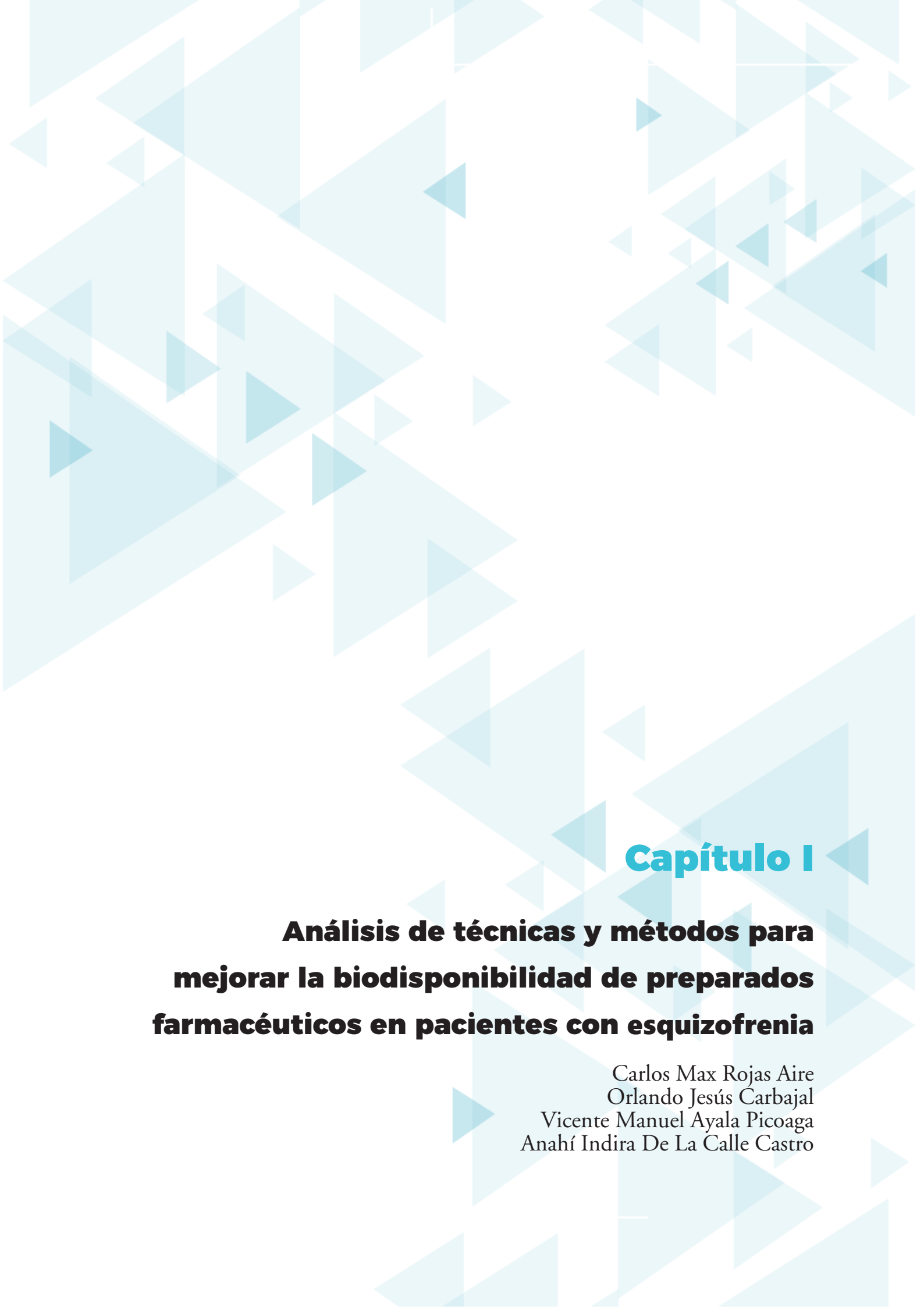




Capítulo I

Análisis de técnicas y métodos para mejorar la biodisponibilidad de preparados farmacéuticos en pacientes con esquizofrenia

Carlos Max Rojas Aire
Orlando Jesús Carbajal
Vicente Manuel Ayala Picoaga
Anahí Indira De La Calle Castro

Resumen

Introducción: Los pacientes Esquizofrénicos muy a menudo tienen otras comorbilidades como la gastritis debido al alto consumo de medicamentos, disminuyendo la biodisponibilidad de medicamentos, ante este problema existen diferentes métodos para mejorar la biodisponibilidad. Objetivos: Identificar los diferentes métodos para mejorar la biodisponibilidad de preparados farmacéuticos en pacientes esquizofrénicos. Metodología: Se realizó una revisión bibliográfica, se usó los motores de búsqueda: PubMed, Lilacs y Scielo. Conclusión: Existen diferentes métodos para mejorar la biodisponibilidad de preparados farmacéuticos, se puede identificar que en la mayoría de los métodos se busca mejorar la biodisponibilidad en preparados farmacéuticos consumidos por vía oral.

Palabras clave: Biodisponibilidad, preparados farmacéuticos, esquizofrenia.

Abstract

Introduction: This Schizophrenic patients very often have other comorbidities such as gastritis due to high medication consumption, decreasing the bioavailability of medications. Given this problem, there are different methods to improve bioavailability. Objectives: Identify the different methods to improve the bioavailability of pharmaceutical preparations in schizophrenic patients. Methodology: A bibliographic review was carried out, the search engines were used: PubMed, Lilacs and Scielo. Conclusion: There are different methods to improve the bioavailability of pharmaceutical preparations, it can be identified that most of the methods seek to improve the bioavailability of pharmaceutical preparations consumed orally.

Key words: Bioavailability, pharmaceutical preparations, schizophrenia

Introducción

La baja solubilidad y la estabilidad de ciertos fármacos pueden limitar su biodisponibilidad y, por lo tanto, su efectividad terapéutica. La biodisponibilidad se refiere a la cantidad y velocidad a la que un fármaco llega a su sitio de acción después de su administración. La baja solubilidad del fármaco puede hacer que una cantidad insuficiente de la sustancia se disuelva en el tracto gastrointestinal, lo que disminuye su absorción y, por lo tanto, su biodisponibilidad. Además, la falta de estabilidad puede resultar en la degradación del fármaco antes de que se absorba en el cuerpo, lo que también disminuye su biodisponibilidad. Para abordar estas limitaciones, se han utilizado diversas estrategias, como la encapsulación de fármacos en ciclodextrinas para mejorar su solubilidad y estabilidad y, por lo tanto, su biodisponibilidad (Sakellaropoulou et al, 2022 y Schaffazick et al, 2006).

El consumo múltiple de medicamentos en pacientes esquizofrénicos puede aumentar el riesgo de interacciones medicamentosas, efectos secundarios, complicaciones de salud a largo plazo y carga financiera para los pacientes. Es importante que los médicos evalúen cuidadosamente la necesidad de medicamentos concomitantes y trabajen para minimizar el consumo de múltiples medicamentos siempre que sea posible (Aguilar, 2011).

La biodisponibilidad de los fármacos en pacientes con esquizofrenia puede verse afectada por diversas razones. Por ejemplo, los pacientes con esquizofrenia a menudo tienen trastornos gastrointestinales que pueden afectar la absorción de los medicamentos. Además, algunos medicamentos utilizados para tratar la esquizofrenia pueden tener una baja solubilidad en agua o una baja permeabilidad intestinal, lo que puede afectar su absorción (Parrott et al, 2014).

Es por ello por lo que en la presenta investigación se propone identificar los diferentes métodos para mejorar la biodisponibilidad de medicamentos en pacientes esquizofrénicos.

Metodología

En la presente investigación se planteó realizar una revisión bibliográfica, por lo cual se definió los parámetros de búsqueda con la metodología PICO, teniendo como población los pacientes con esquizofrenia, se definió como intervención el análisis de biodisponibilidad de este mismo, teniendo como comparación medicamentos existentes y finalmente con *Outcomes* (resultados esperados) artículos relacionados con la prueba de biodisponibilidad en medicamentos para la esquizofrenia. Para la búsqueda de información se usaron los motores de búsqueda: Scielo, PubMed y Lilacs, se usó los idiomas español e inglés, usando el *Medical Subject Headings (MeSH)* como referencia para los términos en inglés y los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) para los términos en español. Se plantearon las siguientes combinaciones es con el operador booleano “AND”, (biodisponibilidad) AND (preparados farmacéuticos) AND (esquizofrenia) y (*Biological Availability*) AND (*pharmaceutical preparations*) AND (*Schizophrenia*). Los criterios de exclusión es que tenga más de 10 años de antigüedad y que no sea de libre acceso (Martínez et al, 2016).

Resultados

Se encontraron un total de 57 artículos distribuidos de la siguiente manera: Scielo (n=0), PubMed (n=55) y Lilacs (n=2), aplicando los criterios de exclusión dan un total de 11 artículos distribuidos de la siguiente manera: PubMed(n=9) y Lilacs (n=2), se revisó por completo estos artículos, incluyendo en la revisión un total de 6, distribuido de la siguiente manera: PubMed(n=5) y Lilacs (n=1).

En el artículo “*Relative bioavailability and safety of aripiprazole lauroxil, a novel once-monthly, long-acting injectable atypical antipsychotic, following deltoid and gluteal administration in adult subjects with schizophrenia*” se evaluó la seguridad y la eficacia de aripiprazol lauroxil, un antipsicótico atípico de acción prolongada administrado mediante inyección mensual, en pacientes adultos con esquizofrenia. El estudio se centró en comparar la biodisponibilidad relativa de aripiprazol lauroxil después de

la administración en el músculo deltoides y glúteos. Los resultados mostraron que la biodisponibilidad de la inyección fue similar en ambos músculos, lo que sugiere que la administración en cualquiera de los dos músculos puede ser adecuada. Además, no se observaron efectos adversos graves en los pacientes que recibieron el tratamiento, lo que indica que el medicamento es seguro y bien tolerado. En general, los resultados sugieren que aripiprazol lauroxil puede ser una opción de tratamiento eficaz y segura para pacientes con esquizofrenia que requieren una terapia de mantenimiento a largo plazo (Turncliff et al, 2014).

Se encontró en otro artículo llamado “*Long-term sustained release Poly(lactic-co-glycolic acid) microspheres of asenapine maleate with improved bioavailability for chronic neuropsychiatric diseases*” el cual trata sobre el desarrollo de microesferas de liberación sostenida de poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) de maleato de asenapina para el tratamiento de enfermedades neuropsiquiátricas crónicas. La asenapina es un medicamento antipsicótico utilizado para tratar trastornos como la esquizofrenia y el trastorno bipolar. El estudio se centró en mejorar la biodisponibilidad de la asenapina al administrarla en forma de microesferas de PLGA. Los resultados del estudio indicaron que la encapsulación de asenapina en microesferas de PLGA resultó en una liberación sostenida y prolongada del fármaco, lo que mejoró significativamente su biodisponibilidad y permitió una reducción de la dosis (Zhai et al, 2020).

El artículo “*The Steady-State Comparative Bioavailability of Intramuscular Risperidone ISM and Oral Risperidone: An Open-Label, One-Sequence Study*” compara la biodisponibilidad de la risperidona intramuscular (IM) con la risperidona oral en sujetos sanos. La risperidona es un medicamento antipsicótico utilizado en el tratamiento de trastornos psiquiátricos, como la esquizofrenia y el trastorno bipolar. El estudio se centró en determinar la biodisponibilidad relativa de la risperidona IM en comparación con la risperidona oral en estado estacionario (cuando la concentración del medicamento en sangre es constante). Los resultados del estudio indicaron que la biodisponibilidad de la risperidona ISM fue significativamente mayor que la de la risperidona oral en estado estacionario, lo que sugiere que la risperidona IM puede ser una opción de tratamiento efectiva para pacientes que no pueden tomar medicamentos por vía oral (Walling et al, 2021).

El artículo “*Pharmacodynamics, pharmacokinetics, safety, and tolerability of encenicline, a selective α 7 nicotinic receptor partial agonist, in single ascending-dose and bioavailability*

studies” describe un estudio sobre la enceniclina, un agonista parcial selectivo del receptor nicotínico 7, utilizado en el tratamiento de trastornos cognitivos. El estudio se centró en evaluar la farmacodinámica, farmacocinética, seguridad y tolerabilidad de la enceniclina en sujetos sanos. Los resultados del estudio indicaron que la enceniclina fue bien tolerada y segura en dosis ascendentes únicas, y se observó una relación dosis-respuesta con mejoras en la función cognitiva en las dosis más altas. Además, la enceniclina mostró una biodisponibilidad del 61,5% después de la administración oral, lo que sugiere una buena absorción (Barbier et al, 2015).

El artículo “*Preclinical disposition of MGS0274 besylate, a prodrug of a potent group II metabotropic glutamate receptor agonist MGS0008 for the treatment of schizophrenia*” realizó un estudio preclínico de la disposición de MGS0274 besilato, un profármaco de MGS0008, un agonista potente del receptor metabotrópico glutamato grupo II, utilizado en el tratamiento de la esquizofrenia. El estudio se centró en evaluar la farmacocinética de MGS0274 besilato en ratas y monos, y se observó que la droga se metabolizó rápidamente en su forma activa, MGS0008, en ambos modelos animales. Además, la biodisponibilidad oral de MGS0274 besilato fue mayor en ratas que en monos (Kinoshita et al, 2019).

El artículo “*Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Oral BI 425809, a Glycine Transporter 1 Inhibitor, in Healthy Male Volunteers: A Partially Randomised, Single-Blind, Placebo-Controlled, First-in-Human Study*” realiza un estudio de fase I en humanos para evaluar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de BI 425809, un inhibidor del transportador de glicina 1, en voluntarios masculinos sanos. El estudio se realizó en un diseño parcialmente aleatorizado, a ciegas, controlado con placebo, en el que se administraron dosis únicas ascendentes de BI 425809 oralmente a 48 participantes en grupos de seis. Los resultados mostraron que BI 425809 fue bien tolerado en todas las dosis y no se observaron efectos adversos graves en ninguno de los participantes. Los efectos secundarios más comunes fueron leves y transitorios, como dolor de cabeza y mareos. La farmacocinética de BI 425809 fue lineal y predecible en el rango de dosis estudiado, y se observó una biodisponibilidad del 38% después de la administración oral. La vida media de eliminación del fármaco fue de alrededor de 8 horas (Moschetti, 2018).

Discusión

En los artículos incluidos en la revisión bibliográfica se puede evidenciar que siempre se busca mejorar la biodisponibilidad de los medicamentos, en algunos se prueba para poder identificar la dosis correcta para obtener los mejores beneficios del compuestos y evitar los efectos secundarios por la dosis demás, si bien es cierto no todos los fármacos pueden ser ingeridos de manera oral como los anticuerpos monoclonales, péptidos y las moléculas pequeñas, es por ello que en el artículo “*Oral delivery of systemic monoclonal antibodies, peptides and small molecules using gastric auto-injectors*” propone una nueva tecnología de administración de fármacos llamada "autoinyector gástrico", que permite la entrega oral de anticuerpos monoclonales, péptidos y moléculas pequeñas de forma más efectiva que los métodos de administración convencionales. La tecnología se basa en la activación de una bomba de propulsión controlada por un mecanismo de liberación de calor y acidez en el estómago, así mejorando la biodisponibilidades de aquellos fármacos difícil de administrar de manera oral (Abramson et al, 2022).

Al igual que este método mencionado existen otros para mejorar la biodisponibilidad oral de los fármacos, el artículo “*Nanovesicles-Mediated Drug Delivery for Oral Bioavailability Enhancement*” propone el método del uso de nanovesículas para mejorar la biodisponibilidad. Las nanovesículas son estructuras esféricas pequeñas con un tamaño en la escala de los nanómetros, que pueden encapsular una variedad de fármacos y mejorar su entrega al sitio de acción. El artículo discute los diferentes tipos de nanovesículas, incluyendo liposomas, micelas y nanopartículas poliméricas, y examina su eficacia para mejorar la biodisponibilidad oral de fármacos. Se discuten las ventajas de las nanovesículas, como su capacidad para proteger los fármacos de la degradación y su capacidad para aumentar la solubilidad y la permeabilidad de los fármacos (Ren et al, 2022).

El artículo “*Self-emulsifying drug delivery systems: a novel approach to deliver drugs*” describe los sistemas de entrega de fármacos autoemulsificantes, que son una forma innovadora de entregar fármacos. Los SEDDS son formulaciones líquidas que contienen fármacos disueltos en aceites y emulsionados en presencia de tensioactivos y cosolventes. El artículo revisa los diferentes componentes de los SEDDS y cómo

interactúan para mejorar la biodisponibilidad de los fármacos. Los SEDDS pueden mejorar la solubilidad de los fármacos, aumentar la absorción intestinal y reducir la variabilidad en la absorción de los fármacos (Salawi et al, 2022).

En el artículo “*Complexation of phytochemicals with cyclodextrins and their derivatives-an update*” se evidencia el uso de la técnica de complejación de fitoquímicos con ciclodextrinas y sus derivados. Las ciclodextrinas son compuestos cíclicos formados por una serie de unidades de glucosa que tienen la capacidad de formar inclusiones con compuestos hidrófobos, como los fitoquímicos. La complejación de fitoquímicos con ciclodextrinas y sus derivados tiene varios beneficios, incluyendo una mayor solubilidad y estabilidad del fitoquímico, así como una mayor biodisponibilidad y eficacia terapéutica. El artículo revisa los últimos avances en la técnica de complejación de fitoquímicos con ciclodextrinas y sus derivados. Se discuten diversos aspectos de la complejación, incluyendo la selección de ciclodextrinas adecuadas para el fitoquímico, los métodos de preparación de las inclusiones y las técnicas de caracterización utilizadas para evaluar la estabilidad y la eficacia de los complejos (Suvarna et al, 2022).

Se puede evidenciar en los estudios que existen diferentes técnicas para poder mejorar la biodisponibilidad de los medicamentos, abriendo un abanico de oportunidades en respecto al uso de fármacos difíciles de administrar de manera oral.

Conclusiones

En conclusión, la revisión bibliográfica demuestra que la mejora de la biodisponibilidad de los medicamentos es una preocupación constante en la industria farmacéutica. Se han propuesto diferentes técnicas para mejorar la entrega oral de fármacos, incluyendo el uso de tecnologías innovadoras como el autoinyector gástrico, las nanovesículas, los sistemas de entrega de fármacos autoemulsificantes y la complejación de fitoquímicos con ciclodextrinas y sus derivados. Estas técnicas tienen como objetivo mejorar la solubilidad, la estabilidad y la eficacia de los fármacos, especialmente aquellos difíciles de administrar de manera oral. Esto abre nuevas oportunidades para el desarrollo de fármacos con mejor biodisponibilidad y, por lo tanto, mejores beneficios terapéuticos para los pacientes.

Referencias

- Abramson, A., Frederiksen, M., Vegge, A., Jensen, B., Poulsen, M., Mouridsen, B., et al. (2022). Oral delivery of systemic monoclonal antibodies, peptides and small molecules using gastric auto-injectors. *Nat Biotechnol.*, 40(1),103-9. <https://www.nature.com/articles/s41587-021-01024-0>
- Aguilar, M., Caraballo, I., & Herrera, J. (2011). Estudio de la utilización de medicación concomitante al tratamiento antipsicótico en una fundación pública para pacientes esquizofrénicos en Sevilla. *Revista de la O.F.I.L.*, 21 (4), 163-170. <https://idus.us.es/handle/11441/108778>
- Barbier, A., Hilhorst, M., Van Vliet, A., Snyder, P., Palfreyman, M., Gawryl, M., Dgetluck, N., Massaro, M., Tiessen, R., Timmerman, W., & Hilt, D. (2015). Pharmacodynamics, pharmacokinetics, safety, and tolerability of encenicline, a selective $\alpha 7$ nicotinic receptor partial agonist, in single ascending-dose and bioavailability studies. *Clin Ther.*, 37(2), 311-24. 10.1016/j.clinthera.2014.09.013
- Kinoshita, K., Ochi, M., Iwata, K., Fukasawa, M., & Yamaguchi, J. (2019). Preclinical disposition of MGS0274 besylate, a prodrug of a potent group II metabotropic glutamate receptor agonist MGS0008 for the treatment of schizophrenia. *Pharmacol Res Perspect.* 7(5), e00520. 10.1002/prp2.520
- Martínez, J., Ortega, V., & Muñoz, F. (2016). El diseño de preguntas clínicas en la práctica basada en la evidencia: modelos de formulación. *Enferm Glob.*, 15(43), 431-8. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1695-61412016000300016
- Moschetti, V., Desch, M., Goetz, S., Liesenfeld, K., Rosenbrock, H., Kammerer, K., Wunderlich, G., & Wind, S. (2018). Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Oral BI 425809, a Glycine Transporter 1 Inhibitor, in Healthy Male Volunteers: A Partially Randomised, Single-Blind, Placebo-Controlled, First-in-Human Study. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.*, 43(2), 239-49. 10.1007/

s13318-017-0440-z

- Parrott, N., Hainzl, D., Scheubel, E., Krimmer, S., Boetsch, C., Guerini, E., & Martin-Facklam, M. (2014). Physiologically based absorption modelling to predict the impact of drug properties on pharmacokinetics of bitopertin. *The AAPS J.*, 16(5), 1077-84. <https://link.springer.com/article/10.1208/s12248-014-9639-y>
- Ren, Y., Nie, L., Zhu, S., & Zhang, X. (2022). Nanovesicles-Mediated Drug Delivery for Oral Bioavailability Enhancement. *Int J Nanomedicine.*, 17, 4861-77. 10.2147/IJN.S382192
- Sakellaropoulou, A., Siamidi, A., & Vlachou, M. (2022). Melatonin/Cyclodextrin Inclusion Complexes: A Review. *Mol Basel Switz*, 27(2), 445. 10.3390/molecules27020445
- Salawi, A. (2022). Self-emulsifying drug delivery systems: a novel approach to deliver drugs. *Drug Deliv.*, 29(1), 1811-23. 10.1080/10717544.2022.2083724
- Schaffazick, S., Pohlmann, A., Mezzalira, G., Guterres, S. (2006). Development of nanocapsule suspensions and nanocapsule spray-dried powders containing melatonin. *J Braz Chem Soc.*, 17(3), 562-9. <https://doi.org/10.1590/S0103-50532006000300020>
- Suvarna, V., Bore, B., Bhawar, C., & Mallya, R. (2022). Complexation of phytochemicals with cyclodextrins and their derivatives- an update. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother.*, (149), 112862. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112862>
- Turncliff, R., Hard, M., Du, Y., Risinger, R., & Ehrich, E. (2014). Relative bioavailability and safety of aripiprazole lauroxil, a novel once-monthly, long-acting injectable atypical antipsychotic, following deltoid and gluteal administration in adult subjects with schizophrenia. *Schizophr Res.*, 159(2-3), 404-10. 10.1016/j.schres.2014.09.021
- Walling, D., Hassman, H., Anta, L., Ochoa, L., Ayani, I., Martínez, J., & Gutierrez, I. (2021). The Steady-State Comparative Bioavailability of Intramuscular Risperidone ISM and Oral Risperidone: An Open-Label, One-Sequence

Study. *Drug Des Devel Ther. Drug Des Devel Ther.*, 15(15), 4371-82. 10.2147/DDDT.S332026.

Zhai, J., Wang, Y., Zhou, X., Ma, Y., & Guan, S. (2020). Long-term sustained release Poly(lactic-co-glycolic acid) microspheres of asenapine maleate with improved bioavailability for chronic neuropsychiatric diseases. *Drug Deliv.*, 27(1), 1283-91. 10.1080/10717544.2020.1815896