

Lección Inaugural Curso 2020-2021: La píldora dorada para la Covid-19.

Agradezco a la Universidad Miguel Hernández la invitación a impartir esta lección inaugural y la confianza del Sr. Decano de la Facultad Farmacia el Profesor Dr. Jorge Manzanares que delegó en mi este honor académico. En este año, tan diferente de los anteriores en muchos sentidos, quisiera también impartir una lección inaugural diferente, dirigida, además de a la comunidad académica, a todos ustedes como posibles pacientes.

La enfermedad es tan antigua como la humanidad y los pueblos prehistóricos no escaparon en absoluto a ella. El hombre ha intentado, en todas las épocas, aplicar remedios para curar o paliar las enfermedades. Sin embargo, los criterios en los que se ha basado para buscar la curación han dependido, básicamente, de las causas a las que se atribuía, en cada momento, la aparición de aquéllas. En las culturas pre técnicas, la enfermedad se atribuía generalmente al resultado de la invasión del cuerpo por espíritus malignos, al abandono de los espíritus benéficos o a un castigo divino por una falta cometida. En estos casos, la terapéutica se basaba en exorcismos, conjuros, encantamientos o, también muchas veces en la purificación del cuerpo y de la mente. Con el desarrollo del conocimiento humano ha evolucionado el concepto de enfermedad y, paralelamente, los criterios que se aplican para recuperar la homeostasis.

Desde nuestra perspectiva, puede resultar curiosa la idea de la enfermedad que tenían los pueblos antiguos y las prácticas de curación que utilizaban. No debe extrañarnos, sin embargo, puesto que descubrir el origen de una enfermedad es complejo, y actualmente de algunas de ellas aún desconocemos su etiología y el tratamiento que se aplica es sintomático.

Por lo tanto, el estudio de lo que nosotros denominamos farmacia no puede desligarse de la evolución y del desarrollo histórico del ser humano. En un principio, las personas que trataban las enfermedades eran magos, brujos, sacerdotes. Con el correr del tiempo aparecieron los médicos, que diagnosticaban y, a la vez, preparaban los remedios, la mayor parte de ellos de origen vegetal. Sin embargo, llegó un momento, en que, debido a la complejidad cada vez mayor en el arte de la preparación de los medicamentos, fue necesaria una especialización y se separó, en plena Edad Media, la persona que diagnosticaba la enfermedad de aquélla que preparaba el remedio. Aparecieron así los físicos o médicos, los rasorios o cirujanos y los herbarios, boticarios o farmacéuticos. En algunas culturas, esta separación fue precoz, y en ocasiones las dos profesiones volvieron a refundirse, para separarse más tarde otra vez.

En Europa la primera disposición que separa taxativamente farmacia y medicina data de 1240 (Carta Magna de la Farmacia, promulgada por el emperador Federico II). Andando el tiempo, esta disposición llevó a la separación efectiva de las dos profesiones en los países de nuestro ámbito cultural.

En los Fueros de Alfonso el Benigno, (Valencia, 1329), aparece por primera vez documentada en España la figura del farmacéutico, con personalidad jurídica propia distinta de la profesión médica. Es por ello que algunos la consideran la carta fundacional de la profesión farmacéutica. El 21 de marzo de 1441, la Reina Doña María de Aragón y Sicilia, esposa de Alfonso el Magnánimo, concede a los boticarios valencianos el privilegio de agruparse en un Colegio, el Col.legi Aphotecaricum, con la capacidad e independencia suficiente como para ser considerado el primero de todo el mundo, porque aunque en Italia existían otras agrupaciones

profesionales farmacéuticas, sólo alcanzaban la consideración de cofradías o gremios, y no colegios¹.

En 1601, con el objeto de organizar y estandarizar los preparados que realizaban los farmacéuticos, el Colegio comienza a elaborar la *Officina Medicamentorum*, la primera Farmacopea oficial, una ingente labor que culmina en 1603 y que se convertirá en referencia para el resto de obras similares en toda Europa.

A partir del siglo XIII, la denominación habitual de los preparadores de medicamentos fue la de boticarios y la profesión, a diferencia de la medicina, era gremial y artesanal. Aunque muy respetada y bien considerada, permaneció en esta situación hasta finales del Romanticismo. Cuando en 1845 se crearon en España las Facultades de Barcelona y Madrid, la profesión adquirió en nuestro país, como lo había hecho o iba a hacerlo en otros, el rango de licenciatura universitaria, denominándose, ya definitivamente, farmacéuticos a sus profesionales.

En un principio, la profesión estaba concebida básica y exclusivamente como el arte de la preparación de los medicamentos, lo que no excluía que los profesionales no se aprovecharan del conocimiento de otras ciencias para la preparación de sus medicamentos ni que algunos farmacéuticos fueran destacados científicos en el ámbito de otras disciplinas como, por ejemplo, la química. Pueden citarse a este respecto, investigadores como Scheele, Vauquelin, Proust, Klapproth y tantos otros que no nombraremos.

En nuestros tiempos, aunque la licenciatura de farmacia comprenda un amplio abanico de asignaturas, necesarias para una buena formación profesional, uno de sus aspectos fundamentales continúa siendo la preparación de medicamentos y su uso racional.

Muchos de ustedes habrán oído la expresión dorar la píldora. Quizá sepan que su origen proviene de la cobertura con pan de oro y azúcar que los farmacéuticos en la edad media daban a las píldoras amargas para enmascarar el sabor y facilitar la deglución. De la vía oral de administración y su uso, en esta y futuras pandemias, trata esta lección inaugural, en la que con el permiso del mundo académico, prescindiré en la medida de lo posible de la jerga científica propia de las lecciones magistrales, aunque sería mi deseo enseñarles varios términos esenciales.

Como Farmacéutica, que ejerce su profesión en la modalidad de docencia e investigación y orgullosa de la misma y de los profesionales que forma, quiero darles a conocer nuestra, discreta pero esencial, labor en el desarrollo de los medicamentos que buscan no solo la eficacia si no también la calidad de vida del paciente y la máxima adherencia terapéutica. En ese sentido, la vía oral es fundamental, por ser una de las preferidas por casi todos nosotros, si bien no siempre posible, y les explicaré por qué.

La ciencia que se ocupa de la preparación de los medicamentos se ha denominado, tradicionalmente, **Farmacia Galénica**. Esta ciencia se ha dividido en campos especializados del saber con entidad propia, entre ellos, la Tecnología Farmacéutica, la Biofarmacia, Farmacocinética, y la Farmacia Clínica. La Galénica, impulsada por el desarrollo de todas estas disciplinas, ha transformado el arte de preparar medicamentos según métodos empíricos y descriptivos en una aplicación práctica de conocimientos científicos, que extiende su objetivo desde la formulación hasta la consecución de la respuesta terapéutica óptima. Veamos con detalla esas disciplinas.

La Tecnología Farmacéutica, se ocupa del *diseño, producción y evaluación* de las formas de dosificación de medicamentos. Subrayo el término porque no utilizamos fármacos. No hay ni

¹ FOLCH JOU, G. (1986); SUÑÉ ARBUSA, J.M.; VALVERDE LÓPEZ, J.L. (1986), Historia General de la Farmacia. El medicamento a través del tiempo, 2 vol., Madrid, Ediciones sol s.a.

un solo fármaco en el mercado. Lo que utilizamos son medicamentos, es decir fármacos vehiculizado en una forma farmacéutica para una vía de administración que han demostrado eficacia terapéutica en ese formato. Sin embargo, aun produciendo una forma farmacéutica técnicamente perfecta todo puede resultar inútil si no se garantiza su aprovechamiento por parte del organismo, es decir si el principio activo no se libera de la forma farmacéutica en el lugar adecuado y a continuación cruza la barrera biológica para acceder a los lugares de acción. En el siglo pasado se constató con varios medicamentos que formas farmacéuticas técnicamente perfectas, conducían a fallos terapéuticos que se debían a que su absorción era diferente a pesar de contener exactamente la misma dosis de principio activo o fármaco.

El estudio de los factores relacionados con la formulación y la vía de administración que afectaban a la actividad propició el nacimiento de una disciplina que recibió en nombre de Biofarmacia. La Biofarmacia se ocupa precisamente de las interacciones entre el fármaco la forma farmacéutica y el lugar de administración.

El término original *Biopharmaceutics*, que ha sido traducido al castellano como Biofarmacia, fue acuñado en 1960 por Levy e introducido en la literatura científica por Wagner² en 1961. A partir de entonces, la evolución de esta disciplina ha sido espectacular.

Según Wagner³, la *Biofarmacia es el estudio de la influencia de la formulación sobre la actividad terapéutica de un fármaco. En ella se tratan todos los posibles efectos de la forma de dosificación en la respuesta biológica y todos los posibles factores fisiológicos que pueden afectar al principio activo y a la forma farmacéutica que lo incluye.*

Yo defino la Biofarmacia como las ciencias de las fronteras o barreras biológicas, esta disciplina ha guiado la evolución de la Farmacia desde la elaboración de las medievales píldoras doradas a medicamentos estables, seguros y eficaces, que podemos dirigir a sus dianas y personalizar para pacientes concretos.

El concepto principal de la Biofarmacia es la biodisponibilidad es decir que fracción de la dosis administrada llega a la circulación y a qué velocidad lo hace. La biodisponibilidad ha sido definida por la Organización Mundial de la Salud⁴ como *la cuantía y velocidad de disponibilidad de un principio activo en una forma farmacéutica, como se mide a partir de la curva de concentración-tiempo en la circulación sistémica o por su excreción en orina.*

La Biofarmacia traspasó los límites de una simple asignatura descriptiva gracias al desarrollo de la Farmacocinética. El término “Farmacocinética” alude a la aplicación de los principios de la cinética al medicamento. Se considera a Teorell el fundador de esta disciplina pero el término fue acuñado por Dost⁵ quien la definió como *la ciencia del análisis cuantitativo entre organismo y medicamento.* Según Wagner⁶ *el objetivo de la farmacocinética consiste en estudiar la evolución temporal de las concentraciones y cantidades de medicamentos y metabolitos en los fluidos biológicos, tejidos y emuntorios, así como su respuesta farmacológica y construir modelos adecuados para interpretar los datos obtenidos.*

Una vez se absorbe el fármaco, éste se distribuye, metaboliza y excreta, es decir transita por el organismo y la ciencia que estudia la evolución en el tiempo de esos procesos, con ayuda de las matemáticas es la farmacocinética. Si la farmacología estudia que le hace el fármaco al

²Wagner, J.G. Biopharmaceutics. Absorption aspects. J. Pharm. Sci. :50, 359-387 (1961).

³Wagner J.G. Drug Int Clin Pharm 2: 31 (1968).

⁴WHO expert committee on specifications for pharmaceutical preparations. WHO technical report series 863. Thirty four report Geneva (1996).

⁵Dost F.H. Der Blutspiegel. Kinetic der Konzentration-sabläufe in der Kreislauf Flüssigkeit. Georg Thieme Verlag, Leipzig (1953)

⁶Wagner J.G. Pharmacokinetics. Ann. Rev Pharmacol: 8, 67-94 (1968).

organismo, la farmacocinética nos dice que le hace el organismo al fármaco. Como lo incorpora, distribuye y elimina. El proceso de absorción constituye el vínculo que liga la Biofarmacia y la Farmacocinética y el proceso de liberación constituye el nexo de unión entre la Tecnología Farmacéutica y la Biofarmacia. Estas dos disciplinas estudian cómo conseguir el máximo aprovechamiento.

Finalmente, los niveles en sangre obtenidos a partir de una forma farmacéutica y una vía de administración, determinan la llegada del fármaco a los lugares de acción y la evolución del efecto con el tiempo. Aspecto que estudia la farmacodinamia. Del uso en pacientes se ocupan disciplinas como la farmacoterapia y la farmacia clínica.

Quiero centrarme en estos dos aspectos intermedios, la liberación y la absorción, que en general son los grandes desconocidos en el desarrollo de medicamentos, e invitarles a pensar en la vía oral de administración.

El objetivo de la Biofarmacia es conseguir la máxima biodisponibilidad, es decir el máximo aprovechamiento de la dosis. Imaginemos la vía oral, y perdónenme los expertos en anatomía y fisiología por la simplificación, nuestro tracto gastrointestinal, el lumen intestinal, técnicamente esta fuera de nuestro organismo. Somos como una torre de rosquillas y el intestino el agujero. Lo que hay en el mismo está fuera de la masa. Tragarnos una pastilla no implica que el fármaco esté dentro de nuestro cuerpo o vaya a llegar a su lugar de acción. El fármaco tiene que liberarse de la forma farmacéutica, resistir la acidez gástrica y la digestión en el intestino, cruzar la frontera (la membrana intestinal) y pasar por la aduana, o sea el hígado que quizá lo metabolice en gran medida antes de llegar a la circulación general. Nuestro fármaco estrella destinado a ser lo que llaman un “*blockbuster*” puede resultar en un estrepitoso fracaso clínico si no se absorbe⁷.

En el desarrollo de medicamentos, en las fases clínicas antes de llegar al mercado, se utilizan diferentes formulaciones del fármaco candidato. Primero muy sencillas para explorar la seguridad y después más complejas en las fases de medida de la eficacia y después habrá que diseñar aquella que pueda fabricarse a gran escala para su comercialización. Lo que ustedes reciben en su blíster, puede ser diferente de lo que se usó en los ensayos clínicos. ¿Entonces? ¿Qué relación hay entre lo que dice el prospecto que se demostró en fase 3 con lo que recibe el paciente? La relación la determina la bioequivalencia de esas subsecuentes formulaciones. Bioequivalencia es similitud de biodisponibilidad. Es el estándar de calidad esencial que relaciona aprovechamiento y eficacia. El mismo estándar que se aplica al caducar la patente y aparecer los genéricos. ¿Por qué similar y no igual? Es una sutileza estadística derivada de que cada uno de nosotros es diferente al otro y que quiero explicarles sin estadística y sin ecuaciones, discúlpenme de nuevo los entendidos.

En el siglo pasado la comunidad científica decidió que similitud suficiente era desviarse de la referencia original un $\pm 20\%$. Dicho así podría parecer mucho, (hasta un 40% entre los límites) pero no es así. Dada la variabilidad interindividual intrínseca las concentraciones observadas en diferentes individuos con una misma formulación del fármaco producirán un rango de valores. Las siguientes formulaciones que deseen ser declaradas bioequivalentes con la original deben tener su rango de valores completamente dentro de los límites del $\pm 20\%$ no solo su valor promedio. Por ello en general solo diferencias de entre el 5 al 7% permiten demostrar bioequivalencia. Así que la similitud es razonablemente aceptable y sabemos que el medicamento comercializado es equivalente terapéutico del usado para demostrar su eficacia.

⁷ <https://cen.acs.org/pharmaceuticals/biologics/oral-form-blockbuster-diabetes-drug-has-arrived/97/web/2019/12>.

Pero volvamos a la vía oral. ¿Cuáles son sus ventajas? A pesar de su dificultad de desarrollo esta vía ofrece numerosas ventajas frente a cualquier vía inyectable.

Los inyectables requieren que el principio activo se vehiculice en solución, que en general ofrece mayores problemas de estabilidad. Incluso en los inyectables liofilizados para reconstitución, la misma representa una complicación adicional. La falta de estabilidad se suple con frecuencia con cadenas de frío, complicadas de mantener según el área geográfica y su desarrollo sanitario. El uso de jeringuillas requiere, personal entrenado y métodos de eliminación de residuos.

Las formas orales como cápsulas y comprimidos presentan normalmente mayor estabilidad frente a una solución, menor volumen de cara a su transporte, métodos de producción más económicos (pues se evita el paso de esterilización imprescindible en vías inyectables) y la administración no necesita habilidades especiales. Todo ello sin mencionar las preferencias de cualquier paciente que deba someterse a una terapia crónica.¹²

¿Qué ha pasado con los medicamentos que ahora nos preocupan? Los de la covid-19. ¿Qué hemos hecho y que herramientas tenemos para trabajar en el futuro? ¿Qué estrategias de desarrollo se ha usado contra el Sar-cov-2? Las estrategias han sido dos. Readaptar medicamentos ya autorizados para la nueva indicación y el desarrollo desde el principio de nuevas moléculas

Un ejemplo clásico de la estrategia de readaptación es nuestra querida y vieja aspirina que en su momento pasó de analgésico y antipirético a antiagregante plaquetario a las dosis oportunas.

Hay en marcha numerosos ensayos clínicos de medicamentos conocidos, y afortunadamente muchos son medicamentos orales (19 orales de los 24 medicamentos totales en más de 272 ensayos)⁸, la causa es clara ya que la intención a futuro, si demuestran su eficacia, es cubrir un nicho esencial: proporcionar posibles terapias ambulatorias para el tratamiento de pacientes leves que evite la progresión de la enfermedad y su hospitalización y que disminuya la carga viral reduciendo la tasa de propagación. En ese aspecto es esencial la vía oral de administración

Como nuevas moléculas, afortunadamente el avance a fases clínicas tardías ha podido completarse gracias a que las dianas terapéuticas estaban relacionadas con el coronavirus como los inmunomoduladores y los antivirales y algunas de esas “nuevas” moléculas y habían completado las fases preclínicas y algunas clínicas. Son nuevos, pero realmente no se ha partido completamente de cero. Y afortunadamente hay moléculas con biodisponibilidad oral y el propio remdesivir tiene un análogo oral biodisponible, cuyo desarrollo ya se ha anunciado^{9,10}.

¿Y qué pasa con las vacunas? Todos parecemos resignados a recibir el pinchazo, pero no olvidemos que la vía oral es posible para la vacunación. Tenemos unas cuantas vacunas orales, que nos han dado grandes éxitos sanitarios, alguno reciente como la erradicación de la polio salvaje en el continente africano. De hecho, nuestro intestino es el mayor órgano inmunitario del organismo. Lógicamente el organismo pone guardianes en su más extensa frontera exterior: la membrana intestinal, con más del 70% de las células inmunes de nuestro cuerpo. Las *placas de*

⁸ Fuente: Malik S et al. Emerging therapeutics modalities against COVID-19. *Pharmaceuticals*,(13) 2020

⁹ <https://www.uspharmacist.com/article/oral-inhaled-remdesivir-for-covid19-may-become-available-at-some-point>

¹⁰ <https://www.genengnews.com/news/clinical-trial-evaluating-oral-drug-against-coronavirus-expected-to-start-later-this-spring/>

Peyer, acúmulos de células linfoides especializadas en capturar antígenos y presentarlos a células dendríticas, los linfocitos presentes en la *lámina propia* y los *ganglios linfáticos mesentéricos*.¹¹

Existen, a día de hoy, varias plataformas que harían posible una vacuna oral de covid-19 basadas en adenovirus como vectores. La tecnología farmacéutica proporciona métodos para hacerlas llegar a su lugar de absorción salvando el estómago y los procesos digestivos y asegurando la liberación del material antigénico en el lugar y momento adecuado¹².

En esta pandemia, la necesidad de tener con emergencia alguna alternativa terapéutica nos ha llevado al uso intensivo de vías inyectables, pero a largo plazo por los motivos descritos necesitamos medicamentos orales. ¿Qué haremos si nuestros próximos antivirales para el SAR-Cov-X o antibióticos para bacterias multirresistentes no se absorben? ¿Que más herramientas nos proporciona la Biofarmacia? Un buen ejemplo es el diseño y la síntesis de profármacos. Esta estrategia consiste en darle a la molécula incapaz de atravesar la membrana el pasaporte adecuado añadiéndole algún fragmento que no interfiera con su actividad terapéutica y que sea eliminado una vez se ha pasado la barrera para producir el fármaco activo. Es una alternativa ampliamente usada con numerosos antivirales.

El Dr Gordon Amidon, uno de los recientes *Profesores Honoris Causa* por nuestra Universidad fue uno de los pioneros en el diseño de profármacos dirigidos a transportadores de péptidos y aminoácidos, añadiendo al fármaco poco permeable un fragmento reconocible por estos transportadores, que se elimina por hidrólisis rápidamente en sangre o en los propios enterocitos. El Dr Amidon participó en el desarrollo de modelos animales y celulares para estudiar la absorción de estos profármacos dirigidos a transportadores, en su síntesis y en la identificación de las hidrolasas responsables de su bioactivación.¹³ La mejora en la calidad de vida de los pacientes que ven transformada su terapia inyectable en oral es innegable

Mis otros hitos favoritos de la Biofarmacia en el siglo XX, quizá por estar mi investigación relacionada con los mismos, han sido el desarrollo de modelos in vitro de barreras biológicas, los modelos computacionales farmacocinéticos-farmacodinámicos y el sistema de clasificación biofarmaceutica.

Los modelos celulares in vitro de membranas biológicas, entre otras la intestinal, se desarrollaron en los años 80-90 del siglo pasado. En el caso del intestino el uso de una línea celular derivada de cáncer de colon, Caco-2, permitió simular los enterocitos intestinales y la permeabilidad a través de sus monocapas se correlacionó con la fracción absorbida en humanos.¹⁴ La ventaja de este sistema de monocapas celulares es que facilitan el cribado rápido de candidatos a fármacos gracias a que se pueden cultivar en placas de plástico y robotizar su uso. Se pueden ensayar cientos de moléculas potencialmente activas y centrar nuestro esfuerzo en aquellos que además de activos serán también biodisponibles. La incorporación de estos modelos en el desarrollo preclínico redujo considerablemente los fallos en las fases clínicas por falta de absorbabilidad.

Los modelos farmacocinéticos-farmacodinámicos nos permiten predecir el grado y velocidad de absorción y la evolución del efecto con el tiempo y como afecta la variabilidad interindividual¹⁵. Hoy en día podemos realizar ensayos clínicos virtuales y usarlos como

¹¹ New RRC. Formulation technologies for oral vaccines. *Clinical and Experimental Immunology*, 198; 153–169

¹² <https://www.technologynetworks.com/biopharma/blog/oral-vaccine-for-covid-19-on-track-towards-human-clinical-trials-335335>

¹³ Donovan et al. Gordon L. Amidon: Very Sustained Drug Absorption. *J Pharm Sci* . 2015 104(9)

¹⁴ Sun D et al. *Curr Opin Drug Discov Devel*. 2004 Jan;7(1):75-85.

¹⁵ Polak S. *Drug Discov Today*. 2019 Jul;24(7):1344-1354

herramientas de selección de formulaciones, valgan como ejemplo diversos estudios realizados en el laboratorio del Prof. Amidon^{16, 17, 18} que permitieron a partir de un ensayo de disolución biopredictivo y con el modelo matemático adecuado predecir las concentraciones plasmáticas que se alcanzarían con formulaciones diferentes de un fármaco y de hecho reproducir prácticamente las observaciones de los ensayos clínicos reales. Esto fueron ejercicios retrospectivos, pero se podrían utilizar con nuevas formulaciones orales de los mismos fármacos para garantizar su bioequivalencia sin tener que realizar el ensayo clínico en voluntarios sanos.

Finalmente, el hito más importante de la Biofarmacia en el siglo XX tuvo también como protagonista, a nuestro honoris causa. Gordon creó el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, que como su nombre indica, sirve para clasificar las moléculas en función de su solubilidad en agua (nada se absorbe si no se disuelve) y la permeabilidad (capacidad de cruzar la frontera). Es decir, permite identificar de el “problema” para la absorción y así diseñar la estrategia adecuada para su formulación.

El Sistema se basa en la premisa de que el proceso de disolución en intestino desde la forma farmacéutica es lo que puede diferenciar dos formulaciones del mismo fármaco, ya que, una vez se absorbe todos los procesos cinéticos son los mismos, pues se trata de la misma molécula. Las diferencias se originan en el lumen intestinal. Por lo tanto, si podemos reproducir *in vitro* en un ensayo de disolución lo que ocurre en el lumen podremos predecir la disolución *in vivo* y por tanto la absorción y la evolución de los niveles de fármaco en el plasma y en el lugar de acción.

El reto para el siglo XXI es aplicar las estrategias que han sido exitosas para las pequeñas moléculas a los nuevos medicamentos biológicos y biofarmacéuticos (mayoritariamente de naturaleza proteica) que por su naturaleza son especialmente lábiles en el entorno intestinal. La combinación de nuevas tecnologías farmacéuticas, modelos *in vitro* biofarmacéuticos y modelos computacionales predictivos son esenciales para tener éxito en esta tarea y no condenar a nuestros pacientes a terapias inyectables crónicas. Esta estrategia ya ha dado sus frutos con soluciones prometedoras para la absorción de proteínas terapéuticas o su vectorización a zonas concretas del intestino.

Por ejemplo una cápsula oral que contiene un inyector de microagujas con despliegue luminal (LUMI)¹⁹. Cuando la cápsula llega al intestino su envoltura se disuelve y libera el dispositivo LUMI. Los brazos del LUMI se despliegan y presionan parches de microagujas que se insertan a través del epitelio intestinal, donde se disuelven y liberan fármacos biológicos encapsulados. De esta forma los fármacos biológicos llegan intactos a la pared intestinal y la atraviesan. Otro ejemplo son los recubrimientos Phloral cuya disolución dependiente del pH y de la degradación por la flora intestinal permiten dirigir el fármaco específicamente al intestino grueso. Esta alternativa es prometedora para fármacos destinados al tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal.²⁰

En resumen, gracias a la Biofarmacia y Farmacocinética tenemos herramientas para desarrollar las píldoras doradas de esta y de futuras pandemias. Gracias a estas disciplinas, conocemos las barreras y tenemos modelos *in vitro* para el cribado de candidatos, conocemos el efecto de las formulaciones en la barrera intestinal, podemos mejorar su liberación y dirigirla a segmentos concretos, tenemos modelos matemáticos y computacionales para integrar los

¹⁶ Bermejo M et al. *Pharmaceutics*. 2019 Mar 15;11(3):122

¹⁷ Hens B et al. *AAPS J*. 2018 Mar 29;20(3):57

¹⁸ Hens B et al. *Eur J Pharm Sci*. 2018 Mar 30;115:258-269

¹⁹ Abramson et al. *Nat Med*. 2019 Oct;25(10):1512-1518

²⁰ Varum F et al. *Int J Pharm* 2020, 583

resultados experimentales en predicciones en humanos y mediante la clasificación BCS podemos seleccionar los métodos de bioequivalencia y optimizar recursos.

Aunque en buena ley la alfombra roja siempre la ocupará el principio activo, que es la llave mágica para el efecto, sin la Biofarmacia y la Farmacocinética no habría medicamento biodisponible, estas disciplinas, con su labor discreta entre bambalinas, hacen posible el estreno de la película. Recuérdelo con su próxima aspirina.

Muchas gracias.

Marival Bermejo.