

“ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DE ALIMENTOS EN LA ABSORCIÓN DE FARMACOS”



Alumno: José Pedro Díaz Sánchez

Tutores: Isabel González Álvarez, Marta González Álvarez

DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGIA FARMACEUTICA

2018

Agradecimientos:

Dicen que es de bien nacido ser agradecido y no quiero desaprovechar la oportunidad para agradecer a Isabel y Marta su confianza en mí para sacar adelante este proyecto (espero no fallarles). Han conseguido que me meta de lleno y disfrute en algo que para mí era completamente novedoso.

A Isa agradecerle todos los momentos que hemos pasado juntos en el laboratorio que han sido increíbles, su buen carácter y paciencia conmigo (que hace falta mucha) y todo su apoyo hasta el final (pero final de verdad, que vaya horas). Es una suerte poder trabajar con personas como tú y aprender tanto.

A Marta agradecerle que haya estado ahí siempre para cualquier consulta, aunque a veces me cueste preguntar las dudas y tarde mucho en enviar lo que escribo, y que me haya corregido todo el trabajo a la velocidad de la luz (eso sí, lleno de notitas siempre). Muchas gracias por estar siempre dispuesta a leerme y perfeccionar los errores.

A Alejandro que me cuesta horrores qué agradecerle porque básicamente acabo antes diciendo que todo. Un 10 como persona y en el laboratorio. Me conformo con saber la mitad que él en unos años y un placer aprender algo cada vez que charlamos. ¡Muchas gracias, señor!

Por último a mis padres, como no, porque tras estos 5 años de carrera ven que su hijo por fin acaba (qué carrera más larga) y porque me apoyan y se implican siempre en todas mis decisiones y son lo mejor que tengo.

RESUMEN:

La población geriátrica continúa creciendo en España y, como consecuencia, cada vez más, nos encontramos con pacientes de avanzada edad polimedificados en nuestro país. A esto se está sumando un problema que ha crecido mucho en los últimos años, por una variada serie de factores, que es la disfagia. Es muy habitual encontrar pacientes que deben tomar una suma elevada de medicamentos diariamente y no pueden ingerirlos. Ante esto, la iniciativa que se toma hoy en día en los hospitales (y casi única alternativa) es la de administrar a estas personas la medicación machacada junto con un espesante que les permita ingerir su medicación. Si bien es cierto que es una opción a priori factible, no debemos olvidar que los medicamentos sufren un proceso largo desde que son administrados hasta que ejercen su acción, en el que pueden interferir numerosos factores. Es por ello, que en este trabajo de investigación vamos a evaluar principalmente cómo influye el hecho de utilizar espesantes junto con la medicación machacada o sin machacar a nivel de disgregación, disolución y permeabilidad de diversos compuestos ampliamente usados en pacientes con disfagia y elucidar si está siendo tratado de forma correcta a nivel terapéutico o si, por el contrario, no están recibiendo las dosis de medicamentos que necesitan.

Índice:

1. Resumen

2. Introducción

2.1 La población geriátrica polimedicada.

2.2 Disfagia.

2.2.1 Disfagia esofágica.

2.2.2 Disfagia orofaríngea.

2.3 Ejemplo de dieta para una persona con disfagia.

2.4 Absorción.

2.4.1 Mecanismos de absorción.

2.4.1.1 Difusión pasiva.

2.4.1.2 Mecanismos especializados de transporte.

2.5 Factores que influyen en la absorción

2.6 Interacciones de los fármacos

2.7 Espesantes

3. Objetivos

4. Materiales y métodos

4.1 Materiales

4.1.1 Comprimidos

4.1.2 Soluciones de trabajo

4.2 Ensayos *in vitro*

4.2.1 Ensayos de disgregación

4.2.1.1 Aparato

4.2.1.2 Procedimiento

4.2.2 Ensayos de disolución

4.2.1.1 Aparato

4.2.1.2 Procedimiento

4.3 Ensayos *in situ*

4.3.1 Perfusión *in situ* sin recirculación

4.3.2 Equipamiento y material

4.3.3 Técnica experimental

4.3.4 Acondicionamiento del animal

4.3.5 Anestesia del animal

4.3.6 Técnica quirúrgica

4.3.7 Perfusión y toma de muestra

4.3.8 Cálculo de la permeabilidad intestinal

4.3.9 Valoración de muestras

4.3.10 Validación previa de los métodos analíticos

4.3.11 métodos matemáticos y estadísticos

5. Resultados

5.1 Ensayos de disgregación

5.2 Ensayos de disolución

5.3 Ensayos de permeabilidad

6. Conclusiones

2. INTRODUCCIÓN:

2.1 La población geriátrica polimedificada:

La población geriátrica, representada por todas aquellas personas que superan los 65 años de edad, está aumentando considerablemente en nuestro país. Esto es debido al incremento en la esperanza de vida y, en algunos países como España, a la brusca disminución de la tasa de natalidad en los últimos años. Este aumento en la esperanza de vida viene dado por la mejora en la calidad de vida y es que, hoy en día las personas están alcanzando edades que antes se consideraban impensables gracias, sobre todo, a los avances de la ciencia en medicina.¹

Como consecuencia, este grupo de población representa ya todo un desafío para la medicina. La farmacoterapia en estas personas debe ser considerada por profesionales sanitarios, ya que, el propio envejecimiento suele venir asociado a la aparición de enfermedades crónicas, consumo de fármacos y un mayor número de problemas relativos a la administración de estos medicamentos.

La mayoría de estudios que se realizan hasta comercializar un medicamento se realizan en adultos o en voluntarios sanos, lo cual dificulta en gran medida conocer por un lado las necesidades específicas de este grupo de población y, por otro la farmacocinética y farmacodinámica de estos en pacientes geriátricos.

El envejecimiento se acompaña de una serie de cambios fisiológicos que influyen en los procesos farmacocinéticos. En la tabla 1 se detallan los cambios que se producen al avanzar la edad en diversos efectos fisiológicos y a qué proceso afectan. Esto, en consecuencia, nos lleva a tener un grupo de pacientes muy heterogéneo, con necesidades concretas e individualizadas en cuanto a las dosis y las pautas empleadas:

Proceso	Efecto fisiológico
Absorción oral	<ul style="list-style-type: none">- Disminución de la producción de ácido gástrico- Disminución de la tasa de vaciado gástrico- Disminución del flujo sanguíneo G.I- Disminución de la superficie de absorción

Distribución	<ul style="list-style-type: none"> - Disminución de la masa corporal - Disminución del porcentaje de grasa corporal - Disminución del agua corporal - Disminución de la albúmina plasmática - Disminución de la glicoproteína ácida alfa-1 - Alteración de la perfusión a tejidos - Alteración de la unión a proteínas
Metabolismo	<ul style="list-style-type: none"> - Disminución de la masa, flujo y metabolismo hepático - Disminución de la actividad e inducción hepática.
Excreción	<ul style="list-style-type: none"> - Disminución del flujo sanguíneo renal - Disminución de la filtración glomerular - Disminución de la función secretora tubular
Sensibilidad tisular	<ul style="list-style-type: none"> - Alteración en el número y afinidad de receptores - Alteración en la función de segundos mensajeros - Alteración en la respuesta celular y nuclear

Tabla 1. Cambios asociados al envejecimiento que afectan a la farmacocinética y la farmacodinamia de los fármacos.²

A parte de todo esto, asociado al envejecimiento están creciendo de forma incipiente los trastornos de la función deglutoria, un problema que dificulta todavía más la administración de medicamentos a pacientes geriátricos.

2.2 Disfagia

La disfagia es un problema de salud incluido en la “International Classification of Diseases” de la Organización Mundial de la Salud y se estima que afecta al 56-78% de los ancianos institucionalizados y al 44% de los hospitalizados. Se define como la dificultad para formar

y/o desplazar el bolo alimentario de manera segura y eficaz desde la boca al esófago, e incluye las aspiraciones orofaríngeas.

La disfagia acarrea potenciales complicaciones tales como la desnutrición y/o deshidratación y compromete la seguridad en la deglución, ocasionando aspiraciones con el subsiguiente alto riesgo de padecer neumonía.

Se necesitan aproximadamente 50 pares de músculos y nervios para lograr el simple acto de tragar, y un número de condiciones pueden interferir con este proceso. Estas condiciones generalmente se dividen en dos categorías: esofágica y orofaríngea.³

2.2.1 Disfagia esofágica:

La disfagia esofágica se define como la sensación de que los alimentos se peguen o en la base de la garganta o en el pecho. Las causas de la disfagia esofágica incluyen:

- **Acalasia.** Esto ocurre cuando el músculo esofágico inferior (esfínter) no se relaja de forma adecuada para que los alimentos entren al estómago.
- **Espasmo de esófago,** que afecta a los músculos involuntarios en las paredes de la parte inferior del esófago.
- **Estenosis esofágica.** El estrechamiento del esófago (estenosis) puede producir que grandes trozos de comida queden atrapados. El estrechamiento puede ser consecuencia de enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE) o de tumores.
- **Tumores de esófago**
- **Cuerpos extraños.** A veces, el alimento puede bloquear su garganta o esófago. Suele ocurrir en personas que usan prótesis y que tienen dificultad para masticar su comida...También puede ocurrir en niños, que pueden tragar objetos pequeños, tales como clavos, monedas o piezas de juguetes, que pueden quedar atascados.
- **Anillo esofágico.** Esta área delgada de estrechamiento en el esófago inferior puede causar dificultad para tragar alimentos sólidos.
- **Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).** El daño a los tejidos del esófago debido al ácido estomacal que se regresan (reflujo) hacia el esófago puede llevar a un espasmo o cicatrización y estrechamiento del esófago inferior, lo que hace difícil tragar.

- Esofagitis eosinofílica. Un exceso de eosinófilos en esta zona puede impedir tragar.
- Esclerodermia. Esta enfermedad se caracteriza por el desarrollo de tejido cicatricial, causando endurecimiento y endurecimiento de los tejidos. Esto puede debilitar el esfínter esofágico inferior, permitiendo que el ácido suba hacia el esófago y causar acidez estomacal frecuente.
- Radioterapia. El tratamiento del cáncer puede conducir a la inflamación y cicatrización del esófago, que puede causar dificultad al tragar.

2.2.2 Disfagia orofaríngea:

Algunos problemas relacionados con los nervios y los músculos pueden debilitar los músculos de la garganta, lo que hace difícil trasladar los alimentos desde la boca hasta la garganta y el esófago (parálisis faríngea). Las causas de la disfagia orofaríngea son:

- Trastornos neurológicos. Algunos trastornos, como el síndrome post-polio, esclerosis múltiple, distrofia muscular y la enfermedad de Parkinson, se puede notar debido a la disfagia orofaríngea.
- Daño neurológico. Un daño neurológico repentino, como de un derrame cerebral o lesión de la médula espinal o cerebro, puede causar dificultad para tragar o una incapacidad para tragar.
- Divertículo faríngeo. Formación de una pequeña bolsa que recoge las partículas de comida en la garganta, a menudo justo por encima de su esófago, provocando dificultad para tragar.
- Cáncer. Ciertos tipos de cáncer y algunos tratamientos para el cáncer, como la radioterapia, pueden causar dificultad para tragar.⁴

2.3 Ejemplo de dieta recomendada para una persona con disfagia:

Existen diferentes grados de disfagia que vienen condicionados por las posibles texturas, tanto en alimentos como en bebidas, que los pacientes puedan ingerir. En la actualidad, la dieta de cada paciente con este problema se ajusta al grado de disfagia que presente. En general, estos pacientes toleran mal los alimentos cuya textura es completamente

sólida y líquida, por lo que deben llevar una dieta donde se prioricen los alimentos con texturas semisólidas.

Este es un ejemplo de dieta adaptada para una persona con disfagia.⁵

Alimentos recomendados*

- Zumos espesos, mantequillas, margarinas, queso *cottage*, cremoso o licuado, quesos suaves,
- Huevos en forma de tortilla, medio cocidos y flanes.
- Panes, galletas sin nueces ni pasas ni trozos de cereales.
- Verduras suaves enlatadas, patatas – gratinadas, al horno, hervidas o en forma de puré, verduras en puré espeso y verduras picadas e incluidas en gelatina.
- Frutas sin pepitas ni piel, plátanos maduros, frutas -en puré, batidas, espesas, frías- y frutas blandas en gelatina.
- Carne melosa, pescado meloso, suave y sin espinas.

Alimentos a evitar

- Agua, café o infusiones.
- Queso caliente o fundido.
- Huevos con poca consistencia.
- Galletas saladas, arroz o pan tostado.
- Verduras crudas o muy fibrosas.
- Patatas fritas
- Frutas crudas (excepto los plátanos bien maduros), frutas en puré semisólido y piña en trozos finos.
- Carnes picadas secas, carne a trozos, pescado seco y con espinas.

2.4 Absorción:

La absorción de nutrientes, xenobióticos y fármacos que administramos por vía oral se produce, en gran medida, a lo largo del tracto gastrointestinal. Para que estos compuestos sean absorbidos tienen que haberse liberado y disuelto previamente en el tracto gastrointestinal. Éste se compone de: boca, esófago, estómago, intestino delgado e intestino grueso. El tracto gastrointestinal está recubierto de una musculatura conocida como fibra muscular lisa (a excepción de la boca, parte superior esofágica y esfínter anal externo, donde encontramos musculatura esquelética). El músculo esquelético está presente de forma indispensable en estas zonas pues permite el control voluntario de la entrada y salida de los alimentos.

Por tanto, prácticamente todo el tracto G.I posee una serie de bandas longitudinales y circulares de músculo liso que permiten que el quimo se propulse y se mezcle. Además el estómago cuenta con otra capa, la oblicua, que permite la mezcla de componentes en él.

A parte de todo esto, el tracto gastrointestinal se caracteriza por estar ampliamente innervado por vasos sanguíneos y linfáticos, por la secreción de numerosas sustancias desde sus múltiples glándulas y por un sistema nervioso intrínseco conocido como sistema entérico.

En la boca comienza la digestión mecánica mediante la masticación y la digestión química sobre los hidratos de carbono y los lípidos. El esófago es el tubo que permite el paso del bolo alimenticio al estómago, donde se almacena la comida, se secretan enzimas digestivas y ácido clorhídrico para formar el quimo. Más tarde y a través del esfínter pilórico, se produce el paso del quimo al intestino delgado.

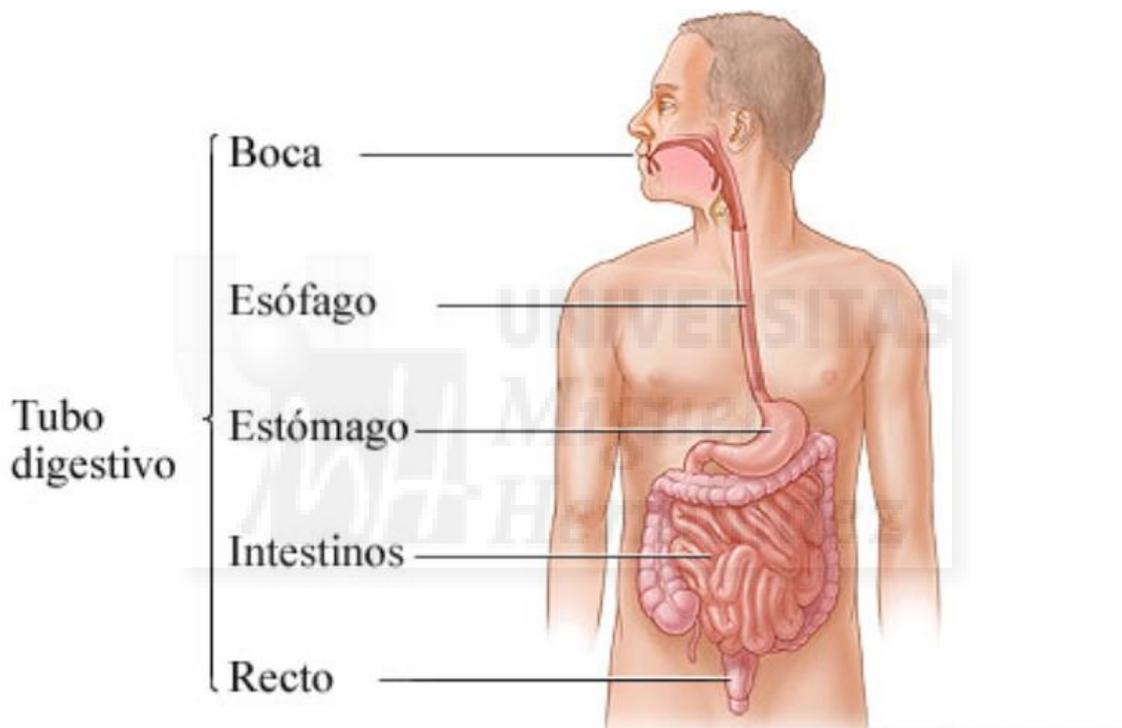


Figura 1. Representación del tracto gastrointestinal humano.⁶

El intestino delgado está constituido por 3 secciones : duododeno (30cm) , yeyuno (240cm) e íleon (300cm). En él encontramos una serie de proyecciones digitiformes de la mucosa intestinal llamadas vellosidades intestinales que aumentan de forma notoria la superficie de absorción. En el tracto gastrointestinal solo encontramos una capa de enterocitos o células epiteliales intestinales. Éstos se encuentran entre la luz del tracto y el sistema circulatorio y se caracterizan por poseer en su estructura un acusado borde en forma de cepillo en la membrana luminal. Así pues, mientras que la mucosa se encuentra manteniendo el contenido luminal en el intestino delgado, cuando se produce la absorción

hay una transferencia de nutrientes hacia la sangre, perteneciente al sistema circulatorio. Los enterocitos son células que, por su vulnerabilidad al ambiente agresivo que encuentran en la luz intestinal, deben ser protegidas por el moco y las sustancias tampón intestinales. Tienen una vida media de unos 3 o 4 días, tras este período son reemplazados por nuevos enterocitos.

La absorción tiene lugar cuando los nutrientes se digieren y se convierten, por tanto, en elementos constituyentes esenciales (como los aminoácidos, monosacáridos...). Si bien es cierto que hay absorción a lo largo de todo el intestino delgado, ésta prevalece en la región del yeyuno medio. También es muy característica la absorción de vitamina B12 en la región del íleon terminal.⁷

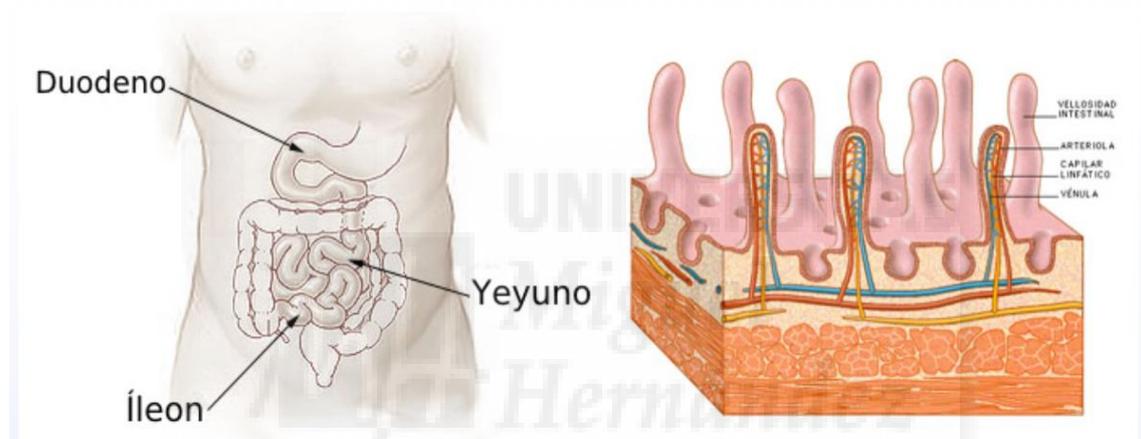


Figura 2. Representación de las partes del intestino delgado y vista en profundidad de su superficie.⁸

2.4.1 Mecanismos de absorción:

Los mecanismos de absorción a través de la membrana de las células que forman el epitelio de la mucosa son básicamente de dos tipos:

1. Difusión pasiva
2. Mecanismos especializados de transporte, entre los que se distingue:
 - transporte activo
 - transporte facilitado

La absorción de cualquier sustancia puede incluir uno de los mecanismos mencionados anteriormente o la combinación de los mismos.

2.4.1.1 Difusión pasiva:

La absorción por difusión pasiva es el proceso por excelencia en la absorción de sustancias. Se caracteriza por realizarse siempre a favor de gradiente de concentración y sin consumo de energía.⁹ Es un proceso complejo tanto por factores extracelulares (zona luminal) como intracelulares o tisulares (zona serosa), además de las características de la membrana lipoidea fundamental, situada en el borde superior de las células columnares y alineada paralelamente a la superficie de las microvellosidades.¹⁰

Engloba dos tipos principales de procesos o rutas:

Ruta paracelular: paso a través de las uniones intercelulares.

Ruta transcelular: difusión a través de membranas lipoideas.

2.4.1.2 Mecanismos especializados de transporte:

La existencia de estructuras, generalmente de naturaleza proteica, es lo que hace posible los mecanismos especializados de transporte; ya que dichas estructuras son capaces de transportar el soluto de un lado a otro de la membrana.

El transporte se caracteriza por la unión específica entre la sustancia a transportar y la proteína, cuya traslocación provoca el paso del compuesto a través de la membrana y es un mecanismo con un papel fundamental en la absorción oral y la biodisponibilidad de fármacos.^{11,12}

El consumo de medicamentos se ve afectado en mayor o menor grado por los alimentos. Así pues, tendríamos diversos tipos de interacciones entre las que destacan:

2.5 Factores que influyen en la absorción:

2.5.1 Solubilidad y lipofilia del PA:

La absorción viene determinada de forma predominante por la solubilidad y lipofilia del principio activo. La solubilidad es el requisito más básico de un fármaco disponible por vía oral y el hecho de que un principio activo sea muy lipófilo reduce drásticamente las posibilidades de que éste consiga tener una solubilidad acuosa aceptable.

Por otra parte, un fármaco muy poco lipófilo o muy hidrófilo tendrá serias dificultades para atravesar membranas (tendrá una mala permeabilidad), lo cual dificultará su absorción.¹³

2.5.2 Tamaño de partícula:

El tamaño de partícula guarda relación directa con velocidad de disolución del fármaco, lo cual afecta, al final, a la biodisponibilidad del fármaco. Así pues, si reducimos el tamaño de partícula conseguimos aumentar la superficie de contacto entre el fármaco no disuelto y el medio de disolución.

Sin embargo, esto aumenta la reactividad del principio activo, con lo cual es más sencillo que se degrade o provoque efectos indeseables en su recorrido por el organismo.¹⁴

En estos últimos años se está trabajando para crear formulaciones con el tamaño de partícula reducido y así evitar estos problemas que reducen la biodisponibilidad.

Otro de los campos aún por conocer en profundidad es el de las nanopartículas, que brindan una serie de aplicaciones interesantes en la administración oral de fármacos. Al tener una superficie más grande, presentan una velocidad de disolución in vivo mayor, una absorción más rápida y un aumento de la biodisponibilidad, en comparación con las micropartículas. Su tamaño, forma y química de la superficie puede ser crucial en la absorción celular y la eficacia del tratamiento, como se demuestra en algunos estudios realizados en los que se concluye que incluso el rendimiento a nivel de absorción y transporte de éstas en forma de barra se incrementa.^{15, 16}

2.6 Interacciones de los fármacos:

Aquí cabría destacar las interacciones de los alimentos sobre la farmacocinética, es decir, sobre el conjunto de procesos (liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción)¹⁷ que el medicamento sufre desde su entrada al organismo hasta su salida, y también las alteraciones sobre la acción del fármaco o interacciones farmacodinámicas.

Además tenemos que tener en cuenta que es muy común tanto en niños como en ancianos la administración conjunta del medicamento con alimentos a fin de facilitar su administración. Ante este hecho, deberíamos replantearnos estudiar, siempre de forma previa, si dichos alimentos provocan problemas de biodisponibilidad al fármaco que se pretende administrar.

Por otra parte, tenemos los excipientes, que tradicionalmente se ha aceptado que no modulan la biodisponibilidad de los fármacos y son, por tanto, sustancias inertes en este sentido. Pero en los últimos años han surgido numerosas dudas sobre esto, así lo demuestran los diversos estudios realizados sobre estos y algunas investigaciones mantienen que los excipientes pueden afectar a la absorción. Se ha estudiado que algunos excipientes pueden modificar el vaciado gástrico (algo muy relevante, pues el aumento de la velocidad en el vaciado gástrico supone un aumento en la velocidad de absorción de

los fármacos), el tránsito intestinal, provocar cambios en la membrana intestinal y/o tener efecto sobre los transportadores específicos del tracto G.I.

Algunos ejemplos de estudios sobre este tema demuestran que:

- Soluciones de sacarosa al 50% retrasan el vaciado gástrico, mientras que una solución al 1% de carboximetilcelulosa lo acelera.¹⁸
- Soluciones de ácido fosfórico y carbohidratos enlentecen el vaciado gástrico. El aumento de la velocidad de tránsito intestinal puede disminuir de forma significativa la absorción de fármacos.¹⁹
- El polietilenglicol 400 puede aumentar la motilidad intestinal y acelerar el tránsito del quimo por el intestino delgado.²⁰
- EDTA, que se emplea como conservador en algunas formulaciones puede acomplejar el calcio extracelular, que está implicado en la regulación de las uniones intercelulares, y por tanto aumentar la permeabilidad paracelular en el intestino de fármacos de pequeño tamaño.^{21, 22}

2.7 *Espesantes*

Todos estos problemas que ocasionan la disfagia se convierten en una barrera para la administración de fármacos. Ante esto se recurre al uso de espesantes.

Los espesantes y gelificantes alimentarios, a veces llamados, gomas hidrosolubles o hidrocoloides, son macromoléculas que se disuelven o dispersan fácilmente en el agua para producir un aumento muy grande de la viscosidad y en ciertos casos, un efecto gelificante ²³ . Un espesante, como verdadero estabilizante, debe cumplir con los siguientes requisitos:

- Calidad higiénica
- Sabor neutro y que no afecte el sabor propio del producto.
- Buen poder de dispersión y/o buena solubilidad.
- Estabilidad frente a influencias físicas, químicas y biológicas
- Logro de textura, consistencia y viscosidad deseadas.
- Resistencia a shocks térmicos (cambios bruscos de temperatura) con buena estabilidad frente a la congelación y descongelación.
- Tolerancia frente a electrólitos (sal).

-Resistencia a cambios de PH ²⁴.

En el ámbito hospitalario estos espesantes se mezclan con los fármacos a administrar para facilitar su deglución en estos pacientes. Es útil seguir las instrucciones del fabricante, pero en la práctica diaria es importante que el paciente y sus cuidadores sepan identificar las características de cada viscosidad y el comportamiento del espesante sobre diferentes alimentos. Según la cantidad de espesante que adicionemos vamos a conseguir 3 posibles texturas:

1. Textura néctar: puede beberse en vaso, al caer forma un hilo fino.

2. Textura miel: se puede beber o tomar con cuchara; al caer forma gotas gruesas, no mantiene su forma.

3. Textura pudín o compota: solo puede tomarse con cuchara, al caer mantiene su forma.

Para su preparación se debe añadir la cantidad de espesante a las bebidas, suplementos nutricionales o fórmulas lácteas, mezclar durante varios segundos hasta obtener una mezcla homogénea.

Si lo que deseamos es espesar líquidos en un vaso, debemos adicionar la cantidad de espesante y remover durante 10-20 segundos. Tras esto, debemos esperar 1-4 minutos para que el líquido adquiera la consistencia que deseamos.

	CONSISTENCIA DESEADA		
Líquidos claros	Néctar	Miel	Compota
120 mL	1 cucharada sopera (4,5 gramos)	1 1/2 cucharada sopera (7 gramos)	2 cucharadas soperas (9 gramos)
180 mL	1 1/2 cucharada sopera (7 gramos)	2 cucharadas soperas + 1 cucharadilla pequeña	2 cucharadas soperas + 2 cucharadas pequeñas
240 mL	2 cucharadas soperas (9 gramos)	3 cucharadas soperas (13,5 gramos)	1/4 de taza

Tabla 2. Preparación de las diferentes texturas posibles que se pueden preparar con espesantes. ²⁵

Al hilo de lo explicado anteriormente en el tema de interacciones entre alimentos e incluso excipientes sobre los fármacos, sería interesante conocer cómo puede afectar a la disgregación, disolución y permeabilidad del fármaco el uso de espesantes.

También reviste interés conocer si esto tiene alguna relevancia a la hora de administrarlos a pacientes con disfagia en el ámbito hospitalario.

3. OBJETIVOS:

- 1) Identificar medicamentos que se manipulan para su administración en pacientes con disfagia.
- 2) Comparar el tiempo de disgregación de los comprimidos en condiciones estándar y en las condiciones de administración con espesantes.
- 3) Comparar los perfiles de disolución (mediante el parámetro estadístico f_2) realizando los ensayos convencionales y en las condiciones que simulen la administración a pacientes geriátricos con disfagia empleando espesantes.
- 4) Estudiar el efecto del uso de espesante en la permeabilidad de los fármacos estudiados mediante una técnica de perfusión in situ sin recirculación.

4. MATERIALES Y METODOS

4.1 Materiales:

4.1.1 Comprimidos:

Hemos empleado los siguientes medicamentos en comprimidos:

Ácido acetil salicílico de 100mg y 500mg (Bayern) (figura 3), medicamento perteneciente a la familia de los salicilatos y que se emplean como antiagregantes plaquetarios. Se emplea para evitar la formación de coágulos en los vasos sanguíneos.

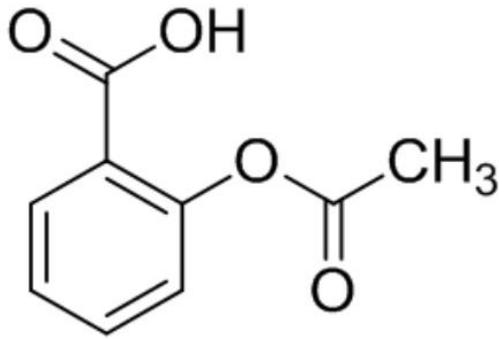


Figura 3 Estructura química del ácido acetilsalicílico²⁶.

Ramipril (figura 4), medicamento perteneciente a la familia de los IECAS (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina). Participan en el sistema Renina-angiotensina-Aldosterona, inhibiendo el enzima cuya función es convertir la angiotensina 1 en angiotensina 2 con el consiguiente aumento de la presión arterial. Por tanto se emplea para evitar un aumento de la presión arterial.

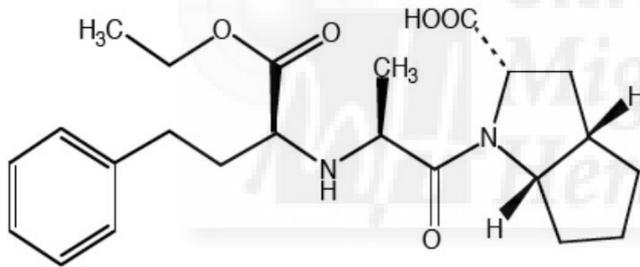


Figura 4 Estructura química del ramipril²⁷.

Sintrom 4mg (figura 5), perteneciente al grupo de medicamentos conocido como anticoagulantes, su función es disminuir la capacidad de coagular la sangre y, por tanto, ayudar a prevenir la formación de trombos en los vasos sanguíneos.

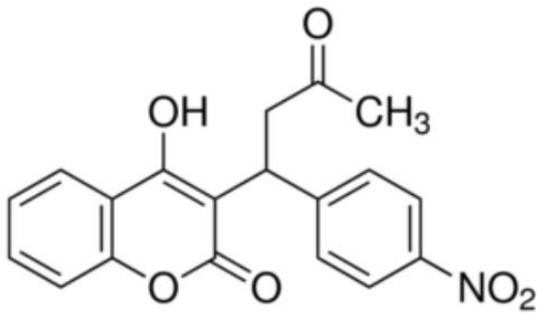


Figura 5. Estructura química del acenocumarol ²⁸.

Valsartán 160mg, medicamento perteneciente al grupo conocido como antagonistas de la angiotensina 2, sustancia que provoca al actuar sobre sus lugares de acción un estrechamiento de los vasos sanguíneos (figura 6). Por tanto, su administración evita ese estrechamiento, relajando así los vasos sanguíneos y disminuyendo la presión arterial.

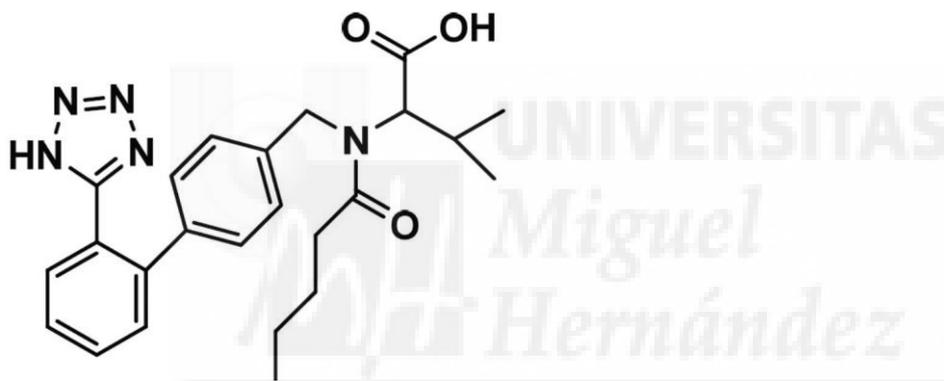


Figura 6. Estructura química del Valsartán ²⁹.

Atacand Plus (candesartán+ hidroclorotiazida), medicamento usado para disminuir la presión arterial (Figura7). Posee 2 fármacos en combinación: en primer lugar el candesartán que actúa como antagonista de la angiotensina 2 produciendo una relajación de los vasos sanguíneos y una disminución de la presión arterial y, por otra parte, la hidroclorotiazida que facilita la eliminación de agua y sales como el sodio en la orina, con su consiguiente efecto de disminución de la presión arterial.

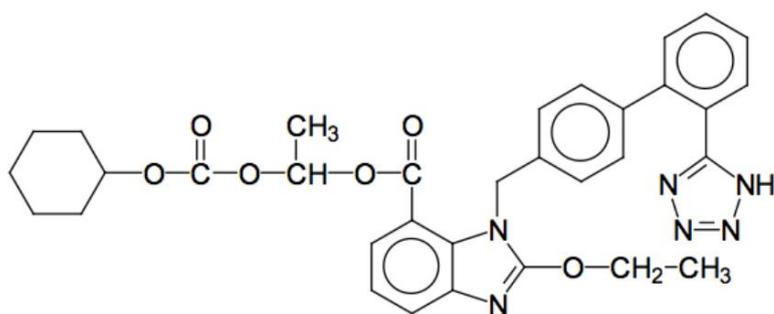


Figura 7. Estructura química del Candesartán ³⁰.

4.1.2 Soluciones de trabajo:

Medios ensayados según Farmacopea Europea

Tampón clorhídrico pH 1,2	Calculado
NaCl	2.52 g
0.1 N HCL solution	csp 1000 mL
pH	1,2

Tabla 3. Composición del medio a pH 1,2.

Pesar y disolver 2,52g de cloruro sódico en 800mL de HCl 0,1N, agitar y enrasar hasta 1000mL con agua destilada. Verificar que la solución posea un pH de $1,2 \pm 0,02$; ajustar si fuese necesario con ácido clorhídrico 0,1N.

Tampón acetato pH 4,5 50mM	Calculado
Acetato de sodio	1,80 g
Ácido acético 2N	14 ml
NaCl	7,7g
Agua milliQ	csp 1000 mL
pH	4,5

Tabla 4. Composición del medio a pH 4,5.

Pesar y disolver 1,80 g de acetato de sodio trihidratado y 14mL de ácido acético 2N en 800mL de agua destilada, agitar y añadir 7,7 g de NaCl. Enrasar hasta 1000mL con agua destilada. Verificar que la solución posea un pH de $4,5 \pm 0,02$; ajustar si fuese necesario con NaOH.

Tampón fosfato pH 6,8	Calculado
Fosfato sódico monobásico monohidratado	6,8 g
NaCl	4,04 g
Agua milliQ	csp 1000 mL
pH	6,8

Tabla 5. Composición del medio a pH 6,8.

Disolver 6,8 g de fosfato monobásico de sodio en 800mL de agua destilada y añadir NaCl 4,04 g y enrasar a 1000mL con agua destilada. Corroborar el valor de pH 6,8; ajustar si fuese necesario con hidróxido de sodio 0,2M±0,02.

4.2 Ensayos in vitro

4.2.1 Ensayos de disgregación:

El principal objetivo de este ensayo es conocer si la forma farmacéutica se disgrega en las condiciones especificadas en un periodo de tiempo determinado. Es un ensayo que se aplica a comprimidos (aunque cabe resaltar que no es aplicable a comprimidos masticables o a aquellas formas farmacéuticas de liberación modificada).

Entendemos que habrá disgregación completa no cuando se haya disuelto por completo la unidad colocada en el aparato o su principio activo, sino cuando los restos de esa unidad colocada en apuna malla atraviesen los huecos de dicha mallas.

4.2.1.1 Aparato:

El aparato consta de un vaso de precipitados de 1 litro. Cuando empieza el experimento, una cesta que contiene los comprimidos a disgregar, se sumerge en ese vaso y comienza a realizar un movimiento vertical a una frecuencia de entre 29-32 ciclos por minuto, recorriendo una distancia de no más de 5,7cm y no menos de 5,3 cm. Ese vaso de precipitados debe contener un Volumen de líquido tal que cuando la cesta esté en su punto más elevado, la malla metálica se encuentre al menos 2,5cm debajo de la superficie del líquido y baje a no menos de 2,5 cm del fondo del recipiente cuando esté en su punto más

bajo. El tiempo que debe tardar la cesta en realizar los recorridos en dirección ascendente y descendente debe ser idéntico.

La cesta está formada por seis tubos de vidrio, transparentes y abiertos a ambos lados que tienen una medida de $77,5 \pm 2,5$ mm de longitud. Tienen un diámetro interno de 21,5mm y una pared de 2mm de espesor. Los tubos se encuentran siempre en posición vertical gracias a dos placas de unos 9 cm de diámetro y 6 mm de espesor con 6 orificios, cada uno de 21,5mm de diámetro situados de forma equidistante del centro de la placa y estando a la misma distancia unos de otros. La malla metálica sobre la que se colocarán los comprimidos es de acero inoxidable (con hilo de 0,602 a 0,655mm de diámetro) y de trama cuadrada con 15,5 aberturas por centímetro cuadrado. Esta malla está fijada a la parte inferior de la placa inferior. Todas las partes que componen el aparato se fijan gracias a tres pernos que atraviesan las dos placas. El eje de la cesta está suspendido de una forma adecuada para que el movimiento sea vertical.

Los discos están compuestos por material plástico, con una densidad de entre 1,18 y 1,20 y transparentes. Poseen las siguientes medidas: $9,50 \pm 0,15$ mm de espesor y $20,70 \pm 0,15$ mm de diámetro. Entre las dos caras que componen cada disco encontramos cinco orificios de 2 mm de diámetro, uno de ellos pasa a través del eje del cilindro y los otros están centrados a 6mm del eje. En las paredes de estos discos encontramos cuatro planos trapezoidales que están tallados casi perpendiculares a las caras de estos discos.

Todas las superficies de los discos son lisas. Los discos se usan agregándolos a cada tubo sobre el comprimido, una vez que este se haya introducido.

4.2.1.2 Procedimiento:

Colocamos la solución determinada en el vaso de precipitados del aparato, y una vez nos aseguramos de que está a 37 ± 2 grados centígrados colocamos los comprimidos en cada uno de los tubos que componen la cesta y a un tiempo de 15 minutos. Tras pasar ese tiempo comprobamos que todos los compuestos se han disgregado correctamente y si alguno de ellos no lo ha hecho repetimos el experimento con seis comprimidos adicionales (los comprimidos cumplen o pasan el ensayo si tras transcurrir el tiempo se han disgregado todos correctamente).

En este caso hemos utilizado los compuestos enumerados anteriormente, realizando el ensayo usando cada uno de ellos con los siguientes medios: H₂O, solución ph 1.2, FaSSIF

y FeSSiF, lo cual nos ha permitido simular de manera correcta qué es lo que ocurre con el comprimido cuando entra en nuestro organismo ³¹.

4.2.1 Ensayos de disolución

Este ensayo, incluido en la farmacopea, nos permite hallar la velocidad de disolución de un determinado compuesto, la cual viene dada por la cantidad de fármaco remanente en una forma de dosificación sólida, que se disuelve por unidad de tiempo bajo unas condiciones específicas y estandarizadas de temperatura, interfase sólido/líquido y solvente. Esa disolución del compuesto viene determinada por la K_d o constante de disolución intrínseca, que es distinta para cada fármaco.

Es una gran herramienta *in vitro* que nos permite simular el comportamiento *in vivo* de compuestos ya que nos permite evaluar a aquellos fármacos que son absorbidos por difusión pasiva, conociendo la velocidad a la cual el fármaco se libera de la forma de dosificación en la que se encuentra. Así pues si obtenemos una velocidad de solución baja tendremos un compuesto que podría no alcanzar concentraciones en sangre suficientes para conseguir un efecto terapéutico deseado, y si nos encontramos con una velocidad de disolución muy elevada estaremos ante un fármaco que podría provocar una saturación en el lugar de absorción.

4.2.1.1 Aparato:

El aparato empleado para realizar nuestros ensayos ha sido el aparato USP-II. Éste consta de seis vasos transparentes que deben estar sumergidos en un baño de agua que nos permita mantener la temperatura dentro del vaso a $37,0 \pm 0,5$ °C a lo largo del ensayo. No debe haber movimiento significativo en ninguna parte del aparato que no sea aquella debida a los elementos de agitación. El vaso es cilíndrico, con fondo semiesférico y una altura de 185 ± 25 mm, un diámetro interior de 102 ± 4 mm y una capacidad nominal de 1 litro.

El eje se coloca de forma que su vertical no se separe más de 2mm, en cualquier punto, del eje vertical del vaso y rote sin desviaciones significativas.

El aparato tiene una tapa, que se cierra y tapa los vasos durante el ensayo.

El elemento de agitación es una paleta metálica, cuya distancia desde su borde inferior hasta el vaso debe mantener los 25 ± 2 mm durante el ensayo.

4.2.1.2 Procedimiento:

Se enciende el aparato y llenamos 3 de los vasos con 300mL de la solución de pH 1,2 y los otros 3 vasos con la solución de pH 1,2 junto con espesante (300mL en total), para así determinar si hay diferencias en el tiempo de disolución de los comprimidos debido al uso de espesantes. Esperamos a que el aparato alcance los 37 grados centígrados y comenzamos el experimento, pulsando el botón que hace que comiencen a girar las paletas.

Se toma una muestra de cada vaso de 1mL a los 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos. Estas muestras se centrifugan a 8000 rpm y recogemos 0,2mL de sobrenadante en viales. Estos viales se pinchan en el HPLC y esto nos permite conocer los resultados.

Para el valsartán se realizó de una forma un poco distinta. En 3 vasos colocamos 300mL de solución pH 1,2 y el comprimido se introdujo sin machacar. En los otros 3 vasos colocamos 300mL de solución pH 1,2 junto con espesante pero antes de introducir los comprimidos se machacaron. Esto se hizo así tras conocer que es así como se hace en el ámbito hospitalario en pacientes con disfagia.

Además, para el valsartán se realizó el experimento también a pH 4,5 y 6,8 como dicta la farmacopea ³².

4.3 Ensayos in situ

4.3.1 Perfusión in situ sin recirculación:

Esta técnica fue descrita por Doluisio y colaboradores ³³ y permite calcular la constante de absorción de fármacos a través del tracto gastrointestinal completo (o tramos del mismo) del animal anestesiado.

4.3.2 Equipamiento y material:

Además de ratas hembras Wistar ^{34, 35}, Sprague-Dawgle de peso comprendido entre 250-295 g se necesita el siguiente material:

- Baño a 37±0,5 °C
- Solución de anestesia: Pentobarbital sódico en suero fisiológico.
- Suero fisiológico.
- Solución de tampón fosfato (previamente descrita)

- Tubos de vidrio neutro de 25 mL de capacidad
- Tubos para la recogida de muestras
- Pipetas de diferentes volúmenes
- 2 cánulas de vidrio acodadas de unos 3 mm de diámetro interno y 4 mm de diámetro externo
- 2 tubos de polietileno de unos 3 cm de longitud y 4 mm de diámetro interno
- 2 llaves de 3 pasos
- 2 jeringuillas de vidrio con luer-lock de 10 mL de capacidad
- Algodón hidrófilo
- Hilo de seda
- Pinzas de diente ratón
- Pinzas de punta fina
- Tijera quirúrgica
- 2 pinzas de sujeción unidas a soportes verticales.

4.3.3 Técnica experimental:

Durante todo el experimento he sido mero observador, no interviniendo en el proceso en ningún momento y solo tomando notas pues no tengo título que me permita experimentar con animales.

4.3.4 Acondicionamiento del animal:

El animal se mantiene en ayuno durante un periodo de unas 2-4 horas, con objeto de que la cantidad de detritus y heces formes sea mínima en lumen intestinal. Durante ese periodo de ayuno al animal se le permite libre acceso al agua para evitar su deshidratación.

4.3.5 Anestesia del animal:

Se procede a pesar al animal y a continuación se calcula el volumen de solución de anestesia que debe administrarse. La dosis necesaria de pentobarbital sódico es 30 mg/kg. Ésta se administra por inyección intraperitoneal. A continuación se espera entre 5 y 10 min, hasta comprobación de pérdida de reflejo parpebral.

4.3.6 Técnica quirúrgica:

Se coloca al animal en posición de decúbito supino sobre un tablero quirúrgico y se sujetan las extremidades mediante cinta adhesiva. Se hace una incisión longitudinal en la línea alba de la capa muscular abdominal del animal. Para descubrir el paquete abdominal se corta a lo largo de esta línea desde 1 cm por encima del poro genital hasta 1 cm por debajo del apéndice xifoides, evitando lesionar los músculos abdominales y tratando de producir la mínima hemorragia posible.

Se localiza el estómago, a partir del cual empieza el duodeno que es el primer tramo del intestino delgado. En la zona proximal del duodeno, se practica un pequeño corte en bisel. A continuación se introduce una cánula acodada. Esta cánula se sujeta con hilo de seda a la pared intestinal.

Se localiza el conducto biliar y se practica una ligadura con hilo de seda para impedir el paso de la bilis al lumen intestinal.

La cánula se une a una llave de tres pasos mediante un tubo de polietileno. Ésta última se conecta a una jeringa de 10mL de capacidad, que se sujeta mediante una pinza a un soporte vertical. La llave de tres pasos permite la correcta realización de los ensayos.

A continuación para aislar el intestino delgado, se localiza el ciego, tramo donde acaba el intestino delgado y empieza el intestino grueso. Se practica, como en el caso anterior, un corte en bisel. Aunque el animal ha sido sometido a 8h de ayuno, siempre quedan restos de quimo en el lumen intestinal, por lo que es necesario proceder al lavado de la zona, haciendo pasar solución A (unos 25 mL aproximadamente, atemperado a 37°C). Debe evitarse el lavado enérgico ya que se podría lesionar la mucosa intestinal. Finalmente se hacen pasar unos 25 mL de la solución B para restaurar el pH intestinal.

Se coloca en esta segunda incisión una cánula de forma similar a la primera. Una vez ligada la cánula con hilo de seda se introduce varias veces aire en el intestino para provocar la salida de los restos de la solución de lavado. Así se evita, en lo posible, la dilución de la solución de perfusión. La cánula se une a una llave de tres pasos y ésta, a su vez, a una jeringa de 10 mL que se sujeta por una pinza a un soporte vertical.

Dado que la cavidad abdominal permanece al descubierto, para evitar la desecación del intestino, se introduce en ella un pequeño volumen de líquido de solución B, atemperado a 37°C, y se cubre la incisión con una torunda de algodón empapado en la misma. Conviene controlar que no se enfríe la cavidad abdominal durante el ensayo, ya que podría disminuir el riego mesentérico. Esto se consigue reponiendo la torunda varias veces.

4.3.7: *Perfusión y toma de muestra:*

Se introduce 10 mL de la solución de perfusión en la jeringa proximal con la llave de tres pasos en posición jeringa-intestino, mientras la llave distal conecta el intestino con el exterior. Así el aire que ocupa el interior del intestino es desplazado por la solución a medida que esta se introduce. Se pone en marcha el cronómetro y se colocan ambas llaves en posición jeringa exterior con lo que el intestino se convierte en un compartimento estanco ocupado por la solución de perfusión.

A los tiempos de toma de muestra, cada 5 minutos hasta un total de 6 muestras, se toma aire en la jeringa contraria a la de muestreo y seguidamente se colocan las dos llaves en posición jeringa-intestino. Se bombea el aire de la jeringa contraria a la de muestreo mientras en la jeringa que se toma la muestra, se succiona la solución de perfusión. Una vez que se ha extraído todo el volumen posible de la solución se toman 0.2 mL con ayuda de una micropipeta. A continuación se devuelve la solución remanente al interior del intestino; para ello, se coloca la llave en la que se ha cogido la muestra en posición jeringa-intestino y la otra llave en posición intestino-exterior para facilitar la salida de aire. Tras introducir la solución, ambas llaves se colocan en posición jeringa-exterior, convirtiendo de nuevo el intestino en un compartimento estanco.

Las muestras se toman alternativamente por cada una de las jeringas. La primera muestra se toma en la jeringa distal y la última en la jeringa proximal. Las muestras se recogen en tubos adecuados, se centrifugan a 5000 rpm durante 5 minutos para separar la muestra de restos de mucosa. A continuación se conservan de forma adecuada hasta la valoración cuantitativa.

Una vez tomadas todas las muestras, se extrae todo el líquido remanente del intestino. Para ello, se desconecta la cánula de la jeringa distal y se coloca en un tubo de vidrio de 25 mL. La otra cánula se mantiene conectada a la jeringa proximal, con la cual se toma aire y se ejerce presión para forzar la salida del líquido remanente a través de la cánula. Seguidamente, con ayuda de unas tijeras se corta el mesenterio y se separa lentamente el asa intestinal del resto del animal. Una vez aislado el intestino mediante una torunda de algodón húmedo, se presiona ligeramente, de principio a fin y se vacía completamente su contenido en el tubo.

El volumen de líquido recogido se centrifuga durante 5 minutos a 5000 rpm para separar los restos de mucosa que se han podido arrastrar en el vaciado. Tras retirarlos se mide el volumen de líquido recuperado. El volumen remanente al final del ensayo (V_f) corres-

ponde a la suma de este volumen más el volumen de las muestras extraídas para la valoración. Para los cálculos posteriores se emplea como volumen inicial (volumen a tiempo cero, V_0) 10 mL. Por último se comprueba al final del ensayo el pH de la solución recogida.

4.3.8 Cálculo de la permeabilidad intestinal:

Existe un proceso de reabsorción de agua simultáneo al proceso de absorción de la sustancia ensayada de modo que la solución remanente en lumen se concentra³⁶. Este proceso puede falsear por exceso el valor de la concentración remanente en lumen.

Con el fin de estimar las concentraciones reales de compuesto se calculó el volumen remanente a cada tiempo de toma de muestra. Dado que el volumen varía según una cinética de orden cero, la ecuación diferencial representativa del proceso es³⁷ $dV/dt = -k_0$.

Su forma integrada es:

$$V = V_0 - k_0 \cdot t$$

en la que V es el volumen remanente en el intestino a cada tiempo, V_0 es el volumen remanente a tiempo inicial y k_0 representa la constante de velocidad de reabsorción de agua (ml/min).

Mediante regresión lineal por mínimos cuadrados de los volúmenes obtenidos, se obtienen los parámetros V_0 como ordenada en el origen y k_0 como pendiente. Estos parámetros permiten determinar los volúmenes teóricos para cada tiempo de toma de muestra (V_t), y con ellos se corrigen los valores experimentales de las concentraciones de soluto en las muestras, utilizando la ecuación:

$$C = E \cdot (V_t/V_0)$$

en la que C corresponde a la concentración de soluto corregida y E es la concentración obtenida experimentalmente.

Las muestras obtenidas tras aplicar la técnica in situ sin recirculación se someten a un procedimiento analítico, normalmente cromatografía líquida de alta resolución, para poder determinar la concentración de compuesto estudiado que existe en cada muestra.

Una vez conocidas las concentraciones se calcula la constante aparente de velocidad de absorción (K_{ap}) mediante ajuste por regresión no lineal a la siguiente ecuación: $C = C_0 \cdot e^{-K_{ap} \cdot t}$

donde C es la concentración de fármaco a tiempo t y C_0 corresponde a la concentración inicial de fármaco disponible para la absorción ($t=0$).

Para obtener un valor representativo de la constante de velocidad de absorción, el ensayo se realiza en un mínimo de seis animales para cada concentración ensayada. Con esto se obtiene un valor medio que es característico de las condiciones del ensayo.

Es posible determinar los valores de permeabilidad intestinal efectiva (P_{eff}) por transformación de la constante aparente de velocidad de absorción según la ecuación: $P_{eff} = (K_{ap} \cdot R) / 2$

Donde R es el radio del segmento intestinal donde se ha perfundido la disolución a ensayar.

4.3.9 Valoración de muestras

Método cromatográfico:

Para el análisis de las muestras de los demás estudios realizados se empleó la técnica de cromatografía líquida de alta resolución en fase reversa con detección por ultravioleta. El sistema cromatógrafo utilizado ha sido un Sistema AllianceR HPLC.

En cuanto a las condiciones cromatográficas:

- Fase móvil: mezcla en proporción volumétrica 55:45 de Agua Ácida y acetonitrilo.
- Flujo: 1 mL/min
- Temperatura de la columna: 50 °C
- Tiempo de retención: 4 minutos
- Detección: Ultravioleta a 245 nm

4.3.10 Validación previa de los métodos analíticos

Para la determinación de la concentración de compuesto en las muestras se parte de la premisa de que el área del cromatograma, o la absorbancia cuando corresponda, es proporcional a la cantidad de compuesto presente en dicha muestra.

Los métodos analíticos se han puesto a punto y validado previamente en el grupo realizando el ensayo de linealidad, la precisión y exactitud de los mismos y los límites de detección y cuantificación.

4.3.11 Métodos matemáticos y estadísticos:

Análisis de regresión:

El análisis por regresión no lineal simple se realizó en Excel con la Herramienta Solver. Se aplicó para la determinación de las constantes de velocidad de absorción aparentes (K_{ap}) en cada condición experimental.

Pruebas de comparación de medias:

Se han utilizado pruebas paramétricas, dado que se cumplen las condiciones de normalidad y homogeneidad de varianzas entre los grupos. Las observaciones son independientes, es decir, el valor de una observación en un grupo no proporciona información sobre el valor de la observación en otro grupo.

Las pruebas paramétricas de comparación entre medias que se han realizado en este trabajo fueron las Descritas a continuación:

Análisis de varianza global: ANOVA de un factor:

Este análisis se realiza para detectar diferencias significativas entre las constantes de absorción aparentes (k_{ap}) obtenidas en las diferentes condiciones. Se seleccionó un nivel de confianza del 95%.

Prueba de comparación múltiple: Prueba de Scheffé:

Esta prueba se basa en comparar todos los grupos de valores uno por uno con todos los demás de forma independiente, para poder así establecer las diferencias significativas entre dos grupos de datos. Se seleccionó un nivel de significación ≤ 0.05 .

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

5.1 Medicamentos que se manipulan para su administración en pacientes geriátricos

Se realizó una consulta en varios hospitales y en centros sociosanitarios de la Comunidad Valenciana para identificar cuáles eran los medicamentos que tomaban pacientes con disfagia y que no se disponía de medicación oral en solución oral o suspensión.

Los medicamentos seleccionados fueron:

- ✓ Anticoagulante (Acenocumarol)
- ✓ IECA (Ramipril)
- ✓ AINE (AAS)
- ✓ ARA-II (Valsartán y Cardesartán)

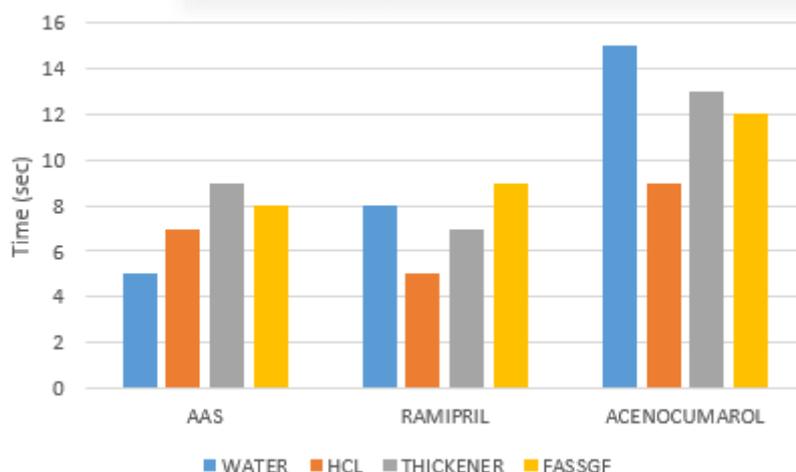
5.2 Ensayos de disgregación

Se realizaron los ensayos de disgregación utilizando agua como medio de disolución, como marca la Farmacopea Española, en HCL 0,01N como marca la farmacopea Americana, en presencia de espesante, ya que es el objetivo de este trabajo de investigación y en fluido gástrico simulado en condiciones de ayunas que sería el más representativo del medio gástrico que estará en contacto con el comprimido.

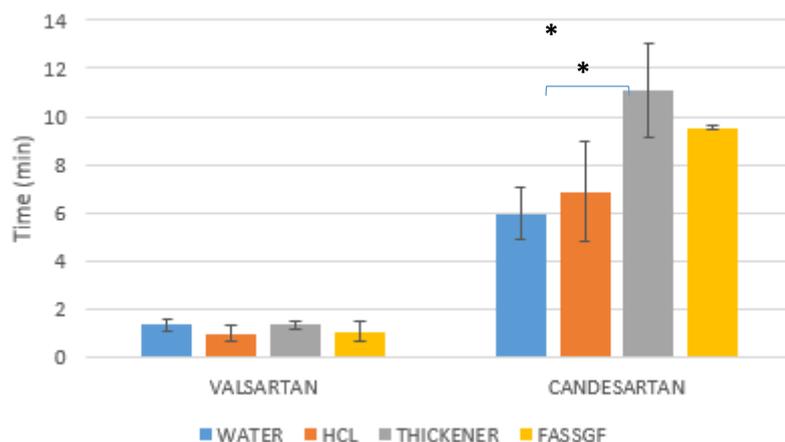
La tabla 6 y las gráficas 1 y 2 muestran los resultados de los ensayos de disgregación

Tiempo de disgregación				
FARMACO	H2O	HCL	ESPESANTE	FASSGF
AAS	5''	7''	9''	8''
Ramipril	8''	5''	7''	9''
Acenocumarol	1''	9''	13''	12''
Valsartán	1'33''	1'	1'33''	1'08''
Candesartán	5'98''	6'88''	11'08''	9'54''

Tabla 6. Valores de tiempos de disgregación.



Gráfica 1. Resultados de los ensayos de disgregación de AAS, Ramipril y Acenocumarol en diferentes medios representados gráficamente.



Gráfica 2. Resultados de los ensayos de disgregación de Valsartán y Candesartán en diferentes medios. (* Existen diferencias estadísticamente significativas)

Como se muestra en la gráfica 1, los medicamentos que contienen AAS, Ramipril y Acenocumarol tienen una disgregación inmediata en todos los medios ensayados, con lo cual no tendría ninguna repercusión la presencia o ausencia de espesante. Los resultados de disgregación de los antihipertensivos (Valsartan y Candesartan) mostraron tiempos de disgregación más elevados, sobre todo para Candesartán que en presencia de espesantes se alarga hasta 10 minutos, lo que puede generar cambios en las concentraciones plasmáticas alcanzadas según el momento del vaciado gástrico. Además los resultados muestran que existen diferencias significativas entre los valores obtenidos al realizar el ensayo en agua o medio ácido (HCl 0,01N) que si utilizamos espesantes, aunque estas diferencias no son significativas al compararlo con los valores obtenidos cuando se utiliza como medio FASSGF.

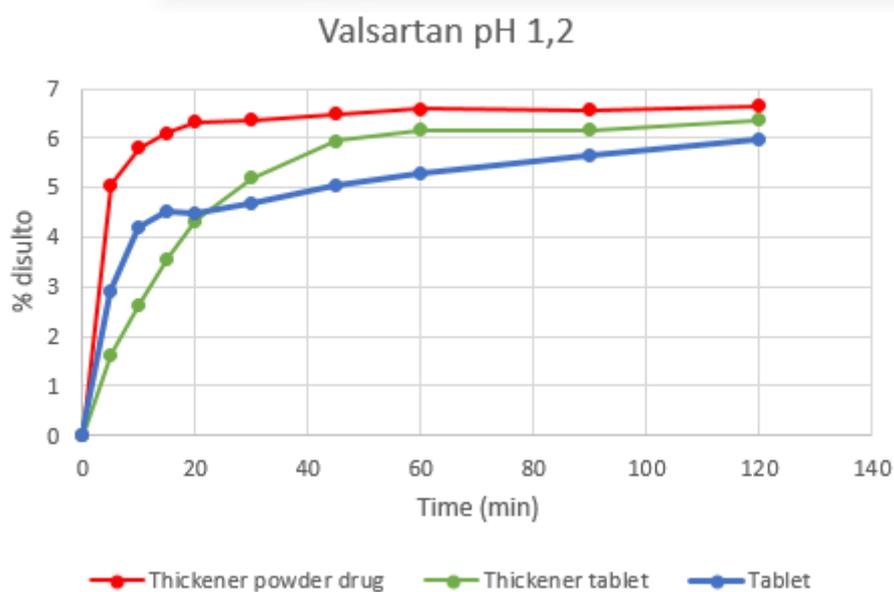
5.3 Ensayos de disolución:

Se seleccionaron los antihipertensivos para realizar los ensayos de disolución en el medio HCl 0,01N (pH=1,2) en presencia y ausencia de espesante. Los ensayos se diseñaron para obtener el % de fármaco disuelto tras la administración del comprimido entero o machacado para cubrir las necesidades de toda la población geriátrica.

La tabla 4 y la gráfica 2 muestran los resultados de los ensayos de disolución.

Tiempo (minutos)	Comprimido machacado y espesante	Comprimido y espesante	Comprimido
0	0	0	0
5	5,07	1,64	2,91
10	5,80	2,64	4,22
15	6,10	3,56	4,53
20	6,33	4,33	4,47
30	6,36	5,20	4,70
45	6,49	5,95	5,06
60	6,59	6,16	5,29
90	6,58	6,16	5,66
120	6,64	6,37	5,96

Tabla 7. Resultados de los ensayos de disolución de Valsartán a $\text{pH}=1,2$ en diferentes medios.



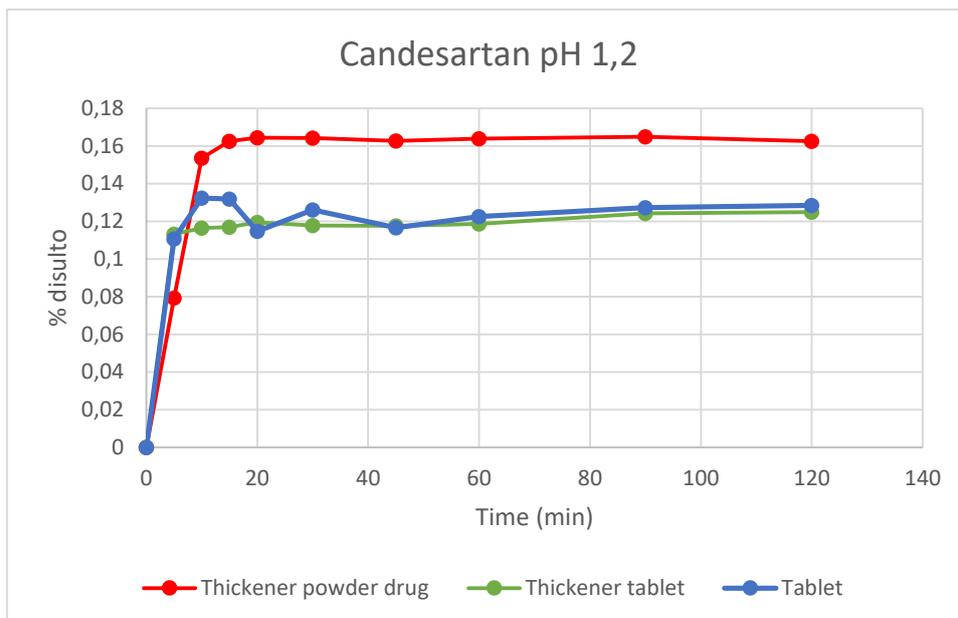
Gráfica 3. Perfiles de velocidad de disolución de Valsartán a $\text{pH}=1,2$ representados gráficamente.

Valsartán	Comprimido vs comprimido machacado con espesante	Comprimido vs comprimido con espesante
EMA	86	93
FDA	86	93
EMA recalculado	>50	38
FDA recalculado	30	42

Tabla 8. Valores de f2 calculados siguiendo las directrices de todas las agencias reguladoras internacionales.

La comparación de los perfiles de disolución obtenidos muestra que se obtienen valores de f2 mayores de 50 asumiendo que la referencia sería dar el comprimido sin machacar y sin espesante, es decir que los perfiles no serían diferentes. Teniendo en cuenta que el % disuelto es muy pequeño se podría hacer el cálculo asumiendo 100% el máximo porcentaje disuelto. En este caso no serían biosimilares los perfiles de disolución obtenidos tras la administración del comprimido con espesante comparado con los porcentajes disueltos tras la administración del comprimido solo.

Si se comparan los perfiles de disolución según los criterios de la FDA y teniendo en cuenta que se ha utilizado un volumen de medio reducido, de acuerdo con los criterios americanos a fin de ser lo más restrictivo posible se obtienen perfiles similares estadísticamente debido al bajo porcentaje disuelto, pero perfiles no similares en todos los casos si se corrige por el máximo porcentaje disuelto.



Gráfica 4. Perfiles de velocidad de disolución de Candesartán a ph=1,2 representados gráficamente.

Valsartán	Comprimido vs comprimido machacado con espesante	Comprimido vs comprimido con espesante
EMA	99	99
FDA	99	99
EMA recalculado	>50	64
FDA recalculado	31	64

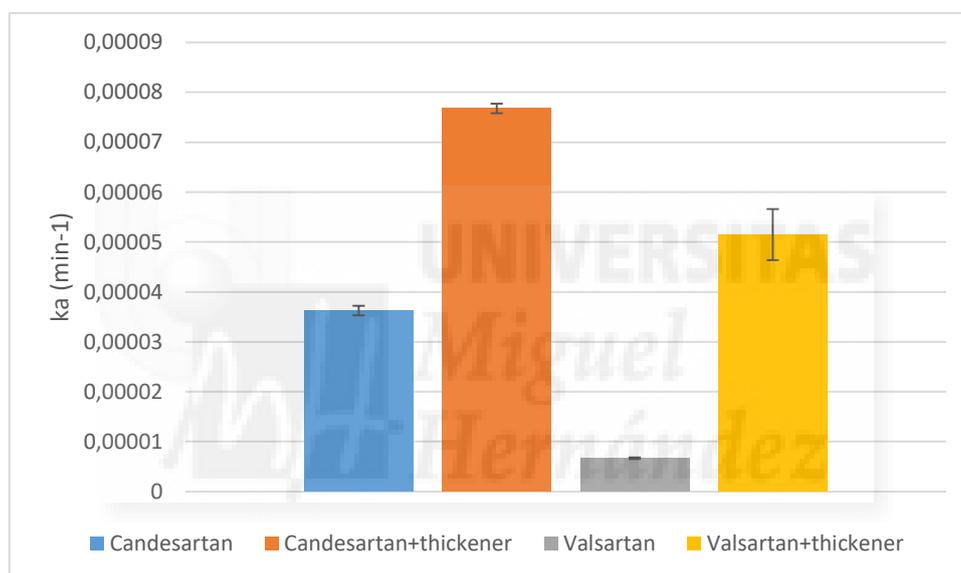
Tabla 9. Valores de f2 calculados siguiendo las directrices de todas las agencias reguladoras internacionales.

La comparación de los perfiles de disolución obtenidos muestra que se obtienen valores de f2 mayores de 50, es decir que los perfiles no serían diferentes. Como en el caso anterior, teniendo en cuenta que el % disuelto es muy pequeño se podría hacer el cálculo asumiendo 100% el máximo porcentaje disuelto. En este caso no serían similares los perfiles de disolución obtenidos tras la administración del comprimido machacado con espesante comparado con los porcentajes disueltos tras la administración del comprimido solo según los criterios de la FDA, que son criterios más restrictivos.

5.4 Ensayos de permeabilidad:

Además de comprobar si la velocidad de disolución cambiará por la presencia de espesante, se debe comprobar si dichos espesantes afectarán a la permeabilidad del principio activo en el lumen intestinal. Para ello se ha seleccionado el modelo de cálculo de permeabilidad in situ sin recirculación propuesta por Doluisio y colaboradores utilizando rata Wistar como la técnica cuyos resultados son los más extrapolables a humanos. Nuestro grupo de investigación dispone de una correlación, previamente publicada, entre la permeabilidad obtenida por esta técnica y la fracción oral absorbida en humanos.

La gráfica 5 muestra los resultados de los ensayos de permeabilidad.



Gráfica 5. Resultados de los ensayos de permeabilidad de Candersartán y Valsartán en intestino delgado de rata Wistar.

Tras realizar una prueba t-student se determinó que existen diferencias estadísticamente significativas entre los valores de constante de velocidad absorción obtenidos en presencia y ausencia de espesante para cada compuesto. Por lo tanto, se puede concluir que la presencia de espesante aumenta significativamente la permeabilidad del antihipertensivo y por lo tanto los niveles plasmáticos de estos compuestos serán mayores en pacientes con disfagia.

6. CONCLUSIONES:

1. Hemos identificado qué medicamentos son los que más se administran en el área hospitalaria para su uso en pacientes geriátricos.
2. Tras la realización de los estudios de disgregación de los comprimidos en condiciones estándar y en las condiciones de administración no se observan diferencias relevantes clínicamente del proceso en presencia de los agentes espesantes que se utilizan en pacientes con disfagia. El único compuesto que podría tener repercusión clínica es el Candesartán y las diferencias estadísticas se encuentran en los ensayos realizados en agua y medio ácido pero no en el fluido intestinal simulado.
3. Tras la obtención de los perfiles de disolución realizando ensayos convencionales y en las condiciones que simulan la administración a pacientes geriátricos con disfagia empleando espesantes hemos observado que el uso de espesantes produce un aumento en la velocidad de disolución.
4. Una vez realizados los ensayos de permeabilidad *in situ* en ratas en las distintas condiciones propuestas se concluye que el uso de espesantes aumenta de forma significativa la permeabilidad de los fármacos estudiados (Valsartán y Candesartán).

Conclusión general

El uso de espesantes modifica la disgregación, la velocidad de disolución y la permeabilidad de los fármacos estudiados. Estas modificaciones implican una modificación de concentraciones plasmáticas no previsto clínicamente, lo cual puede comprometer la salud de estos pacientes ancianos y frecuentemente polimedicados. Es por ello que la industria farmacéutica debe atender a los grupos de población con necesidades especiales comercializando medicamentos con la forma farmacéutica más adecuada que garanticen los niveles plasmáticos requeridos para la acción terapéutica.

BIBLIOGRAFIA:

1. El envejecimiento de la población [Internet]. Fgcsic.es. 2018 [cited 31 May 2018]. Available from: http://www.fgcsic.es/lychnos/es_es/articulos/envejecimiento_poblacion
2. López G, Rodríguez A, Cardenete J, Serrano D, García Peláez M, Martí Navarro M. Personas Mayores: características y particularidades de la población geriátrica. 2015 [citado 31 Mayo, 2018] 1-2 Disponible en: <https://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwj05IWK5OHaAhUnyKYKHS8KCO0QFjABeg-QIABA3&url=https%3A%2F%2Fwww.aulamayo.com%2Fgeriatria%2Fdownload%2F76%2F99%2F39.html&usg=AOvVawIIA-P151kOJJ9bjHLlq7T>
3. Martín A, Ortega O, Clavé P. Disfagia orofaríngea, un nuevo síndrome geriátrico. Revista Española de Geriatria y Gerontología. 2018;53(1):3-5.
4. Disfagia. Síntomas, causas y tratamiento de la dificultad para tragar. Esofagitis.org. 2018 [cited 31 May 2018]. Available from: http://esofagitis.org/difagia/#Disfagia_esofagica
5. Gay D, Gay D. Recomendaciones dietéticas para la disfagia | Atención a los mayores [Internet]. Atencionmayores.org. 2018 [cited 31 May 2018]. Available from: <http://atencionmayores.org/recomendaciones-dieteticas-personas-mayores-con-disfagia/>
6. Health & wellness - Kaiser Permanente [Internet]. Espanol.kaiserpermanente.org. 2018 [cited 31 May 2018]. Available from: <https://espanol.kaiserpermanente.org/static/health-encyclopedia/es-us/kb/tp12/054/tp12054.shtml>
7. Mulroney S, Myers A. Netter Fundamentos de Fisiología. 2011. Barcelona: Elsevier Masson 2010. p. 243-246.
8. Absorción [Internet]. Cienciasfera.com. 2018 [cited 31 May 2018]. Available from: http://www.cienciasfera.com/materiales/biologiageologia/biologiageologia/tema21/23_absorcin.html

9. Mayerson, M., Principles of drug absorption, in Modern Pharmaceutics, C.R. GS Banker, eds, Editor 1995, Marcel Dekker: Nueva York. p. 21-74.
10. MJ, J., Drug transport across gastrointestinal epithelia, in Physiology of the gastrointestinal tract 1987, Raven Press: New York. p. 1597-1621.
11. Bradshaw, D.M.and R.J. Arceci, Clinical relevance of transmembrane drug efflux as a mechanism of multidrug resistance. *J Clin Oncol*, 1998. 16(11): p. 3674-90.
12. Krishan, A., C.M. Fitz, and I. Andritsch, Drug retention, efflux, and resistance in tumor cells. *Cytometry*, 1997. 29(4): p. 279-85.
13. Freeman-Cook K, Hoffman R, Johnson T. Lipophilic efficiency: the most important efficiency metric in medicinal chemistry. *Future Medicinal Chemistry*. 2013;5(2):113-115.
14. Rabasco Alvarez A. [Internet]. *Innovacion.gob.sv*. 2018 [cited 31 May 2018]. Available from: <http://www.innovacion.gob.sv/inventa/attachments/article/3354/Biofarm-Farmacoc.pdf>
15. Banerjee A, Qi J, Gogoi R, Wong J, Mitragotri S. Role of nanoparticle size, shape and surface chemistry in oral drug delivery. *Journal of Controlled Release*. 2016;238:176-185.
16. Sigfridsson K, Lundqvist A, Strimfors M. Particle size reduction for improvement of oral absorption of the poorly soluble drug UG558 in rats during early development. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2009;35(12):1479-1486.
17. Portal.uah.es [Internet]. Portal.uah.es. 2018 [cited 31 May 2018]. Available from: https://portal.uah.es/portal/page/portal/universidad_mayores/descarga_material_docente/material_ciencias_naturales_guadalajara/documentos/Interacciones_entre_alimentos_medicamentos.pdf
18. Kato, R., et al., Effect of syrup on the absorption of drugs from gastrointestinal tract. *Jpn J Pharmacol*, 1969. 19(3): p. 331-42.
19. Yuen, K.H., The transit of dosage forms through the small intestine. *Int J Pharm*, 2010. 395(1-2): p. 9-16.

20. Basit, A.W., et al., The effect of polyethylene glycol 400 on gastrointestinal transit: implications for the formulation of poorly---water soluble drugs. *Pharm Res*, 2001. 18 (8): p. 1146-50.
21. Li, Y.H., et al., [Effects of absorption enhancers on Intestinal absorption of lumbrokinase]. *Yao Xue Xue Bao*, 2006. 41 (10): p. 939- 44.
22. Peppas, N.A. and N.J. Kavimandan, Nanoscale analysis of protein and peptide absorption: insulin absorption using complexation and pH-sensitive hydrogels as delivery vehicles. *Eur J Pharm Sci*, 2006. 29 (3-4): p. 183-97.
23. Garin N et al. Viscosity (2012) changes in thickened water due to the addition of highly prescribed drugs in geriatrics. *Nutr Hosp*. 2012 Jul-Aug;27(4):1298-303
doi:10.3305/nh.2012.27.4.5838.
24. Espesante - EcuRed [Internet]. Ecured.cu. 2018 [cited 1 June 2018]. Available from: <https://www.ecured.cu/Espesante>
25. Disfagia [Internet]. Hospitalpabloto bonuribe.com.co. 2018 [cited 31 May 2018]. Available from: <https://hospitalpabloto bonuribe.com.co/grupos-estructurados-de-educaci%C3%B3n/101-educaci%C3%B3n-a-pacientes/grupos-estructurados-de-educaci%C3%B3n/426-disfagia.html>
26. Acido Acetilsalicilico [Internet]. My-personaltrainer.it. 2018 [cited 31 May 2018]. Available from: <http://www.my-personaltrainer.it/salute-benessere/acido-acetilsalicilico.html>
27. Ramipril, chemical structure, molecular formula, Reference Standards [Internet]. Newdruginfo.com. 2018 [cited 1 June 2018]. Available from: http://www.newdruginfo.com/pharmacopeia/usp28/v28230/usp28nf23s0_m73030.htm
28. Acenocumarol | ZF Polpharma SA | CPhI Online [Internet]. Cphi-online.com. 2018 [cited 31 May 2018]. Available from: <https://www.cphi-online.com/acenocumarol-prod786052.html>
29. [Internet]. 2018 [cited 31 May 2018]. Available from: https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structure-of-valsartan_fig1_236115059

30. Atacand Plus: Indications, Dosage, Precautions, Adverse Effects [Internet]. Imedez.com. 2018 [cited 31 May 2018]. Available from: <http://www.imedez.com/drugs/atacand-plus/Product-Information.html>
31. [Internet]. Servicios.infoleg.gob.ar. 2018 [cited 31 May 2018]. Available from: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/85000-89999/86181/dto202-2003-38.htm>
32. [Internet]. Anmat.gov.ar. 2018 [cited 1 June 2018]. Available from: http://www.anmat.gov.ar/fna/ensayo_disolucion.pdf
33. Doluisio JT, Billups HF, Dittert LW, Sugita ET, Swintosky JV. Drug absorption. I: An in situ rat gut technique yielding realistic absorption rates. *J Pharm Sci* 1969, 1196-2000
34. Varma VSM, Panchagnula R. Prediction of in vivo intestinal absorption enhancement on P-Glycoprotein inhibition, from rat in situ permeability. *J Pharm Sci* 2005, 1694-1704
35. Kim JS, Mitchell S, Kijek P, Tsume Y, Hilfinger J, Amidon GL. The suitability of an in situ perfusion model for permeability determinations: utility for BCS Class I biowaiver requests. *Mol Pharm* 2006; 3 (6): 686-694.
36. Dean M, Rzhetsky A, Allikmets R. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. *Genome Res* 2001; 11: 1156-66.
37. Martin-Villodre A, Pla-Delfina JM, Moreno J et al. Studies on the reliability of a bihyperbolic functional absorption model. I. Ring-substituted anilines. *J Pharmacokinet Biopharm* 1986; 14: 615-633.