

====■ Presentación



Al comienzo del libro *Biofarmacia y Farmacocinética* (Doménech Berrozpe et al., 1997), utilizado por nuestros alumnos para el estudio de dichas disciplinas, se puede leer que “un medicamento tecnológicamente perfecto no garantiza el aprovechamiento del fármaco que contiene por parte del organismo al que se administra”. Si se intenta reformular esta frase en función de las disciplinas involucradas, se podría decir que la tecnología farmacéutica no alcanza por sí sola para garantizar los resultados que la farmacología clínica (terapéutica) se propone. Son necesarios más eslabones en la cadena entre el principio activo y el efecto terapéutico: la biofarmacia y la farmacocinética.

La farmacocinética, décadas mayor que la biofarmacia, se encarga del estudio y caracterización de la evolución temporal de los fármacos y de sus metabolitos en el organismo, es decir, de los procesos físico-químicos que sufre el fármaco por acción del entorno biológico, mediante el análisis cinético de las curvas concentración/tiempo obtenidas a partir de muestras de fluidos biológicos. Secuencialmente, estos procesos se dividen en: absorción, distribución, metabolización y excreción. Se trata de una disciplina fundamentalmente teórica, ya que a excepción del proceso de absorción, los demás objetos de su estudio (que se pueden englobar como procesos de disposición del principio activo) dependen exclusivamente de cada fármaco, y por tanto son susceptibles de análisis pero no de cambios. Ya que si bien los resultados de dicho análisis son capaces de generar ideas para la optimización de la farmacocinética de un principio activo, esto siempre se logrará mediante algún tipo de modificación química del mismo.

Surge entonces la biofarmacia, a partir de la comprensión de que las diferencias obtenidas entre distintas preparaciones con igual cantidad de un mismo fármaco se debían principalmente a los procesos liberación y/o absorción, como la ciencia para estudiar dichos procesos y, ahora sí, encontrar el modo de optimizar los sistemas fármaco-forma farmacéutica-sustrato biológico. Y es precisamente allí donde se enmarca el presente trabajo de tesis.

Los objetivos, descriptos en el Capítulo 1, se pueden resumir en uno solo: estudiar los distintos aspectos involucrados durante los intercambios de medicamentos, a fin de poder garantizar algún día dicha intercambiabilidad desde una base ética y científica. Guiados por este objetivo, nos propusimos trabajar con pacientes medicados con fármacos de estrecho margen terapéutico, realizándoles monitoreos una vez alcanzado el estado estacionario con diferentes productos (marcas comerciales) del mismo fármaco, a fin de poder evaluar comparativamente su desempeño (esta metodología de trabajo se detalla en el Capítulo 4). Sin embargo, al comenzar a trabajar con pacientes medicados con la droga antiepiléptica Carbamazepina (CBZ), surgieron dos inconvenientes.

En primer lugar, para que los resultados del estudio en pacientes fueran válidos debía cumplirse como prerrequisito que los medicamentos ensayados, disponibles para su adquisición en el mercado farmacéutico argentino, fueran bioequivalentes, tal como lo asegura la autoridad sanitaria argentina. No obstante, y sin ahondar en detalles de los posibles motivos, se puso de manifiesto que tal vez dichos medicamentos no fueran realmente bioequivalentes. En segundo lugar apareció una complicación práctica: trabajar con pacientes (enrolarlos en el estudio, que asistan a los monitoreos, que respeten el esquema pautado para la administración de los medicamentos) era una tarea que evolucionaba con tiempos propios, independientemente de la voluntad de quienes realizaban las distintas etapas del estudio y, lo más importante, incompatibles con un trabajo de tesis.

Por todo lo anterior, dicho ensayo se suspendió cuando recién se había completado una primera etapa con un reducido número de pacientes (los resultados obtenidos se presentan al comienzo del Capítulo 4) y se decidió analizar las especialidades medicinales en voluntarios sanos, realizando un clásico estudio de biodisponibilidad relativa (BDR), pero utilizando a la saliva como fluido biológico monitoreado, en vez de sangre venosa, como suele hacerse. Los resultados obtenidos, además de mostrar que efectivamente los productos no eran bioequivalentes, también permitieron extraer otras interesantes conclusiones, detalladas en los Capítulos 4 y 6.

Cuando llegó el turno de la segunda droga propuesta inicialmente y también antiepiléptica Fenitoína (PHT) la decisión fue la misma: trabajar en voluntarios sanos y no en pacientes. Mientras tanto, los demás estudios planteados en el plan original (desarrollo y validación de técnicas analíticas, ensayos de valoración y uniformidad de unidades de dosificación, comparación de perfiles de disolución, simulaciones computarizadas de estudios de bioequivalencia) fueron llevados a cabo sin inconvenientes, tanto para las dos drogas mencionadas como para una tercera, Oxcarbazepina (Ox-CBZ). En este caso en particular se realizaron solamente los estudios *in vitro*, ya que al tratarse de una droga altamente permeable y poco soluble estos permitieron efectuar interesantes predicciones acerca de su comportamiento *in vivo* (al igual que en el caso de CBZ y PHT, los productos de OxCBZ presentes en el mercado fueron declarado BE por ANMAT).

En resumen, trabajando siempre con conceptos y metodologías pertenecientes al área de la biofarmacia, se llegaron a establecer conclusiones aplicables a la terapéutica con medicamentos. Como cada uno de esos conceptos (BD/BE, ensayos de disolución *in vitro*, sistema de clasificación biofarmacéutica -BCS- y bioexenciones, terapéutica de pacientes, fluidos biológicos, etc.) son muy amplios y podrían involucrar un trabajo de tesis en sí mismos, se ha intentado trabajar siempre con una profundidad de análisis adecuada y a la altura del tipo de trabajo y conclusiones que se quisieron presentar, pero recordando siempre que estos conceptos/metodologías fueron las herramientas empleadas para lograr los objetivos propuestos, y no los objetivos en sí mismos.

De este modo fue como se construyó el trabajo que se presenta a continuación, y que de esa manera quedó estructurado con dos ejes principales:

- la intercambiabilidad de medicamentos;
- el uso de saliva como fluido biológico de análisis en estudios de BDR.