

MODELO DE PULMÓN AISLADO DE RATA: POSIBLES APLICACIONES EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Amparo Sánchez Navarro, Clara Isabel Colino Gandarillas, Beatriz Gutiérrez Hurtado, María Santos Martínez Martínez, M^a José de Jesús Valle

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca. Avda. Campo Charro s/n. 37007. Salamanca

Introducción

El estudio de la disposición de fármacos en el sistema pulmonar adquiere una particular relevancia debido a su implicación en los que se consideran retos actuales de la farmacocinética y la tecnología farmacéutica, como son la vectorización de fármacos y la introducción de vías alternativas de administración (1). La caracterización del comportamiento cinético del fármaco en el pulmón es esencial cuando se pretende su administración por vía pulmonar con fines tópicos o sistémicos o cuando el objetivo es conseguir una distribución selectiva dirigida al sistema respiratorio. El interés por los estudios de disposición de los fármacos en tejidos concretos ha motivado el desarrollo de metodologías experimentales alternativas que posibilitan la realización de este tipo de estudios. Concretamente, el pulmón aislado de rata constituye un modelo experimental de reciente introducción en el campo de la farmacocinética (2,3), con un elevado potencial de aplicación en la selección de solutos candidatos a la vía pulmonar y en el desarrollo galénico de formulaciones para esta vía.

Objetivos

Potenciar la aplicación de un modelo de pulmón aislado de rata (utilizado en nuestro laboratorio en estudios sobre la disposición de antibióticos en tejido pulmonar) para el desarrollo de nuevos fármacos y nuevas formulaciones farmacéuticas destinadas a su administración o vectorización pulmonar.

Materiales y Métodos

Descripción del diseño experimental utilizado

1.- Animales:

Ratas Wistar macho. Peso aproximado 250 g.

2.- Procedimiento quirúrgico:

- Traqueotomía con ventilación mecánica (aire humidificado y termostatzado)
- Inserción de cánula eferente a través del ventrículo izquierdo.
- Inserción y fijación de la cánula aferente en el punto de bifurcación de la arteria pulmonar.

3.- Condiciones de perfusión:

Medio Krebs-Henseleit modificado (pH=7,4), conteniendo 3% de albúmina bovina y 0,09% de glucosa, termostatzado a 37°C y oxigenado con carbógeno (95%O₂ : 5%CO₂) a saturación.

Flujo de perfusión constata y variable en un rango de 2,5 a 15,0 mL/min.

4.- Controles:

Registro continuo del flujo y la presión en la vía aferente mediante la conexión de una sonda de flujo y un transductor de presión.

5.- Administración del fármaco y recogida de muestras:

Transcurrido el periodo de estabilización se procede a la administración del producto en estudio. El modelo experimental permite dos tipos de administración

438 VI Congreso EFIG y 3^{as} Jornadas TF

- Por vía sistémica, mediante inyección tipo bolus o perfusión continua a través de la cánula aferente.

- Por inhalación a través de un nebulizador acoplado al respirador y a la cánula insertada en la tráquea.

La recogida de muestras se realiza con un equipo colector de fracciones que permite la programación de los tiempos de muestreo con una frecuencia del orden de 1 segundo.

La figura 1 muestra un esquema de los elementos integrados en el equipo utilizado para el mantenimiento del pulmón aislado de rata artificialmente perfundido y mecánicamente ventilado.

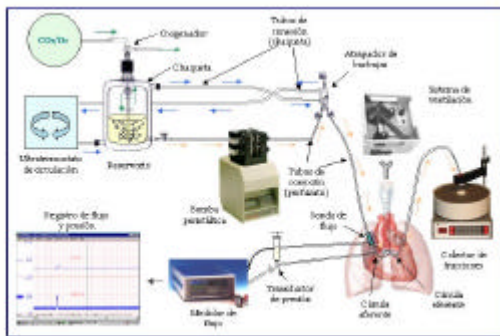


Figura 1. Esquema del equipo empleado en la perfusión y ventilación del pulmón aislado de rata.

Resultados y Discusión

1.- Información experimental que proporciona el modelo:

1.1.- Curvas de fármaco en fluido eferente con un elevado grado de definición debido a la elevada frecuencia de muestreo que posibilita el sistema.

1.2.- Concentraciones de fármaco en tejido pulmonar, con la posibilidad de muestrear los distintos lóbulos pulmonares y distintos elementos del sistema respiratorio.

2.- Metodologías de análisis aplicables al modelo:

2.1.- Análisis estocástico de las curvas de fármaco en fluido eferente, con cálculo de los momentos estadísticos correspondientes.

2.2.- Análisis basado en los modelos compartimentales clásicos

2.3.- Análisis mecanicista basado en modelos fisiológicos con mayor capacidad de predicción y extrapolación.

3.- Aplicaciones concretas del modelo propuesto:

3.1.- Vectorización de fármacos:

-Evaluación de formulaciones destinadas a liberar el fármaco en el sistema pulmonar.

-Evaluación de formulaciones destinadas a evitar o minimizar la liberación del fármaco en el pulmón.

3.2.- Administración por vía pulmonar:

-Caracterización del comportamiento intrínseco del fármaco en el sistema pulmonar cuando accede al mismo mediante inhalación

-Evaluación de formulaciones destinadas a su administración pulmonar con fines tópicos

-Evaluación de formulaciones destinadas a su administración pulmonar con fines sistémicos

3.3.- Estudios de distribución pulmonar:

-Caracterización del perfil cinético del fármaco en el pulmón cuando se administra por vía sistémica

3.4.- Evaluación de la influencia de patologías pulmonares en la disposición pulmonar de los fármacos administrados por vía pulmonar o sistémica:

-Modelo experimental de E.P.O.C.

-Modelo experimental de insuficiencia cardio-respiratoria

-Modelo experimental de hipertensión pulmonar

-Modelo experimental de asma

4.- Limitaciones que presenta el modelo propuesto:

4.1.- Complejidad en la extrapolación de resultados al hombre debido a las diferencias en las dimensiones estructurales del árbol respiratorio en ambas especies.

Conclusiones

A pesar de las limitaciones derivadas de las diferencias anatómicas inter-especie, el modelo propuesto proporciona datos relevantes sobre el

comportamiento intrínseco de un determinado fármaco en las estructuras del sistema respiratorio y puede aportar una información esencial para abordar los estudios de preformulación y formulación en el desarrollo de fármacos y/o formulaciones destinadas a su administración o vectorización pulmonar.

Bibliografía

1. Woodhouse RN, Cummings RH, Feinberg TN. The pharmaceutical development of inhalation medicines and the value of outsourcing. *Pharmaceutical Technology* 2002, 90- 95
2. Tronde A., Krondahl E., von Euler-Chelpin H., Brunmark P., Bengtsson U.H., Ekstrom G., Lennernas H. High airway-to-blood transport of an opioid tetrapeptide in the isolated rat lung after aerosol delivery. *Peptides* 23: 469 (2002)
3. Murata M., Tamai I., Sai Y., Nagata O., Kato H., Tsuji A. Carrier-mediated lung distribution of HSR-903, a new quinolone antibacterial agent. *J Pharmacol Exp Ther* 289: 79 (1999)

Autor de contacto:

Amparo Sánchez Navarro

asn@usal.es

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca

Avenida del Campo Charro S. N. , 37007

Salamanca

Telf.: 923-294536

Fax: 923-294515