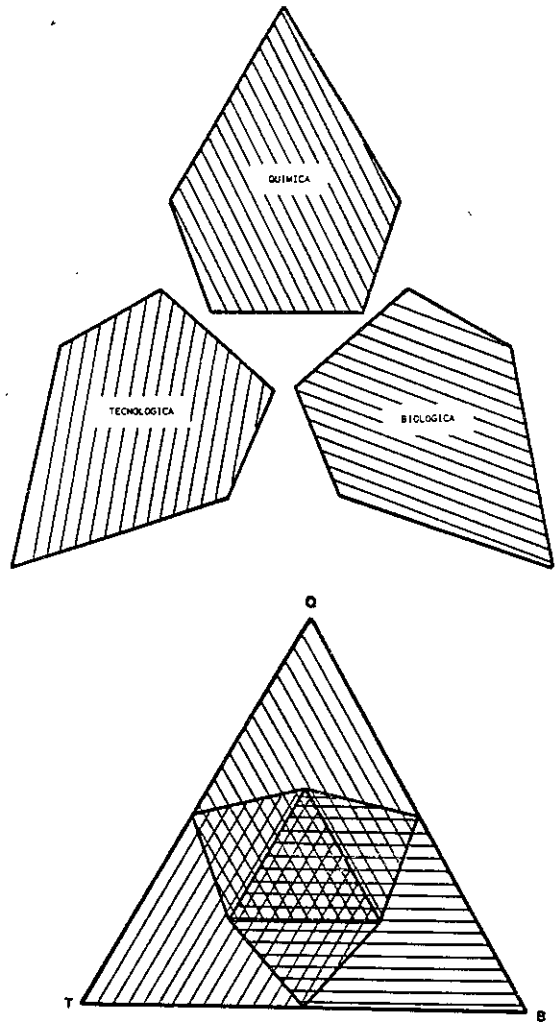
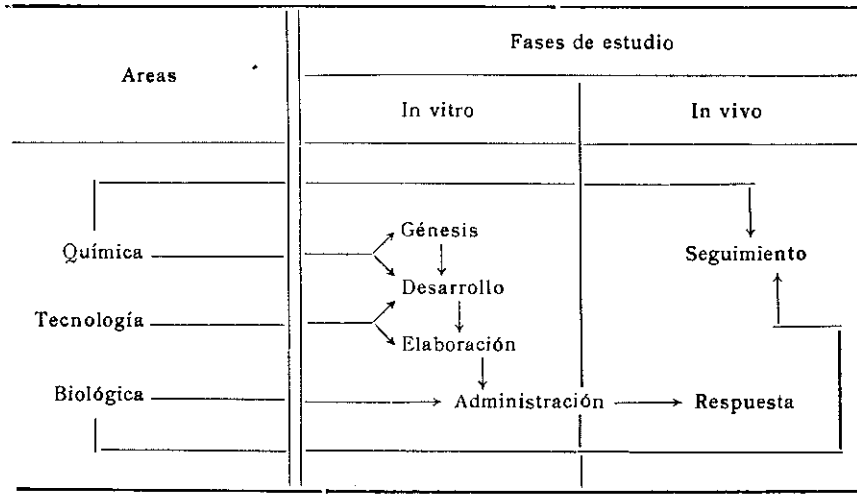


Fig. 18.

Las tres áreas antes citadas, QUIMICA, TECNOLOGICA y BIOLOGICA, están implicadas conjuntamente en toda la problemática del medicamento, desde su génesis hasta después de la consecución de la respuesta. Las interrelaciones áreas-fases, se recogen en el siguiente esquema:



De acuerdo con esta idea, podíamos definir la Farmacia como una ciencia que estudia el medicamento en su génesis, desarrollo, elaboración, administración y seguimiento en el organismo. Es claro que, en cada una de las fases citadas, incidirá, con carácter preferente, una u otra de las áreas de estudio que constituyen el trípode en que asientan las ciencias farmacéuticas. Pero, bien entendido que decimos carácter preferente, y no exclusivo, porque en la mente del que coordina y dirige el equipo de trabajo tiene que haber la visión sintética y global de todas las variables que confluyen en el proceso, y su proyección al objeto último del medicamento.

En el terreno de la especialización, cada materia del subconjunto área puede abordarse con un carácter específico, genuino del área considerada, o con implicaciones en el matiz propio de otra área del conjunto universal. La intersección de los subconjuntos en el conjunto universal nos permitirá matizar el lugar y funciones de cada campo de actividad en el conjunto de las Ciencias Farmacéuticas. Para una aproximación cualitativa y cuantitativa al problema que nos ocupa, vamos a refundir, en uno, dos sistemas de representación de utilización frecuente en nuestro diario quehacer: Los diagramas de Venn y los diagramas triangulares. Y la superposición y adaptación de ambos se hace porque mientras el diagrama de Venn nos sitúa cualitativamente cada materia en un subconjunto, o en el área de intersección de dos o de los tres subconjuntos, el diagrama triangular, mediante sus coordenadas, nos permite evaluar el peso de cada componente en los diversos puntos de la superficie de intersección de los subconjuntos en el conjunto universal. Figura 18: $Q \cap T \cap B$.

Y se adapta mejor a nuestra idea el diagrama triangular que los diagramas de Venn, porque el medicamento, su forma de dosificación y su destino inciden en las tres áreas antes consideradas.

La forma un tanto artificiosa en que hemos representado el diagrama de Venn de la figura 18 tiene por objeto facilitar su adaptación a un diagrama triangular, al que se pasa insensiblemente, puesto que quedan definidos los ejes del diagrama sin nueva construcción.

Si aceptamos el tipo de representación que acabo de sugerir, obtendríamos el diagrama triangular de la figura 19.

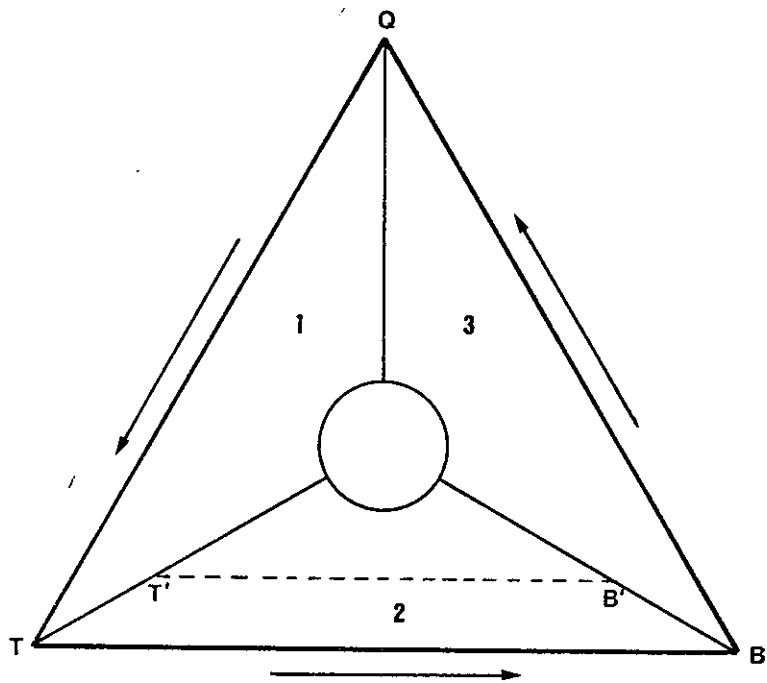


Fig. 19.

El triángulo QTB delimita la intersección de los tres subconjuntos, y cada uno de los lados representa la línea de separación entre intersección doble y triple. Los lados son, en consecuencia los ejes del diagrama ternario, y corresponden a sucesión de puntos en los que sólo intervienen dos componentes del sistema, careciendo de significatividad el componente representado en el vértice opuesto.

En el vértice Q se sitúa la Química pura, en el B la Biología y en el T la Tecnología en abstracto. Sobre el eje QB se situaría la Bioquímica, la Farmacología molecular e, incluso, la Farmacología experimental cuando al producto objeto de ensayo no se le somete a ninguna manipulación tecnológica, salvo la simple disolución en el medio en el que se administra, o se realiza el estudio.

El lado QT alojaría la síntesis, purificación y manipulación de especies químicas, fenómenos de transferencia de materia y energía, que en el campo de la química terapéutica se proyectan a un biosistema, aunque sin implicación directa en él.

El lado TB constituye la base y la antesala de la Biofarmacia cuando la especie química sometida a tratamiento tecnológico tiene una actividad biológica potencial.

En cualquier punto de la superficie limitada por los ejes tenemos representadas las tres áreas con peso e influencia variable, lo que nos permite delimitar dominios relativos.

Si definimos la forma farmacéutica como el producto resultante del proceso tecnológico que adecúa el medicamento a su vía de administración, tenemos implicadas las tres áreas en el mismo proceso, con distinta ordenación cronológica y operacional. El área química representada por el medicamento, como agonista y sustrato del proceso. Elemento pasivo en las fases «in vitro», objeto de manipulación y tratamientos, como también lo puede ser la transformación química en un proceso degradativo. En la fase «in vivo» recupera su protagonismo real: se transfiere de uno a otro compartimento, actúa y se metaboliza y/o excreta. El área tecnológica en cuanto a transformación y adecuación, y el área biológica como destino del medicamento. En el diagrama triangular la forma de dosificación no corresponde a un punto, sino a una zona, o dominio, que hemos situado en posición central en el diagrama. La zona correspondiente a forma de dosificación, es fronteriza con tres dominios dentro de la intersección de los tres subconjuntos.

La zona (1) tiene carácter químico-tecnológico, y en ella los criterios de tipificación responden al epígrafe de la zona. Los ensayos puramente químicos y farmacotécnicos, tales como riqueza, estabilidad, friabilidad, dureza o peso medio en comprimidos, etc., se sitúan sobre el eje Q-T, mientras que los que presentan cierto matiz biológico(esterilidad, grado de contaminación en formas no estériles, pirógenos, etc.), se situarían más próximos a la zona central, en que la coordenada del componente biológico ya tiene cierta significación.

La zona (2), técnico-biológica, correspondería a la Biofarmacia, y sobre el segmento TB se situaría la influencia del proceso tecnológico en la primera etapa de la serie LADME. En la frontera con la zona (1) se situarían las técnicas de estudio «in vitro» y en la frontera con la zona (3) los estudios «in vivo». Con la misma coordenada sobre el eje tecnológico se modifican, a lo largo de la línea T'B', los componentes químico y biológico del ensayo.

La zona (3) comprendería la Farmacocinética, y en las proximidades de forma de dosificación y la zona (2) se situaría la Farmacocinética Clínica, en que se opera sobre forma de dosificación y están implicadas en proporción análoga las tres áreas.

Cada zona de las marcadas corresponde a una actividad vinculada al medicamento. Según la formación específica del que la cultiva, se puede aproximar más o menos a la frontera con otras zonas, sin poder fijar rígidamente las coordenadas de la actividad, aunque sí estimar cuál de los tres componentes tiene más peso en cada caso. El objeto del medicamento es su administración a un organismo vivo con el fin de curar, paliar, prevenir o diagnosticar un proceso patológico. El tipo e intensidad de respuesta que se obtenga dependerá en general, de la concentración de medicamento en biofase, y éste, en farmacocinética lineal, será función de un conjunto de variables, tales como: dosis, Vd, Ka, Ke y t.

$$E = f(c)$$

$$C = f'(D, Vd, Ka, Ke)$$

El Vd depende del medicamento, la especie animal, posibles estados patológicos y algunos factores endógenos y posturales, al igual que Ke, la que además puede modificarse como consecuencia de interacciones medicamentosas. En la constante de velocidad de absorción, Ka, intervienen factores biológicos (riego en zona de absorción, permeabilidad de barreras, etc.), características químicas del medicamento (pKa, coeficientes de solubilidad y reparto) y factores tecnológicos (diámetro medio de partícula, forma de dosificación utilizada, formulación, proceso tecnológico, etc.).

La serie de factores enumerados, cuya relación dista de ser exaustiva, condiciona la respuesta a un conjunto de variables que habrá que considerar y ponderar antes de proyectar, y realizar, una formulación. De todas estas variables, en su conjunto e interrelaciones, se ocupa la Biofarmacia, considerada por BENNET «la ciencia del input», de la entrada del medicamento en el organismo. En consecuencia, el biofarmacéutico, en sentido lato, debe desenvolverse con agilidad y soltura en las tres áreas implicadas, aunque su polarización hacia una materia concreta le puede orientar al cultivo preferente de una parcela dentro del campo de la Biofarmacia.

El criterio biofarmacéutico debe prevalecer sobre el farmacotécnico, supeditándose éste o aquél, y nunca a la inversa. De poco sirve una forma de dosificación farmacotécnicamente correcta, si una vez administrada a un organismo no cumple la función terapéutica para la que fue concebida y realizada.

El seguimiento del medicamento en el organismo, tanto en su aspecto cuantitativo como en su aspecto cinético, es el objeto de estudio de la Farmacocinética, ciencia hermana y paralèla de la Biofarmacia, con planteamientos y metodología comunes o muy similares, y que suministran datos e informaciones superponibles o complementarios. Farmacocinética y Biofarmacia pueden considerarse dos partes de una misma disciplina, o dos ramas que parten de un tronco común. En el momento actual, la tendencia es estudiarlas conjuntamente, aunque es previsible que en el transcurso del tiempo se disocien en dos

materias independientes aunque la metodología, terminología y objetivos se mantengan comunes.

La terminología farmacocinética es genuina en cuanto a que la acepción de cada término presente alto grado de especificidad. Tiene su origen en la cinética química que le proporciona bases conceptuales y modelos matemáticos, y en la fisiología y bioquímica en cuanto al conocimiento del biosistema en su integridad funcional, compartimentalización y biotransformaciones. El número de variables aumenta cuando de la farmacocinética pura se deriva a la farmacocinética clínica, viéndose afectados los parámetros fundamentales por la situación patológica del organismo receptor del medicamento.

La investigación farmacocinética requiere el dominio de técnicas microanalíticas ágiles, específicas, sensibles y fiables, que nos proporcionarán los datos cuantitativos imprescindibles para la confección del modelo y la determinación e interpretación de parámetros. La consolidación teórica de una rama de la ciencia abre el camino para su aplicación práctica. Desde el momento que los nuevos hallazgos y resultados experimentales se pueden expresar mediante datos y parámetros significativos, se facilita su manejo y extrapolación, se pueden formular previsiones, y se transforman en instrumentos de trabajo para establecer bases racionales en la terapéutica medicamentosa. En este sentido, la farmacocinética clínica es la proyección a la terapéutica de la farmacocinética fundamental, y habrá de dominarse ésta para poder aplicar aquélla. Deliberadamente hemos hablado de actividad y no de profesionalidad. En principio, cualquier profesional sería potencialmente capaz de desarrollar las diversas actividades implicadas en la génesis, desarrollo, producción, administración y seguimiento de un medicamento, si previamente ha adquirido la preparación específica que cada fase requiere. Como, en nuestro esquema, que honradamente recoge nuestro parecer, esta formación es la resultante de tres componentes (químico, biológico y tecnológico), no cabe duda que el farmacéutico, por el tipo de estudios que realiza, es el profesional que cuenta con una formación básica más general y completa para polarizar su actividad hacia cualquiera de los sugestivos aspectos que ofrece el polifacético estudio de los medicamentos. Pero la formación que adquiere durante la licenciatura es una formación general, y se exige una especialización de post-graduado, que tiene que adquirir a costa de esfuerzo, estudio y trabajo experimental, para colaborar en tan sugestivo campo, en concurrencia (*no competencia*) con otras profesiones y profesionales, pues cada vez se lograrán menos objetivos por el «ser» y cada vez más por el «saber».

Paulatinamente, el empirismo que presidía la actividad farmacéutica va dejando paso a planteamientos racionales apoyados en una sólida base científica. La indicación que se consignaba al pie de las prescripciones de «HAGASE SEGUN ARTE», aún mantenida en prescripciones magistrales por inercia y tradición, debería ser sustituida por un «HAGASE SEGUN CIENCIA». Proyectar y realizar correctamente una preparación farmacéutica ha dejado de

ser un arte para convertirse en una ciencia, que conjunta prospección, ejecución y proyección en busca de la seguridad y eficacia exigibles a toda forma de dosificación. Por otra parte, debe perseguirse y lograrse la homogeneidad no sólo en cada de las unidades de una partida de elaboración, sino también en las unidades correspondientes a diferentes lotes de fabricación.

Y, fácilmente se comprende, la homogeneidad de lote, e interlote, no se logra operando con criterio artesanal, sino con planificación meticulosa de cada una de las etapas del proceso preparativo, poniendo en juego todos los medios a nuestro alcance para garantizar la constancia en la calidad de las materias primas utilizadas, y la escrupulosa reproducibilidad en todas las fases intermedias del proceso de fabricación.

De lo dicho hasta ahora, podría inferirse que el medicamento, en su origen, desarrollo, transformaciones y seguimiento es el objetivo exclusivo de la Farmacia, o del profesional farmacéutico. Nos reafirmamos, eso sí, en que los puntos hasta ahora enumerados constituyen el núcleo esencial de la Farmacia, aunque no el único campo de actividad del Farmacéutico. Su papel como analista, en bioquímica clínica, microbiológica y sanidad alimentaria y ambiental son igualmente interesantes, y, aunque precise una especialización de postgraduado, para adquirir el adecuado dominio de las técnicas utilizadas en cada campo, su formación general es, o debe ser, lo suficientemente amplia como para lograr, en un tiempo prudente y discreto, un aceptable nivel de especialización.

El aprendizaje de técnicas específicas no es problema difícil para ningún universitario con buena formación general. Lo que no se improvisa, porque va implícito en esa formación general, son los criterios que presidirán su actuación. Discernir lo fundamental de lo superfluo; lo viable de lo utópico; el valor y significatividad de cada tipo de determinación, y el fundamento teórico de la metodología utilizada. De no ser así, se cae en el trabajo rutinario; la falta de autocrítica conduce al hastío, y se pierde, si alguna vez se tuvo, la capacidad de percibir lo correcto o incorrecto de los resultados obtenidos, y las posibles fuentes de error de que pueden venir afectados.

También esta formación general y la adquisición de criterios operativos tienen cabida en nuestro cuadro general y la correspondiente representación triangular. Según la actividad que desarrollemos nos situaremos en uno u otro dominio del diagrama, y también aparecerán desdibujadas las hipotéticas fronteras que delimitan, no que separan, los diversos campos de actuación.

Concluiremos nuestra exposición refiriéndonos al mismo autor y artículo (1) con los que la empezamos. En opinión de LEVY, disciplinas fundamentales para la correcta previsión e interpretación de la respuesta de un organismo a la administración de un medicamento, como son, entre otras, Bioquímica, Fisiología, Fisiopatología, Farmacología, Biofarmacia y Farmacocinética y Farmacia Clínica, o son ignorados, o carecen de relieve, en los planes de estudio de

Farmacia de muchos países. ¿Qué ocurre en el nuestro? La respuesta está en la mente de todos. Sea éste el último punto de reflexión.

Madrid, mayo 1982

BIBLIOGRAFIA

(1) LEVY, G.: *Pharm. Internat.*, I, 11-218 (1980).
(2) LEVY, G.: *Am. I. Hosp. Pharm.*, 17-756 (1960).
(3) LEVY, G. y NELSON, E.: *J. Am. Med. Add.*, 177-689 (1961).
(4) CAMPAGNA, F. A.; CURENTON, G.; MIRIGIAN, R. A. y NELSON, E.: *J. Pharm. Sci.*, 52 (1963).
(5) WAGNER, J. G.: *J. Pharm. Sci.*, 50-359 (1961).
(6) GIBALDI, M.: *Introduction to Biopharmaceutics.* Ed Lea & Febiger (1971).
(7) *Amer. Pharm. Ass. Acad. Pharm. Sci.* «Guidelines for Biopharmaceutical studies in man». Washington, D.C. (1972).
(8) BENET, L. Z.: *Drug Design.*, vol. IV, cap. 1, pág. 2. Acad. Press. New York (1973).
(9) HANCE, A. M.: *Am. J. Pharm.*, 74-80 (1902).
(10) OSER, B. L.; MELANICK, D. y HOCHBERG, M.: *Ind. Eng. Chem. Anal. Ed.*, 17-405 (1945).
(11) LEVY, G.: *Prescription Pharmacy.* Lippincott Co. Philadelphia, págs. 31-94 (1963).
(12) BENET, L. Z.: *Pharmacokinetics, drug metabolismo and drug interaction. Principles and techniques of human research and therapeutics.* Ed. F. G. McMahon, pág. 11. New York (1974).
(13) HIRTZ, J.: *La biodisponibilité biologique des médicaments.* Actualités Pharmacologiques, série 28. Ed Masson. New York (1976).
(14) WAGNER, J. G.: *Pharm. Internat.*, I, 9-184 (1980).
(15) CADÓRNIGA, R.: *L'application des criteres pharmacocinetiques a la selection des medicaments incorpores dans les formes pharmaceutiques orales a liberation prolongee.* I Congreso Europeo de Biofarmacia y Farmacocinética. Clermont-Ferrand, mayo (1981).
(16) ATKINSON, R. M. y col.: *Effect of particle size on blood griseofulvin levels in man.* Nature, Lond. 193: 588-589 (1962).
(17) VALETTE, G.: «Precis de pharmacodynamic», 3.ª ed. Masson & Sci. París, pág. 21 (1972).
(18) CADÓRNIGA, R.: «Polimorfismo y disponibilidad de medicamentos». II Congreso Nacional de Biofarmacia y Farmacocinética. Madrid, 16-18 de mayo (1977).
(19) HALEBIAN, J. K.: *J. of Pharm. Sci.*, 64-8-1269 (1975).
(20) SIMMONS, S. y col.: *Can. J. Pharm. Sco.*, 7-121 (1972).
(21) SPEISSER, P.: *Pharm. Internat.*, 3-3 (1971).
(22) AGUIAR, A. J. y col.: *J. Pharm. Sci.*, 56-7-847 (1967).
(23) TAWASHI, R.: *J. Pharm. Pharmacol.*, 21-701 (1969).
(24) BUERGER, M.: *Trans. Amer. Cristallog. Ass.*, 7-11 (1971).
(25) POOL, J. W.: «Effects of formulation and dosage forma on drug bioavailability». *Principles and perspectives in drug bioavailability.* Ed. S. Karger AG (1979).
(26) KLINK, P. R. y col.: «Bioavailability and dissolution properties of two commercial digoxin tablets». *J. Pharm. Sci.*, 63: 1231-1234 (1974).

(27) NYBERG, L. y col.: «Bioavailability of digoxin from tablets». III. Availability of digoxin in man from preparation with different dissolution rates. *Acta Pharm. Suec.*, II: 471-492 (1974).
(28) POOLE, J. W.: «Some experiences in the evaluation of formulation variables on drug availability». *Drug Inform. Bull.*, 3: 8-16 (1969).
(29) SHAW, T. R. D. y CARLESS, J. E.: «The effect of particle size on the absorption of digoxin». *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 7: 269-273 (1974).
(30) SORBY, D. L. y TOZER, T. N.: «On the evaluation of biologic availability of digoxin from tablets». *Drug. Intell. Clin. Pharm.*, 7: 78-83 (1973).
(31) WAGNER, J. G.: Biopharmaceutics. 6. «Influence of formulation on therapeutic activity: mechanisms of gastrointestinal absorption of drug». *Drug Intell. Clin. Pharm.*, 2: 244-248 (1968).
(32) LEVY, G. y NELSON, E.: «Pharmaceutical formulation and therapeutic efficacy». *J. Am. Med. Ass.*, 177: 689-691 (1961).
(33) LOSINSKI, E.: *Can. Med. Assoc. J.*, 83-177 (1960).
(34) SEARL, R. D. y PERNAROWSKI, M.: *Can. Med. Assoc. J.*, 96-1513 (1967).
(35) LESNE. Ver ref. en 15.
(36) NADE.
(37) ROWLAND, M.: «Intra-individual variability in pharmacokinetics»; «Towards better safety of drugs and pharmaceutical products». Ed. D. D. Breimer, Elsevier/north. *Holland Biomedical press* (1980).
(38) LEVY, G.: «Comparison of dissolution and absorption rates of different commercial' aspirin tablets». *J. Pharm. Sci.*, 50: 388-392 (1961).
(39) MOES, A.: *J. Pharm. Belg.*, 4-319 (1974).
(40) JAMINET, F.: *Pharmacon*, 29, 25 (1977).
(41) LEESON, L. y CARSTENSEN, J. T.: *Dissolution Technology S.*, 137 (1974).
(42) RIEGELMAN, S. y UPTON, R. A.: «'In vitro' and 'in vivo' bioavailability correlation». Chap. 28. of Drug absortion. Proceedin of the Edin. Inter. Conf. Sept. 1979. ADIS Press (1981).
(43) CARBON, C. y col.: *Scand J. Infect. Dis., Suppl.*, 14: 127-134 (1978).
(44) SANDE, M. A.: *Scand. J. Infect. Dis., Suppl.*, 14: 160-163 (1978).
(45) DOLPHEN, E. y LESNE, M.: *J. Pharm. Belg.*, vol. 35 (4) 311-319, july-august (1980).
(46) LIEN, E. J.: *J. Clin. Pharm.*, 4-133 (1979).
(47) WIDDER, K. J.; SENYEI, A. E. y RANNEY, D. F.: «Magnetically responsive microspheres and other carriers for the biophysical targeting of antitumor agents». *Avd. Pharmacology and Chemoterapy*, vol. 16, págs. 213-271, Academic Press (1979).
(48) DUMONT, P.: *J. Pharm. Belg.*, 34-6-361 (1979).
(49) ARIENS, E. J., Ed. (1973): «Drug Desing». *Medicinal Chemistry*, vol. IV, Academic Press (1973).
(50) WAN KIM, S. y col.: Cap. 5, «Drug Desing». *Medicinal Chemistry*, vol. X, Academic Press (1980).
(51) ROWLAND, G. F. y col.: *Nature*, 255-487 (1975).
(52) COUVREUR, P. y col.: *J. Pharm. Belg.*, vol. 35-1-51 (1980).
(53) GREGORIADIS, G.: «Liposomes in therapeutic and preventive medicine: the development of the drug-carrier concept». *Annals of the New York Academic of Sci.*, vol. 308 (1978).
(54) FENDLER, J. H. y ROMERO, A.: *Life Sci.*, 20-1.109 (1977).

(55) DUMONT, P.: Op. cit.
(56) WAN KIM, S. y col.: Op. cit.
(57) COUVREUR, P. y cól.: Op. cit.
(58) WIDDER, K. J. y col.: *J. Pharm. Sci.,* 68-79 (1979).
(59) SPHEU, J. D. y col.: *J. Pharm. Sci.,* 66-172 (1977).
(60) WIDDER, K. J. y col.: Op. cit.
(61) MEYERS, P. H. y col.: *Am. J. Roentgenol., Radium Ther. Nucl. Med.* (*N. S.*), 90, 1068 (1963).
(62) WIDDER, K. J. y col.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.,* 158-141 (1978).
(63) COUVREUR, P. y col.: Op. cit.
(64) IHLER, G. M. y col.: *Porc. Nat. Acad. Sci. USA,* 70-2663 (1973).
(65) TYRREL, S. A. y RYMANN, B. E.: *Biochem. Soc. Trans.,* 4-677 (1976).
(66) ZIMMERMANN, U. y col.: *J. Clin. Chem. Biochem.,* 16-135 (1978).
(67) CADÓRNIGA, R.: «Lugar y función de la Biofarmacia en el marco de las Ciencias Farmacéuticas», III Congreso Nacional y I Hispano-Francés de Biofarmacia y Farmacocinética. Barcelona, 2-6 de abril de 1979.

DISCURSO
DE
CONTESTACION

POR EL ACADÉMICO DE NÚMERO
EXCMO. SR. D. ENRIQUE OTERO
AENLLE.

Excmo. Sr. Director.
Excmos. Sres. Académicos.
Señoras y Señores.

En el acompasado discurrir del año 1946, se producen en mi vida determinados acontecimientos que están directamente vinculados con el solemne acto que estamos celebrando. En primer lugar, habiendo obtenido la titularidad de la Cátedra de Físico-Química en la Facultad de Farmacia de Santiago, me correspondía afrontar una independencia científica responsable, teniendo que cesar en la colaboración directa con mi maestro el Prof. D. Ricardo Montequi, cuyas enseñanzas formaban un atesorado caudal que deseábamos transmitir, según el concepto universitario de Ortega, a quienes podrían llegar a ser nuestros futuros colaboradores. Esperábamos poder contribuir así a la dinámica creadora de la Universidad, suscitando la floración de «mitos o ilusiones intelectuales» en el campo de nuestra especialidad, con el sentido soreliano de esta acepción indicado por Laín. Esto nos permitiría llevar, con alegría y esperanza, la luminosa antorcha del saber hasta aquel punto preciso en el que una vocación temperamental apropiada fuera capaz de interpretar, según Marañón, la herencia y el azar como ocasiones favorables, que es preciso fecundar después con esfuerzo y voluntad, para lograr, en un sentido claro de amor a la cosa elegida y de ahínco y eficacia en ese amor, una radical formación educativa y profesional.

Con este afán, enmarcado en la sensación de lo eterno de la piedra de Santiago y acunados por los bronces sonoros de las graves campanadas de sus torres catedralicias, que, como ha dicho Castroviejo, pastorean desde la altura las más hermosas plazas y rúas del mundo, veíamos transcurrir el dorado otoño compostelano, en la quietud silente de Fonseca, cuando, al iniciarse el Curso Académico 1946-47 se presentó en nuestro Departamento un joven serio y espigado, que, con suaves formalismos, que traslucían, sin embargo, una recia voluntad de trabajo, nos expuso su deseo de incorporarse a los quehaceres del mismo. Su penetrante mirada y el reflexivo diálogo que mantuvimos, nos convenció rápidamente de la calidad y valía de aquel joven en el que intuimos un espléndido futuro científico y con el que íbamos a comenzar una colaboración inestimable, que desembocaría, a lo largo de los años, en una profunda y entrañable amistad.

Me refiero, en este caso, al Dr. Cadórniga quien ha tenido la gentileza de atribuirme su formación y de calificarme como su maestro. Por mi parte, y

aunque a partir de cierto nivel vital se siente un pudoroso rubor al llamar discípulo a un distinguido compañero de claustro, me atreveré a hacerlo porque, en estas circunstancias, los discípulos son ya nuestros maestros, que, con su destacable personalidad y brillante ejecutoria, son un ejemplo constante de superación creadora, que nos impulsan a no detenernos en la propia preparación científica o en el conocimiento adquirido para lograr una cierta madurez intelectual.

Después de estas consideraciones previas, se puede comprender mi satisfacción al recibir el honroso encargo de contestar al discurso de ingreso en esta Corporación, del nuevo académico, que viene a ocupar la vacante producida por el fallecimiento de nuestro querido maestro el Prof. Montequi.

A pesar de estos antecedentes, procuraré adoptar en mi intervención, al referirme al recipendiario, la mayor objetividad posible, como corresponde a la pura verdad de una vida de fecunda actividad personal, aunque tenga que recordar, en algunas ocasiones, nuestra colaboración, que, por otra parte, forma un sustrato nostálgico afectivo difícil de olvidar.

* * *

Rafael Cadórniga Carro vislumbra la primera luz el día 1 de junio de 1927 en la ciudad de Lugo, ceñida en remansos de paz, por el elegante y sobrio trazado de su muralla romana. Apenas con un año de edad se traslada su familia a la austera ciudad de León, llena de resonancias históricas, donde en 1938 comienza los estudio de Bachillerato. Dos años más tarde y en pleno desarrollo de su capacidad expectante, pierde a su padre, guía y orientación de aquellos primerizos afanes educativos. Este hecho doloroso ocasiona el desplazamiento familiar a la aristocrática Capital vallesolitana, y aquí se queda en total soledad al fallecer su madre al poco tiempo de establecerse en la misma, lo que origina el regreso a su ciudad natal, consciente ya, en tan temprana edad, de sus propias responsabilidades para el futuro Así, termina el Bachillerato en Lugo en 1945, con toda aplicación, revalidando en el mismo año sus estudios secundarios en la Universidad de Santiago, donde, inmediatamente, ha de comenzar la carrera de Farmacia. Al empezar el segundo curso de la misma se integra en la Cátedra de Físico-Química, destacándose, enseguida, como un joven inteligente que avanza con perseverancia, lo mismo en los estudios que en la investigación que entonces iniciaba. Los resultados de sus primeros trabajos se publican antes de que hubiera terminado su Licenciatura, la cual alcanza en junio de 1951 con Premio Extraordinario, siendo entonces uno de los alumnos más preparados de su promoción.

Inmediatamente se le nombra Profesor Ayudante de Físico-Química (1951-1953). Por aquellos tiempos, tratábamos de construir y poner a punto unas técnicas muy refinadas de estudio de capas monomoleculares. Pues bien, éstas quedaron definitivamente instaladas, gracias, en una parte muy importante,

al tesón, paciencia, habilidad y reflexión de Cadórniga. Sus investigaciones en este campo constituyen su Tesis Doctoral, que lee en Madrid, en 1953, obteniendo la calificación de Sobresaliente «cum laude» y Premio Extraordinario. Una vez doctorado, gana la plaza de Profesor Adjunto de la misma disciplina, alcanzando enseguida un bien ganado prestigio de rectitud, amplia capacidad de asimilación conceptual y un especial sentido de creatividad. Es asimismo en esa época, cuando se produce su estabilidad sentimental, al contraer matrimonio con la bella y gentil Irene Valiño, destacada compañera de profesión, que fue una ayuda inestimable para sus proyectos y aspiraciones tanto en la intimidad del hogar como en su proyección científica y social.

En el año 1955 el Catedrático de Farmacia Galénica de Santiago, profesor Alvarez de la Vega, se traslada a Pamplona. El entonces Decano de nuestra Facultad, Prof. Carreró, me plantea el problema, para mí delicado, de que el Prof. Cadórniga era la persona indicada para asumir, con agilidad y preparación más que suficiente, la situación que la vacante producida había originado y así poder comenzar con regularidad el curso 1955-56. Aunque esto representaba para nuestro equipo de trabajo una pérdida muy sensible, no dudé en apoyar dicha propuesta, y en octubre de ese año el Prof. Cadórniga pasa a encargarse de la Cátedra de Farmacia Galénica; posteriormente, gana por oposición la plaza de Prof. Adjunto de dicha disciplina y finalmente, en noviembre de 1958, alcanza, después de unas impecables oposiciones, la titularidad de la misma. Comienza entonces un magisterio ejemplar, caracterizado por su claridad y método, sin retóricas innecesarias, que, como tantas otras veleidades pretenciosas, oscurecen los problemas a considerar. Como decía Stendhal, el hombre verdaderamente elegante es aquél que al salir de una reunión nadie puede decir cómo va vestido. Así, el mejor maestro, es aquel que al terminar su lección nadie puede decir si ha sido un buen o mal orador. Simplemente claro y metódico como la luz tamizada, que no hiere ni fascina pero que es la que verdaderamente alumbra. A su vez, el Dr. Cadórniga intensifica el contacto personal con sus alumnos y discípulos, sabiendo que el rehuir esta condición esencial del buen maestro, en muchos casos, no es pereza ni descuido, sino miedo a aprender de las inteligencias más despiertas. Algunos de sus más próximos colaboradores de entonces son ya hoy figuras importantes de la Farmacia Galénica. De entre ellos destacaremos los primeros Catedráticos salidos de su Escuela: D. José Luis Vila Jato y D. Alfonso Domínguez Gil, quienes, en su propia trayectoria, han formado ya equipos de trabajo muy apreciados en la disciplina que les ocupa. En 1974, y por concurso de traslado, el profesor Cadórniga se incorpora a la Facultad de Farmacia de Madrid, como Director del Departamento de Farmacia Galénica, en el cual está integrado, asimismo, el Instituto Universitario de Farmacia Industrial.

El análisis pormenorizado de la actividad científica del Prof. Cadórniga, nos permitiría distinguir, con claridad, las etapas que desde Sócrates a Cajal, pasando por Aristóteles y Descartes, son consustanciales con el estado de ánimo

de un auténtico investigador. Para saber de verdad, hay que asombrarse primero de aquello que se trata de saber, ya que, según Heidegger, la forma más cimera de nuestro saber es y tiene que ser la pregunta. A esta extrañeza debe seguir una veneración, no sólo de lo que parece natural, sino del artificio del experimento o de la expresión matemática como última estructura formal de la realidad visible. La interrogación científica convierte así, lentamente, la pregunta en respuesta, que termina por hacerse cuestión intelectual, problema científico o «hipótesis de trabajo» según la expresión de Weismann. El admirador primario se ha convertido, entonces, en ávido interrogador, cuyo pensamiento está en perpetua inquietud, como el aire en las elevadas cordilleras, porque cada respuesta es una nueva pregunta que se encadena, sin solución de continuidad, en la vida misma del investigador.

Conforme a estos conceptos, las principales líneas de investigación del Prof. Cadórniga, ponen de manifiesto no sólo su coherencia en esa continuidad sino también su constancia en profundizar en problemas que siendo actuales presentan una proyección de futuro, e inmersos en lo que Huarte, en su «Examen de Ingenios», considera la raíz congénita de las tendencias individuales y la razón más íntima de una afición intensa y cordial. Comienza, así, abordando el conocimiento de los fenómenos de superficie, en general, para centrarse posteriormente en el estudio de las capas monomoleculares de ácidos biliares, ácidos grasos, alcaloides, etc., formadas sobre superficies líquidas. Con sus ya bien cimentados conocimientos físico-químicos y al encargarse de la Cátedra de Farmacia Galénica, pasa a ocuparse de la interpretación de las propiedades interfaciales de algunos mucílagos de aplicación farmacéutica, cuyos resultados publica en los Anales de nuestra Academia, con la que inicia una colaboración que se mantendrá constante hasta nuestros días. Como consecuencia lógica de estas investigaciones se sitúa en nuevos campos de trabajo: el estudio de los electrolitos coloidales y de las emulsiones, con su incidencia en la tecnología farmacéutica.

El original planteamiento de la «formación de complejos micelares entre tensioactivos y alcaloides», realizado por Cadórniga, recibió en 1962 el Premio Nacional de esta Real Academia, y fue objeto de una importante comunicación al Congreso de Química Industrial de París, de gran resonancia en aquella época. Tanto la formación de agregados micelares, como los procesos de comicelización entre tensioactivos y medicamentos, es un amplio espacio al que Cadórniga aporta, asimismo, importantes contribuciones. Por ello es natural que se interese por el problema de la estabilidad de los medicamentos comicelados en relación con el medicamento libre, así como la que se produce entre los estados de micelización y la absorción de medicamentos. Aparece así entonces como un pionero de la Biofarmacia en España, dedicando especial atención a la estabilidad de los medicamentos, su farmacocinética y biodisponibilidad. Una vez en Madrid, no sólo se ocupa de estos temas con más intensidad, sino que se introduce en problemas de tecnología farmacéutica, como por ejemplo

la relación entre el polimorfismo de las formas farmacéuticas y la disponibilidad de los medicamentos o los procesos de micronización y microencapsulación. En todo caso, y como una línea conductora y nostálgica, aparecen siempre en la bibliografía cronológica de Cadórniga algunos de sus primeros temas: fenómenos de superficie, comicelados, emulsiones, etc. En estos últimos tiempos, es preciso destacar sus decisivas aportaciones en el campo de la alimentación parenteral y la farmacocinética de ciertos medicamentos en operaciones con circulación extracorpórea y post-operatoria, así como en diálisis peritoneal, hemofiltración y hemodiálisis. Debemos también anotar su actividad en el estudio de la estructura y funcionamiento de los servicios farmacéuticos en los hospitales, la formación en la Industria e Industria y Mercado Común.

Como dato significativo de esta acción creadora podemos citar sus más de 180 trabajos publicados en Revistas Nacionales y extranjeras, y las diversas comunicaciones a Congresos, Reuniones, Simposiums, etc., que rebasan el número de cincuenta. A todo ello habría que sumar innumerables conferencias, coloquios, ponencias, etc., así como la dirección de 20 Tesis Doctorales y cerca de cien Tesinas de Licenciatura.

Un rasgo muy acusado de la trayectoria científica e investigadora del profesor Cadórniga ha sido no hacer política de campanario, sino dar sentido y proyección universal tanto a sus saberes como al resultado de sus investigaciones. De ahí su presencia constante en reuniones científicas extranjeras, lo que le ha permitido establecer relaciones importantes con las figuras más prestigiosas de su especialidad, enriqueciendo con ello su acervo cultural y científico y prestigiando internacionalmente su personalidad. Así, por su destacada valía, ha sido nombrado representante de España en el Comité Científico que promueve los Congresos europeos de Biofarmacia y Farmacocinética.

Por ello mantiene un intercambio personal y continuo con los directores de los principales Centros de Investigación farmacéutica europeos, entre los que podemos destacar a Beckett de Inglaterra, Breimer de Holanda, Corrigan de Irlanda, Fromming de Alemania, Jaminet de Bélgica, Rowland de Gran Bretaña, Speiser de Suiza, Zathurecky de Checoslovaquia y Alache y Hirtz de Francia.

Como muestra reciente de sus actividades internacionales podemos citar su asistencia a las «Journées Galeniques de St. Remy»; la conferencia magistral que sobre «Caducidad Biofarmacéutica» ha pronunciado en el Symposium sobre Tecnología Farmacéutica celebrado en Bratislava (Checoslovaquia) en 1980, así como las que se refieren a «Criterios farmacocinéticos en la formulación de preparados orales de efecto retardado», dictada en el I Congreso Europeo de Biofarmacia y Farmacocinética de Clermont-Ferrand (Francia) en 1981; «La Biofarmacia en el marco de las ciencias farmacéuticas» en el Symposium sobre «Lo sviluppo farmacéutico», Salsomaggiore Terme (Italia, 1981); «Pharmacokinetic Study of the reprosilate of vincamine», del Symposium «Energy transduction and neurotransmission» (Roma, 1982) y «Las vitaminas

en la nutrición parenteral», correspondiente al I Symposium europeo sobre dichas sustancias.

* * *

En el interesante discurso que acabamos de escuchar, el Dr. Cadórniga se plantea, en primer lugar, el importante problema de cuál ha de ser la educación del farmacéutico, para que, sin olvidar los conocimientos clásicos y la riqueza conceptual presente, pueda establecer las líneas maestras que han de sustentar la armonía de su actividad futura. Para ello será preciso dotarle, no sólo del conjunto de conocimientos que le permitan ser eficaz y rentable para la sociedad a la que ha de servir, sino que, es necesario prepararle, además, para adquirir con rigor y agilidad mental las novedades que, a lo largo de su profesión, tendrá que asimilar para adquirir un dominio profundo de las situaciones que el fluido devenir histórico de la Ciencia acarrea sin cesar. Así podrá ir ampliando y profundizando sus conocimientos, enriqueciendo su saber y su dominio profesional. Todo esto no podrá realizarse si no se tiene un concepto claro de la misión específica de la Farmacia, como «Ciencia que se ocupa de la preparación y empleo de los medicamentos», lo que exige una sólida formación interdisciplinaria coherente, sostenida con seguridad por los pilares básicos de las que forman el sustrato esencial de aquélla.

Como un ejemplo indicativo de la evolución que en los conocimientos farmacéuticos se han producido en estos últimos años, podemos considerar el caso singular del concepto de excipiente, que, aunque pudiera parecer simplista, es de gran transcendencia en la acción de cada medicamento. De ahí la importancia de la definición sugerida por el Dr. Cadórniga, calificándolo, no sólo como sustancia inocua, apta para una formulación cualquiera, como hasta hace poco se postulaba, sino como «sustancia que, aún siendo farmacológicamente inactiva, se incorpora a unas formas de dosificación determinadas para facilitar o posibilitar el proceso farmacotécnico de su transformación, modificando, además, el potencial de la respuesta terapéutica del mismo, tanto en su aspecto absoluto como cinético». Todo ello implica racionalizar, a su vez, los sistemas de acción sostenida, que son, en la actualidad, objetivo destacado de las investigaciones farmacéuticas más avanzadas, así como el estudio de la evolución de los procesos físico-químicos que se presentan en cada forma de dosificación, relacionándolos con la caducidad biofarmacéutica.

En estas condiciones, el término «medicamento» es, en su flexibilidad, mucho más correcto, ya que se considera como tal a toda sustancia potencialmente activa en su formulación y que puede tratarse de un compuesto de acción farmacológica directa, o estar constituido por un promedicamento que se activa en el organismo por transformaciones metabólicas. Todo ello está condicionado, no sólo por la estructura y las propiedades físico-químicas de las sustancias en cuestión, sino también por sus cualidades físicas, entre las que destacan, su

superficie específica y el polimorfismo que pueden presentar, con toda la complejidad de sus transiciones hacia formas termodinámicas más estables, lo que influye, de manera decisiva, en los procesos de absorción y distribución sistémica y en consecuencia en su biodisponibilidad. En cualquier caso, y como expone el Dr. Cadórniga, hay que armonizar las exigencias termodinámicas farmacotécnicas y las biofarmacéuticas, que pueden no corresponderse, para poder obtener, así, una forma de dosificación óptima.

Nuestra experiencia nos permite afirmar que la forma de cristales líquidos que presentan, en determinadas condiciones, algunos medicamentos, es especialmente significativa en el caso de la respuesta terapéutica de ciertos fungicidas y antibióticos que actúan a nivel de membrana. Observaciones análogas permiten considerar que los fenómenos de anestesia, así como la acción de determinados esteroides, está condicionada, en gran medida, por la formación en los mismos de una estructura mesomórfica o paracristalina, que condiciona, también, la acción de la mayoría de los antiinflamatorios.

Con estas perspectivas, el farmacéutico bien formado ha podido transponer la barrera que le situaba, simplemente, como un profesional apto para la preparación y tipificación de un medicamento, hasta los umbrales de la Biofarmacia, que «relaciona las propiedades físico-químicas del medicamento, resultantes de las formulaciones específicas de dosificación, y los aspectos biológicos y farmacocinéticos que condicionan su efecto terapéutico». En ello va implícito, a su vez, tanto el concepto de biodisponibilidad, como el de equivalencia, dos cuestiones interrelacionables pero no superponibles y que son características de cada tipo de formulación.

Parece que en este nivel de aptitud para preparar las formas farmacéuticas, aún consideradas éstas en su más amplio sentido farmacocinético y farmacológico, concluye la actividad del profesional farmacéutico como tal, pero no hay que olvidar que los procesos que condicionan la capacidad terapéutica de un fármaco están directamente relacionados con la situación clínica para la que va a ser utilizado. De aquí la imperiosa necesidad de la conexión médico-farmacéutica en el seguimiento farmacocinético correspondiente al tratamiento indicado para cada enfermo en particular, en relación con los procesos evolutivos de sus dolencias. Esta coordinación, realizada con el máximo rigor científico, es inexcusablemente imprescindible en las situaciones hospitalarias.

Un tema de gran interés abordado por el Prof. Cadórniga en su discurso, es la posibilidad actual de plantearse el diseño de portadores de medicamentos, que, por diversos mecanismos, originan en el organismo una correcta respuesta biológica. Aparecen, así, dos nuevos conceptos en las formas farmacéuticas. La propiamente activa, que es la parte de la misma que se desea que actúe en el lugar de acción terapéuticamente necesario y la portadora, que presenta una marcada selectividad en la absorción y distribución del medicamento y que puede incidir, incluso, en su interacción con el receptor.

Tanto desde el punto de vista biofísico como biofarmacéutico, aún no

existiendo un portador de medicamentos ideal, se dispone ya de algunos sistemas, cada vez más refinados, con los cuales se están logrando resultados muy alentadores para el objetivo que se desea alcanzar.

De entre los portadores de selectividad preferencial, indicados en esta disertación, nos fijaremos en los liposomas, como vectores particulares, dado el conocimiento que de los mismos poseemos, por utilizarlos como modelos de membrana para estudiar la acción de los medicamentos a nivel molecular. Su interés reside no sólo en el hecho de que su estructuración es similar a la de las membranas naturales, lo que puede ocurrir también en alguno de los restantes portadores referidos (virosomas, nanocápsulas, hematíes, etc.), sino en su versatilidad, ya que teniendo en cuenta su naturaleza semisintética se puede variar en ellos, tanto su tamaño, como sus propiedades superficiales y composición, pudiendo así acomodarse a las condiciones que requieren el gran número de medicamentos que se ha conseguido asociar con los liposomas para obtener su máxima acción terapéutica.

Una cuestión muy importante a considerar es el tipo de interacción de los liposomas con los sistemas biológicos, que depende del conocimiento que se posea de la estructura de la membrana celular. Por eso las predicciones expuestas por Neddham, hace cerca de cuarenta años, en relación con la existencia de cristales líquidos en los sistemas biológicos, y que fueron confirmadas más tarde al conocerse los cambios de fase que se presentan en los mismos, con la agrupación de sus componentes en redes laminares, hexagonales, cilíndricas, cúbicas, etc., es de gran interés. Estas estructuras dependen tanto de la temperatura como de la composición del sistema, y pueden ser modificadas por la presencia de iones, moléculas o sustancias biológicamente activas, que alteran, en consecuencia, la función específica del mismo.

A su vez, el estado paracristalino que caracteriza la conformación de los liposomas, responde también a una gran variedad de estímulos externos, así como a muy diversas variaciones en su entorno químico, como ocurre con las estructuras que caracterizan a los seres vivos. Todas estas condiciones de similitud estructural, pueden explicar el mecanismo de penetración de los liposomas en las células, por fusión de sus capas más superficiales con las estructuras de la membrana, así como la liberación del medicamento en aquéllas que hubieran penetrado en las mismas por difusión o endocitosis.

La incorporación de colesterol en los liposomas produce una clara condensación o fluidificación del sistema, de acuerdo con los puntos de transición de sus componentes. Este tipo de liposomas se ha demostrado que pueden llegar intactos a espacios extravasculares determinados, cruzando las barreras que puedan presentarse a su paso, hasta llegar al sistema biológico específico para el que están proyectados. Sin embargo, de los datos obtenidos por inyecciones intraperitoneales de liposomas se deduce una limitación para atravesar ciertas membranas, que depende de un tamaño liposomal mínimo. Sin embargo, no todas las membranas pueden ser franqueadas, aún operando con el tamaño

de liposomas más pequeño, por problemas de carga superficial, condiciones estructurales de superficie, balance hidro-lipofílico, etc. Esto hace que este tipo de transportadores de medicamentos puedan prepararse con propiedades cada vez más diferenciadas y selectivas.

Aunque el porvenir de los liposomas en su empleo terapéutico es cada vez más prometedor, como hemos podido comprobar personalmente en el Congreso Internacional de Biofísica celebrado en México en 1981 y en el Symposium que, presidido por Papahadjopoulos, ha tenido lugar en Jerusalem en el mismo año, como sección especial de la IV Conferencia de Ciencias de Superficie, no hay que olvidar algunos condicionamientos que es preciso resolver. Así, muchos autores han supuesto que las moléculas medicamentosas se disponen automáticamente en el espacio acuoso interno de los liposomas lo que, en ciertos casos, no es correcto, ya que puede tener lugar una asociación con su bicapa lipídica. En determinadas condiciones esto carece de importancia, pero en otras, la exposición del medicamento sobre la superficie del liposoma conduce a la formación de anticuerpos o a la interacción de la molécula que forma el medicamento con anticuerpos ya existentes o bien a la activación de una proteína enzimática que afecte a los componentes de la sangre. Por otra parte, hay que considerar el problema que presentan estos portadores de medicamentos por su acumulación primaria en el hígado y el bazo. El anclaje de anticuerpos específicos de ciertos tejidos, en la superficie de los liposomas, como medio de dirigirlos hacia los mismos, puede prevenir su captación por los órganos anteriormente citados.

Los liposomas han resultado muy útiles en procesos inmunológicos y su propia estructura es importante para producir una respuesta correcta a las moléculas incorporadas en los mismos. Quizá una de las propiedades inmunológicas más prometedoras de estos vectores es su acción como coadyuvantes, ya que al poder formarse a partir de lípidos naturales es menos probable la aparición de efectos indeseables. Esto permite la producción de una inmunidad activa frente a patógenos no inmunogénicos. En relación con este tema, la posibilidad de obtener virosomas, como portadores, puede considerarse el nacimiento de una nueva generación de vacunas.

Los portadores liposomales ocupan asimismo un campo de acción muy prometedor en la quimioterapia del cáncer, donde la meta es evitar que medicamentos potencialmente tóxicos, alcancen otros tejidos distintos del tumor que se desea tratar. A su vez, pueden encontrar una aplicación terapéutica, muy significativa, en la introducción de proteínas enzimáticas dentro de las células en condiciones patológicas, tal como ocurre en las alteraciones glucogénicas. En este último caso la absorción de los liposomas y su contenido, a través del tracto gastrointestinal, tiene gran importancia en la posible administración oral de insulina, lo cual, aunque su obtención resultase más costosa, evitaría las molestias que comportan las inyecciones repetidas de esta sustancia y sus gastos continuos en el tratamiento. De forma análoga se podrían utilizar para

otros medicamentos que en la actualidad no son susceptibles de administración oral o para formar depósitos intravasculares de compuestos solubles en agua e incluso para el almacenamiento intramuscular de medicamentos, enzimas u hormonas. En estos casos es preciso considerar que la administración mediante liposomas de medicamentos de bajo peso molecular, solubles en agua, origina un descenso en la velocidad de eliminación por orina, lo que eleva el mantenimiento de los niveles en sangre durante períodos más largos que los obtenidos con medicamentos libres.

Destaquemos, por último, la utilización de los eritrocitos como portadores de medicamentos con sistemas de distribución selectiva espontánea, o dirigida desde el exterior, cuando se agregan al portador pequeñas partículas ferromagnéticas capaces de experimentar una orientación mediante campos externos creados con imanes permanentes.

Finaliza el Dr. Cadórniga su discurso retornando al comienzo del mismo para destacar el hecho innegable de que en la formación del farmacéutico, tanto la faceta científica como la profesional, han de ser simultáneas, sugiriendo, sin embargo, un examen de conciencia colectivo que nos permita situar el problema en sus justas dimensiones.

Para ello no hay que olvidar que en un mundo que se transforma con tanta rapidez como el que nos toca vivir y en el cual es necesario enfrentarse, aceleradamente, con dificultades imprevistas e inéditas, un llamamiento a la intención, parece, como dice Gastón Berger, más precioso que la aplicación de los procedimientos que en otros tiempos, en circunstancias bastante diferentes a las de hoy, resultaron eficaces. De aquí la necesidad de diferenciar claramente la Técnica de la Ciencia, ya que un método técnicamente «experimentado» es, con mucha frecuencia, un método en trance de ser «prescrito». Por eso la opinión de los técnicos tiende, en muchas ocasiones, a renunciar a ciertos fines que se consideran quiméricos, simplemente porque aún no se ha descubierto el medio de alcanzarlos. Quienes, por el contrario, plantean con fuerza el valor de un fin, provocan reflexiones orientadas que pueden llevar al descubrimiento de medios insospechados. Siendo bien cierto que la ciencia se apoya, en gran medida, sobre la técnica, sin embargo la supera, porque representa la fe de dar el ser a lo que no es todavía. La ciencia es así un manantial que brota. La técnica un fervor que retorna a la tierra.

La interrelación de estos conceptos se concreta, en el discurso que comentamos, trazando un diagrama de Venn, que coordina los objetivos esenciales de la Farmacia «como ciencia que estudia el medicamento en su génesis, desarrollo, elaboración, administración y seguimiento en el organismo», valorando todas las variables que intervienen en el proceso que conduce hacia su objetivo final: la acción terapéutica adecuada. Superando esta interpretación, Cadórniga proyecta un original diagrama triangular, cuyos vértices corresponden a tres áreas pentagonales básicas —química, biológica y tecnológica— con sus disciplinas correspondientes, que es extraordinariamente sugerente, y que permite

evaluar el peso de cada uno de los componentes necesarios para la preparación del farmacéutico, en un sentido general, pero en el que pueden quedar incluidas también todas sus posibles especializaciones. Para ello es preciso contar con determinados parámetros esenciales que en los planes de estudio de Farmacia de algunos países o son desconocidos o están insuficientemente potenciados. Creemos, con toda sinceridad, que este planteamiento analítico y sintético a la vez del Prof. Cadórniga, digno, como todo su discurso, de lectura reposada y meditación serena, le sitúa entre las personalidades farmacéuticas de pensamiento más lúcido y actual, lo que le permite hacer, con toda autoridad, un llamamiento inteligente y persuasivo a todos los horizontes de decisión, para que, actuando en consonancia con la temática expuesta, se pueda lograr, en poco tiempo, una respuesta positiva para que la formación del farmacéutico sea la más adecuada a la misión que puede y debe desempeñar.

En consonancia con estas premisas, las Facultades de Farmacia tienen que ejercer su trabajo creador y su agudeza crítica sin estar influenciadas por presiones o intereses externos, aunque deban de actuar en estrecha colaboración con Entidades y Corporaciones públicas y privadas, así como con empresas y organismos que compartan su ámbito profesional. Serán, así, como la propia Universidad a la que pertenecen, organizaciones cualificadas de alto nivel, que podrán proporcionar, con todo rigor y libertad, los resultados de sus investigaciones y estudios para una correcta planificación educativa farmacéutica, además de preparar técnicos bien formados, aportando las bases necesarias para un crecimiento armónico de la profesión.

Estas circunstancias requieren que muchos problemas específicos se tengan que ir desmenuzando para tratar de remediar las situaciones presentes, avanzando, aunque sea con dolor, hacia los objetivos deseados. Por eso la interpretación sociológica, económica, técnica, psicológica, educativa, etc., de la Sociedad actual y de la propia Universidad, es necesaria para poder diagnosticar el estado preciso de cada cuestión y su tratamiento adecuado. Es necesario obrar, por tanto, con conocimiento de causa. La labor, como es lógico, exigirá tiempo y las transformaciones necesarias, realizadas con honradez, tienen que llevar consigo una gran dosis de prudencia, unida a una radical decisión y a una elevada sensibilidad política y social.

Ante esta problemática aparece la necesidad ineludible de reestructurar la enseñanza en las Facultades de Farmacia, para que puedan servir con eficacia tanto al progreso técnico como al creciente desarrollo de la sociedad, dando cauce a las inteligencias más capacitadas de todas las clases sociales, que así obtendrán la preparación conveniente para actuar, sin prejuicios, en los múltiples campos competitivos que exige la hora actual. Entonces el farmacéutico, hombre de ciencia, formado en nuestras aulas y laboratorios, asume no solamente la responsabilidad secular de dirigir un trabajo según las perspectivas que él mismo ofrece y según sus propias luces, sino que colaborando con el pedagogo, el economista y el hombre de gobierno, tiene el deber de estimular

el progreso de aquélla, planificando los métodos más adecuados para que toda la comunidad humana pueda beneficiarse en la mayor medida de sus resultados.

A pesar de todas estas previsiones y de acuerdo con el Prof. Montequi, «no hay que despreciar, sin embargo, la intuición y la inspiración, que siguen teniendo vigencia en el logro de nuevos descubrimientos, aunque luego expongamos los resultados con un rigorismo lógico. La Ciencia se mueve ya, aceleradamente, en un terreno de más altura y fecundidad, realizando esfuerzos deslumbradores en el seno mismo de la vida, que por ahora no parece dispuesta a entregar su último secreto. Pero aunque esto pueda parecer penoso para nuestro orgullo, es en cambio confortador como acicate de nuestras divinas ilusiones de progreso».

Como consecuencia de una entrega generosa y sin desfallecimiento al desarrollo científico y profesional de la Farmacia, en los términos aquí esbozados, el Dr. Cadórniga ha sido promovido, con todo merecimiento y justicia, a la categoría de Miembro de Número de esta Real Academia a la que ahora va a tener acceso. Al expresarle nuestra felicitación, con la más cordial bienvenida en nombre de toda la Corporación, estamos seguros que sus valiosas aportaciones futuras servirán para acrecentar el prestigio y dinamismo que en la misma forman un patrimonio común, puesto al noble servicio de las ciencias farmacéuticas, consideradas tanto en su sentido estricto como en su importante incidencia sobre el bienestar de la sociedad.