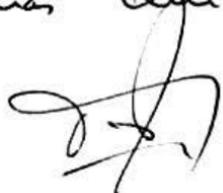


Deposito del autor a la Biblioteca de
Facultad de Ciencias Químicas y
Farmacéuticas



6151
C568c
1992

CONTROL DE CALIDAD c.2 BIOFARMACEUTICO DE MEDICAMENTOS

CINETICA DE DISOLUCION

FARMACOCINETICA

BIODISPONIBILIDAD

UNIVERSIDAD DE CHILE

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

Y FARMACEUTICAS

BIBLIOTECA

EDISON CID CÁRCAMO

Doctor en Ciencias Farmacéuticas

Profesor de Tecnología Farmacéutica,

Biofarmacia y Farmacocinética

Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas

Universidad de Chile

R.-14121

© Edison Cid Cárcamo, 1992.

Inscrito en registro de propiedad intelectual
bajo el Nº 83811

Esta obra no puede ser reproducida total o
parcialmente sin la autorización escrita del
autor.

PREFACIO

Redactar el prefacio del libro *Control de Calidad de Biofarmacéutico de mi colega y amigo el Profesor Edison Cid C.*, es un verdadero honor. Fue leyendo una de las publicaciones que había realizado con el maestro indiscutible de la Farmacia Galénica, el Profesor F. Jaminet (Lieja, Bélgica) como primero lo conocí. En aquel momento estaba preparando su tesis en su laboratorio. Así fue como trabajando en el mismo campo hemos empezado a conocernos y apreciarnos a través de nuestras publicaciones.

Se encuentran muchos libros sobre Biodisponibilidad en el mundo, pero son esencialmente en inglés, a veces en francés y, hasta ahora, pocas veces en español. Por eso, me pareció como una iniciativa excelente la publicación por un colega chileno de una obra científica y didáctica que contenga todos los últimos conocimientos en dicha área y lo he alentado en dicho cometido.

La redacción del libro ha sido realizada con una minuciosidad extrema ya que el autor no ha vacilado en examinar de nuevo capítulos para añadir informaciones recién publicadas. Esto ha conducido a la elaboración de un libro de calidad con un plan lógico, didáctico y especialmente atractivo. Así, son consideradas sucesivamente las partes siguientes:

La primera parte dedicada a la importancia de la disolución en la absorción de fármacos así como todas las técnicas que permiten determinar la velocidad de disolución y aquellas que permiten fomentar la velocidad de disolución de los principios activos.

En la segunda parte, sobre la farmacocinética, son evocados los conceptos generales, los parámetros farmacocinéticos, los métodos de análisis compartimental y un estudio de análisis recientes: modelo independiente.

En la tercera parte, son desarrollados los conceptos y definiciones de

biodisponibilidad y los criterios que establecen los requerimientos de biodisponibilidad (fisiológicos y tecnológicos) y , para finalizar, el método de determinación de la biodisponibilidad y la interpretación estadística de los resultados.

Cada parte contiene ejemplos, explicaciones precisas y referencias bibliográficas esenciales, lo que facilita su utilización por los estudiantes y permite a los más entrenados en biofarmacia determinar sus problemas con mayor facilidad.

Este libro que dejará huellas en la literatura científica de la biofarmacia es también una presentación muy correcta de la calidad y del progreso científico seguro de la escuela de la biofarmacia en Chile y nos alegramos de haber contribuido, aunque con modestia, a su elaboración.

Para concluir, se trata de un libro que se revelará en muy poco tiempo, como un instrumento indispensable a todos los científicos del continente sudamericano así como a los europeos hispanófilos.

*Prof. J.M. AIACHE
Laboratorio de Biofarmacia, Facultad de Farmacia
Universidad de Clermont- Ferrand
Francia*

CONTENIDO

PREFACIO	7
INTRODUCCION	15
CAPITULO I. CINETICA DE DISOLUCION.	19
1.1. Papel de la disolución en la absorción de fármacos.	19
1.2. Consideraciones generales acerca del proceso de disolución.	22
1.3. Factores que influyen la velocidad de disolución.	25
1.3.1. Factores que dependen del medio de disolución.	26
1.3.2. Factores que dependen del sólido a disolver.	32
1.4. Métodos que permiten aumentar la velocidad de disolución de fármacos poco solubles.	42
1.5. Metodología empleada en los estudios de disolución.	50
1.5.1. Componentes de los equipos de disolución.	51
1.5.2. Clasificación de los métodos de disolución.	53
A. Métodos no oficiales.	53
B. Métodos oficiales.	60
1.5.3. Interpretación de los resultados de disolución según la USP XXII.	65
1.5.4. Calibración de los equipos de disolución.	66
1.5.5. Variables que afectan los resultados de disolución.	66
1.5.6. Guía para proceder a los ensayos de disolución.	75
1.5.7. Perfiles de disolución.	77
1.6. Correlación entre los ensayos de disolución y los estudios "in vivo".	91
1.7. Influencia de los factores tecnológicos y de formulación en la velocidad de disolución de preparados farmacéuticos.	98
1.7.1. Efectos de los coadyuvantes o excipientes.	98
1.7.2. Efecto de las condiciones de fabricación.	104

Ejercicios Capítulo I.	113
Bibliografía Capítulo I.	115
CAPITULO II.	
FARMACOCINETICA.	125
2.1. Parámetros farmacocinéticos.	127
2.1.1. Volumen de distribución aparente.	127
2.1.2. Constantes de velocidad.	131
2.1.3. Depuración ("clearance").	133
2.2. Análisis compartimental.	137
2.2.1. El modelo abierto de un compartimento.	139
2.2.1.1. Administración intravenosa rápida (bolo).	140
2.2.1.2. Infusión intravenosa.	153
2.2.1.3. Proceso de absorción de primer orden.	162
2.2.1.4. Determinación de constantes a partir de datos de concentración sanguínea.	163
A. Método de los residuales.	163
B. Método de Wagner y Nelson.	170
2.2.1.5. Determinación de constantes a partir de datos de excreción urinaria.	184
2.2.2. Regímenes de dosificación.	189
2.2.3. Modelos multicompartmentales.	199
2.2.3.1. El modelo abierto de dos compartimentos.	199
2.2.3.2. El modelo tricompartmental.	225
2.3. Parámetros farmacocinéticos modelo independientes.	227
2.4. Farmacocinética no lineal.	238
Ejercicios Capítulo II.	249
Bibliografía Capítulo II.	256

CAPITULO III.	
BIODISPONIBILIDAD.	261
3.1. Conceptos y definiciones.	261
3.2. Objetivos de los estudios de biodisponibilidad.	263
3.3. Criterios para establecer los requerimientos de bioequivalencia.	264
3.4. Parámetros para evaluar la biodisponibilidad.	265
3.4.1. Parámetros farmacocinéticos empleados.	265
3.4.2. Factores que afectan la precisión de los parámetros farmacocinéticos en los estudios de biodisponibilidad.	267
3.5. Factores que afectan la biodisponibilidad.	271
3.5.1. Factores fisiológicos.	271
3.5.2. Estabilidad en el tracto gastrointestinal.	273
3.5.3. Efecto del primer paso.	276
3.5.4. Ritmos biológicos.	280
3.5.5. Vías de administración.	281
3.5.6. Influencia de la alimentación.	282
3.5.7. Interacción con fármacos y otras sustancias.	285
3.5.8. Influencia de los factores tecnológicos y de la formulación.	289
Ejercicios Capítulo III.	296
Bibliografía Capítulo III.	299

CAPITULO IV.	
METODOLOGIA EMPLEADA	
EN LOS ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD.	309
4.1. En voluntarios sanos.	309
4.2. En animales.	312

4.3.	Diseños experimentales.	313
4.3.1.	Distribución al azar.	314
4.3.2.	Diseños cruzados.	314
4.3.3.	Diseños balanceados incompletos.	318
4.4.	Análisis estadístico.	322
4.4.1.	El análisis de varianza (ANOVA).	325
4.4.2.	Comparaciones múltiples.	331
4.4.3.	Límites de confianza.	338
4.4.4.	Método de dos pruebas unilaterales.	340
4.4.5.	Pruebas no paramétricas.	342
	Bibliografía Capítulo IV.	345
	Solución de los ejercicios de los capítulos I, II y III.	347

INTRODUCCION

INTRODUCCION

Sin duda, la propiedad más importante de una forma farmacéutica la constituye su capacidad para liberar su principio activo en el organismo de modo que éste pueda ser absorbido en óptimas condiciones y llegar, por este mecanismo, al sitio de acción.

Las formas farmacéuticas son preparados complejos, constituidos por uno o más principios activos y sustancias inertes o supuestamente inertes (excipientes), que cumplen diversos objetivos dentro de la formulación.

Estas combinaciones de excipientes y fármacos, conjuntamente con las tecnologías empleadas para la obtención de las formas farmacéuticas sólidas, contribuyen a que la liberación de los principios activos o fármacos, a veces no sea tan rápida o completa como se desearía para obtener una buena respuesta farmacológica. Esta propiedad de una forma farmacéutica ha dado origen a otro concepto: la **biodisponibilidad**, que es aquella característica de una forma farmacéutica relacionada con la velocidad y magnitud de la absorción de un principio activo que alcanza la circulación sistémica. De acuerdo a esta definición, la biodisponibilidad involucra a toda forma farmacéutica de uso extravascular, que implique un paso a través de una membrana absorbente. De este modo, una inyección intravenosa no involucra proceso de absorción y la dosis administrada llega en forma casi instantánea y completa a la circulación sistémica. Por este motivo, la inyección intravenosa se emplea corrientemente como punto de referencia para evaluar la biodisponibilidad absoluta de un fármaco en una forma farmacéutica particular.

La variación de la biodisponibilidad puede obedecer a varias causas, las cuales se analizarán en el capítulo correspondiente.

Realizar estudios de biodisponibilidad para garantizar la calidad de un producto farmacéutico resulta caro y largo. Para este objetivo y basado en las características de disolución de los fármacos en las formas farmacéuticas sólidas (cápsulas, comprimidos, etc) se han desarrollado métodos "in vitro" de control de calidad biofarmacéutico, que correlacionan muy bien con las características

de absorción de fármacos en el hombre, bajo condiciones determinadas. Mediante estos métodos, se puede evaluar en forma rápida las características de disolución de los principios activos a través de la velocidad a la cual se disuelven éstos desde una forma farmacéutica sólida, lo cual nos permite predecir, con cierta exactitud, las características de absorción de estos principios.

Sin duda, en esta última década se ha logrado un gran progreso en el control de calidad de los productos farmacéuticos, especialmente en el campo al cual nos referiremos en la primera parte de este texto, el control de calidad biofarmacéutico, desarrollado como decíamos anteriormente, para poder garantizar en forma más o menos rápida, la efectividad de cada lote de fabricación en la industria farmacéutica.

Con el propósito de presentar la materia en la forma lo más simple posible, hemos creído adecuado dividirla en cuatro capítulos, empezando con la **Cinética de disolución de los Medicamentos**: conceptos teóricos, metodología, interpretación de resultados, factores que pueden afectar la velocidad de disolución de formas farmacéuticas sólidas; luego, la **Farmacocinética**: conceptos teóricos y prácticos, determinación de parámetros farmacocinéticos, aspectos metodológicos etc.; **Biodisponibilidad de Medicamentos**: conceptos, utilización de parámetros farmacocinéticos en la evaluación de la absorción, factores susceptibles de alterar la absorción de fármacos y, finalmente, la **Metodología empleada en la evaluación de la biodisponibilidad**: diseños experimentales y métodos estadísticos.

Este libro está dedicado a los estudiantes de Química y Farmacia, quienes encontrarán aquí los conceptos necesarios para su formación en el campo de la Biofarmacia; a los Químico-farmacéuticos, especialmente de la Industria, donde encontrarán la respuesta a muchos de los problemas en disolución, su efecto en la biodisponibilidad, así como las metodologías pertinentes para un control biofarmacéutico eficaz.

Finalmente, me hago un deber en agradecer al Profesor J.M. Aiache, de la Universidad de Clermont-Ferrand (Francia), por su interés en la corrección de los originales de esta obra, así como sus sugerencias tendientes a mejorar su presentación.

Asimismo, agradezco a las editoriales que han autorizado la reproducción de algunas figuras de este texto.

E.C.C.

CAPITULO I

CINETICA DE DISOLUCION

CAPITULO I

CINETICA DE DISOLUCION

1.1. Papel de la disolución en la absorción de fármacos

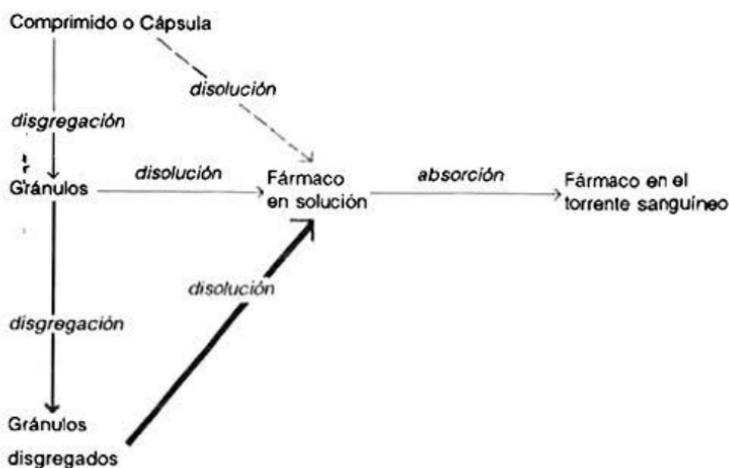
El papel del proceso de disolución en la eficacia de una forma farmacéutica sólida, ha sido objeto de extensas investigaciones desde la década del 60, aún cuando Sperandio y cols. (1) dejaron claramente establecido, ya en 1948, la importancia de la velocidad de disolución la disponibilidad biológica de los medicamentos. Sin embargo, es a partir de 1963 cuando se comienza a investigar sistemáticamente el verdadero papel de la disolución y sus efectos cuantitativos en la biodisponibilidad de los fármacos, a raíz de una publicación de Campagna y cols. (2) en la que dan cuenta de la correlación encontrada entre la velocidad de disolución de comprimidos de prednisona y la absorción de este fármaco.

Por otra parte, Cabana y O'Neil (3) han señalado que una mala disolución del fármaco es la responsable de un 80% de los casos de bioinequivalencia en los Estados Unidos de América.

Un fármaco en una forma farmacéutica sólida debe disolverse en los fluidos del tracto gastrointestinal antes de su absorción. La velocidad del proceso de disolución puede influenciar la velocidad y magnitud de la absorción, lo cual puede tener un efecto directo sobre la actividad farmacológica del preparado farmacéutico.

El esquema mostrado a continuación (Esquema 1.1), ilustra claramente que si el proceso de disolución se encuentra bloqueado, la absorción del fármaco no tiene lugar, lo que originará fallas terapéuticas.

Si la velocidad de disolución es lenta o incompleta, el nivel sanguíneo alcanzado con el fármaco resultará bajo e insuficiente para lograr un efecto terapéutico adecuado. De ahí que hoy día se conceda enorme importancia a la cinética de disolución de fármacos a partir de una forma farmacéutica sólida. En la actualidad, las principales farmacopeas del mundo incluyen métodos, técnicas y normas al respecto con el fin de asegurar la efectividad de los medicamentos elaborados por los laboratorios industriales.



Esquema 1.1. Disolución de formas farmacéuticas sólidas.

La flecha discontinua significa una disolución muy lenta e incompleta, mientras que la más gruesa indica una rápida y completa disolución.

Sin embargo, es de hacer notar que las características de disolución para predecir biodisponibilidad desde formas farmacéuticas sólidas no es completamente útil si no se han obtenido las correlaciones con las características de absorción de los fármacos. Por ej. una forma rápidamente soluble puede, en ciertas circunstancias, no presentar correlación con la biodisponibilidad. Sólo cuando la velocidad de disolución es comparable o menor que la velocidad de absorción, puede llegar a ser el paso limitante de este proceso. Otro ejemplo lo tenemos en el caso en que la absorción intrínseca de un fármaco es baja o nula, como sucede con el sulfato de neomicina, el cual, siendo muy soluble, no es absorbido en el tracto gastrointestinal.

La mayoría de los fármacos pueden ser absorbidos en el tracto gastrointestinal por difusión pasiva a través de las células de las membranas y, para que esto ocurra, como ya lo hemos dejado establecido, el fármaco debe encontrarse disuelto en los líquidos del tracto. La difusión pasiva se caracteriza por realizarse a favor de un gradiente de concentración, es decir, desde una zona de mayor concentración a una de menor concentración. Dicho mecanismo se encuentra regido por la primera ley de Fick que, para un sistema biológico, sería:

$$\frac{dM}{dt} = \frac{S_m K_{m/s} D (C_i - C_p)}{h} \quad [1.1]$$

donde:

dM/dt = velocidad de difusión a través de la membrana

S_m = área de la membrana

h

$K_{m/a}$ = coeficiente de reparto entre la membrana y el medio acuoso del tracto gastrointestinal

C_i = concentración del fármaco en el compartimento intestinal

C_p = concentración del fármaco en el plasma

h = espesor de la membrana

La observación de esta ecuación permite concluir acerca de los factores que influyen en la absorción por difusión pasiva de los fármacos.

Luego de la administración de una forma farmacéutica por vía oral el compartimento gastrointestinal contiene una alta concentración de fármaco en relación al plasma ya que aquel, al atravesar la membrana, es arrastrado por la circulación sanguínea diluyéndose en el total del volumen plasmático, existiendo entonces un gradiente de concentración entre el lumen intestinal y el compartimento sanguíneo.

Las membranas biológicas son predominantemente lipofílicas y los fármacos penetran estas barreras principalmente en su forma molecular no disociada. Aquí es donde el coeficiente de reparto lípido/agua (K) juega un papel importante ya que sustancias de carácter lipofílico penetran más fácilmente la barrera gastrointestinal.

El coeficiente de reparto es la expresión de las características de distribución de una especie química entre una fase lipídica y una acuosa según se expresa en la ecuación siguiente:

$$K = \frac{C_l}{C_a} = \frac{\text{Concentración en fase lipídica}}{\text{Concentración en fase acuosa}} \quad [1.2]$$

En los estudios de absorción simulada "in vitro", se suelen utilizar como fases lipídicas, cloroformo, hexano y octanol. El concepto de coeficiente de reparto, si bien implica que moléculas más lipofílicas serán mejor absorbidas, los fármacos deben poseer una cierta solubilidad en agua, para poder ser distribuidos al otro lado de la membrana. Moléculas absolutamente lipofílicas no son bien absorbidas.

Hipótesis de Partición por pH. Brodie y cols (4,5), fueron los primeros investigadores en aplicar el principio conocido como "**hipótesis de partición por pH**": la proporción de la forma no ionizada de una molécula de un fármaco es función del pH del medio. La mayoría de los fármacos son electrolitos orgánicos débiles, cuya ionización depende del pH del medio y de las constantes de disociación K_a o pK_a de los fármacos. De acuerdo a esta teoría, los ácidos débiles son mejor absorbidos en el estómago y las bases débiles lo son desde el intestino delgado ya que, debido a las condiciones de pH imperantes en estas regiones del tracto gastrointestinal, estarían menos disociadas.

Aún cuando esta hipótesis ha sido criticada por algunos autores (6,7) por existir desviaciones en el comportamiento de algunos fármacos, el concepto es útil como guía para comprender el proceso de absorción.

1.2. CONSIDERACIONES GENERALES ACERCA DEL PROCESO DE DISOLUCION

La disolución de un sólido en un líquido no reactivo puede ser considerada como el fenómeno inverso a la cristalización. Desde el punto de vista macroscópico, la disolución de un sólido corresponde a la desintegración de la estructura cristalina bajo la acción del disolvente que la rodea. Las partículas así liberadas, se distribuyen en la fase solvente mediante el proceso de difusión que tiene lugar a partir de la superficie del sólido, llegando a ocupar todo el seno de la solución.

El estudio de los elementos básicos involucrados en la disolución da cuenta de los parámetros que la influyen y su importancia en este proceso. Tal tipo de información constituye una guía importante para el formulador. Sin embargo, una forma farmacéutica representa un problema más complicado y debería ser resuelto a través de estudios que se correlacionen con los resultados obtenidos "in vivo".

El proceso de disolución involucra la transferencia de las moléculas de un fármaco desde su estado sólido a un medio acuoso.

La velocidad a la cual un sólido se disuelve en un solvente fue estudiada, en términos cuantitativos, por Noyes y Whitney (8) en 1897, quienes, haciendo rotar cilindros de ácido benzoico y de cloruro de plomo en agua y, suponiendo que la superficie del sólido permanecía constante durante la experiencia, establecieron la ecuación siguiente:

$$\frac{dC}{dt} = K(C_s - C) \quad [1.3]$$

donde C es la concentración del soluto a tiempo t , dC/dt es la velocidad de cambio

de la concentración respecto al tiempo, K es una constante con dimensiones de $1/\text{tiempo}$ y C_s es la concentración de una solución saturada del soluto en el medio de disolución o bien, la solubilidad del sólido en este medio.

Nernst y Brunner (9), en 1904 hicieron una generalización teórica de la ley de Noyes y Whitney incluyendo el proceso de disolución dentro de las reacciones heterogéneas. Como tal, la velocidad de disolución estaría determinada por los procesos de difusión involucrados en el sistema. De este modo, aplicando la primera ley de difusión de Fick, la cantidad dm de una substancia que difunde en un tiempo dt a través de un plano perpendicular de área A , es directamente proporcional al cambio de concentración dc e inversamente proporcional a la distancia recorrida dx . Esto puede expresarse mediante la ecuación siguiente:

$$\frac{dm}{dt} = -DA \frac{dc}{dx} \quad [1.4]$$

en la que D es el coeficiente de difusión, el cual se define como la cantidad de soluto que difunde por unidad de área en la unidad de tiempo, cuando dc/dx , llamado gradiente de concentración, es igual a la unidad. D tiene, por lo tanto, dimensiones de área por unidad de tiempo, como, por ejemplo, $\text{cm}^2 \text{seg}^{-1}$.

Nernst y Brunner han postulado que sobre la superficie del sólido introducido en un líquido se forma una capa saturada de espesor h desde donde el soluto difunde hacia el seno de la solución. En esta película estática existiría un flujo laminar, o sea, el líquido circula en capas separadas y superpuestas las unas a las otras a una velocidad idéntica. En cambio, en el seno de la solución existiría un flujo turbulento. La ecuación de Noyes y Whitney, modificada por Nernst y Brunner, bajo las circunstancias descritas se expresa como:

$$\frac{dm}{dt} = \frac{D_s}{h} (C_s - C) \quad [1.5]$$

o bien:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{DS}{Vh} (C_s - C) = K (C_s - C) \quad [1.6]$$

donde

M = masa del soluto disuelto a un tiempo t

dM/dt = velocidad de disolución del sólido, en términos de masa disuelta

D = coeficiente de difusión del soluto en la solución

S = superficie del sólido expuesta al solvente

C_s = solubilidad del sólido en el solvente a la temperatura del experimento

C = concentración del soluto a tiempo t

V = volumen de la solución

K = constante de velocidad de disolución

dC/dt = velocidad de disolución, en términos de velocidad de cambio de concentración del soluto.

De la ecuación [1.6], se puede deducir que:

$$K = \frac{DS}{Vh} \quad [1.7]$$

ecuación que, para sistemas en los cuales se mide la velocidad de disolución intrínseca donde no existe variación apreciable de la superficie del sólido que se disuelve, adoptaría la forma:

$$K = \frac{D}{Vh} \quad [1.8]$$

Cuando C es considerablemente menor que la solubilidad C_s , el sistema constituye una condición "sink" y la concentración C puede ser eliminada de la ecuación (1.5) y (1.6). La ecuación (1.6) queda, entonces como:

$$\frac{dM}{dt} = \frac{DSC_s}{h} \quad [1.9]$$

En la derivación de las ecuaciones (1.5) y (1.6), se ha supuesto que h y S son constantes, lo cual la mayoría de las veces no es verdadero. La capa de difusión estática se encuentra alterada por la fuerza de agitación de la superficie de la forma farmacéutica (comprimido, por ej.), como se verá más adelante. S tampoco permanece constante ya que, cuando se trata de una forma farmacéutica, la superficie va disminuyendo con el tiempo hasta llegar a un valor nulo cuando la disolución es completa.

Si la superficie es mantenida constante, como sucede en aquellos casos en que se comprime fuertemente la sustancia pura y se deja solamente una cara expuesta al medio solvente (10), la ecuación de Noyes y Whitney puede ser reducida a:

$$\frac{dM}{dt} = KS \quad [1.10]$$

Con este método se mide la velocidad de disolución intrínseca, la cual se expresa en masa/tiempo/área. Esta forma de cuantificar la velocidad de disolución es útil para predecir las características de disolución en una forma farmacéutica. Una sustancia que posea una velocidad de disolución intrínseca mayor de 1 mg/min/cm² no provocaría problemas de biodisponibilidad; en cambio si la velocidad es inferior a 0,1 mg/min/cm² podría producir problemas en la absorción.

Hixon y Crowell (11), dedujeron una expresión conocida como "ley de la raíz cúbica", la cual representa a la velocidad de disolución en función del área superficial y de la concentración. Estos autores han señalado que el área superficial de una partícula es proporcional a su peso elevado a 2/3. De este modo, la constante de proporcionalidad K queda expresada por la densidad y el volumen. Si la superficie de la partícula permanece constante a medida que la partícula se disuelve, podemos sustituir, en la ecuación de Noyes y Whitney modificada por Nernst y Brunner (ecuación [1.6]), el factor S . Bajo condiciones en que $C_s \gg C$ y D , V y h son constantes, la ecuación puede ser integrada para dar:

$$m_0^{1/3} - m^{1/3} = k' t \quad [1.11]$$

donde m_0 es el peso inicial de la partícula sólida, m el peso a tiempo t de ésta y k' es la constante de velocidad de disolución.

Para que esta ecuación sea aplicable, es preciso que la partícula sea esférica y que la masa total del líquido sea homogénea, para lo cual debe existir una agitación del medio de disolución.

Niebergall y col. (12), han extendido la ecuación de Hixon y Crowell para incluir sistemas multiparticulados:

$$m_0^{1/3} - m^{1/3} = k' N t \quad [1.12]$$

ecuación aplicable para N partículas, donde k' es una constante que incluye la superficie, volumen y densidad de las partículas.

1.3. FACTORES QUE INFLUENCIAN LA VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN

Las ecuaciones señaladas precedentemente incluyen, de modo directo o indirecto, a la mayoría de los factores susceptible de modificar la velocidad de disolución de sustancias sólidas en un solvente no reactivo. La disolución de sólidos depende de factores físicoquímicos que aportan ya sea, cambios en las características del soluto, esencialmente su solubilidad, o bien modificaciones

en el medio donde se lleva a cabo la disolución, en particular el espesor de la capa a través de la cual se realiza el intercambio de materia entre las partículas a disolver y el disolvente así como en la composición de este último.

Los factores que determinan la velocidad de disolución han sido expuestos en detalle en anteriores publicaciones (12), distinguiendo los factores dependientes del medio de disolución de aquellos que dependen del sólido a disolver. En esta clasificación de factores se incluyen sólo a aquellos que pueden afectar a sustancias puras y no a formas farmacéuticas, donde el efecto de los excipientes y los factores tecnológicos involucrados hacen variar notablemente las características de disolución de fármacos puros.

El estudio de los factores que resumimos a continuación puede servir de guía para la evaluación biofarmacéutica de materias primas en la industria farmacéutica y poder seleccionar aquellas más apropiadas para un determinado proceso.

A. Factores que dependen del medio de disolución

- a) Intensidad de la agitación
- b) Temperatura
- c) Composición del medio:
 - pH
 - viscosidad
 - presencia de adsorbentes
 - tensión superficial
 - sales u otros compuestos

B. Factores que dependen del sólido a disolver:

- a) La solubilidad, que depende de:
 - la naturaleza química: sal, ácido, éster, etc.
 - el polimorfismo
 - las impurezas
- b) La superficie libre, que depende de:
 - el tamaño de las partículas
 - de la porosidad

1.3.1. FACTORES QUE DEPENDEN DEL MEDIO DE DISOLUCION

A. Intensidad de la agitación.

La región de la capa límite o capa de difusión de Nernst (h), ejerce una resistencia al proceso de disolución y la difusión de las moléculas del soluto desde esta capa es proporcional a la movilidad de las moléculas a través de ésta e inversamente a su espesor, como ha quedado establecido en las ecuaciones

precedentes. El espesor de esta capa es susceptible de variar bajo la influencia de factores como la agitación, la viscosidad, la adsorción, etc.

Uno de los métodos empleados con mayor frecuencia para acelerar la velocidad de disolución de una sustancia sólida en un líquido, consiste en agitar la masa líquida mediante algún dispositivo adecuado. Los equipos actualmente utilizados en los estudios de disolución incluyen sistemas de agitación que permiten acelerar el proceso aumentando la velocidad de la difusión de las moléculas desde la capa límite hacia el seno de la solución.

B. Influencia de la temperatura

La temperatura influye profundamente en la solubilidad de sólidos en líquidos y, por consiguiente, en su velocidad de disolución. Según la ley de Le Chatellier, un proceso endotérmico es favorecido por el aumento de temperatura, no así aquellos procesos exotérmicos que exhiben calores de disolución negativos. La mayoría de los sólidos presentan calores de disolución positivos y, por lo tanto, un aumento de temperatura, favorece la solubilidad y la velocidad de disolución.

C. Influencia de la composición del medio de disolución

Sin duda, las características del medio de disolución juegan un papel importante en la velocidad de disolución así como en la solubilidad de las sustancias medicamentosas. A continuación examinaremos algunas de las características más importantes.

a) Influencia del pH

La solubilidad de un electrolito débil varía considerablemente en función del pH. Al considerar la solubilidad total de una sustancia débilmente ácida, ésta puede expresarse como sigue:

$$C_t = C_0 + [A^-] \quad [1.12]$$

donde C_0 es la solubilidad intrínseca del ácido no dissociado y $[A^-]$ es la concentración del anión, que a su vez puede expresarse de la siguiente manera:



$$K_a = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]} \quad [1.14]$$

Luego:

$$[A^-] = \frac{K_a [HA]}{[H^+]} = \frac{K_a C_0}{[H^+]} \quad [1.15]$$

Por lo que:

$$C_s = C_0 + \frac{K_a C_0}{[H^+]} \quad [1.16]$$

$$C_s = C_0 \left(1 + \frac{K_a}{[H^+]} \right) \quad [1.17]$$

Análogamente, la solubilidad de una base débil puede expresarse por:

$$C_s = C_0 \left(1 + \frac{[H^+]}{K_a} \right) \quad [1.18]$$

Si se substituyen estas ecuaciones en la ecuación de Noyes y Whitney, se puede obtener la siguiente ecuación para un ácido débil;

$$\frac{dM}{dt} = KC_0 \left(1 + \frac{K_a}{[H^+]} \right) \quad [1.19]$$

y para una base débil:

$$\frac{dM}{dt} = KC_0 \left(1 + \frac{[H^+]}{K_b} \right) \quad [1.20]$$

Estas ecuaciones son aplicables a condición de que $C_s \gg C$ (C es menor que $0,1C_s$) e indican que la velocidad de disolución de un ácido débil aumenta si se incrementa el pH (disminución de $[H^+]$), en tanto que la velocidad de disolución de las bases débiles disminuye.

b) Influencia de la viscosidad.

Si se considera que el coeficiente de difusión es inversamente proporcional a la viscosidad del medio, resulta evidente que ésta puede afectar en forma negativa a la velocidad de disolución de un sólido en un medio acuoso. Por otra parte, la movilidad de las partículas disueltas a través de la capa de difusión es inversamente proporcional a la viscosidad. La relación entre el coeficiente de difusión y la viscosidad queda especificada en la ecuación de Stokes-Einstein:

$$D = \frac{RT}{6\pi\eta rN} \quad [1.22]$$

En que R es la constante de los gases, T la temperatura absoluta y η la viscosidad del medio.

Una relación empírica entre la velocidad de disolución y la viscosidad es (14):

$$R = k\eta^\alpha \quad [1.23]$$

donde R es la velocidad de disolución, η la viscosidad del medio de disolución y k y α son constantes que dependen del sistema. Un gráfico de la forma logarítmica de la ecuación (1.23)

$$\log R = -\alpha \log \eta + \log k \quad [1.24]$$

puede ser utilizado para evaluar α , que es la pendiente y $\log k$, que es el intercepto con la ordenada.

c) Influencia de los adsorbentes

En general, en el proceso de disolución, la concentración de soluto en la solución aumenta y el gradiente de concentración disminuye y, como una consecuencia de esto último, la velocidad de disolución también disminuye. En cambio si la solución contiene un agente adsorbente, las moléculas del soluto disueltas se fijan sobre la superficie activa del adsorbente y de este modo el gradiente de concentración tiende a permanecer constante, lo que también sucede, al menos teóricamente, con la velocidad de disolución.

d) Influencia de la tensión superficial.

La acción de los agentes tensioactivos, es decir, aquellas sustancias que, agregadas a una solución provocan una disminución de su tensión superficial, ha sido objeto de numerosos estudios tendientes a puntualizar su efecto sobre la velocidad de disolución de medicamentos. Muchos de los tensioactivos ensayados contribuyen a aumentar la velocidad de disolución de medicamentos y hoy día es corriente el empleo de estas sustancias en las formulaciones de comprimidos y cápsulas con este objeto.

Solvang y Finholt (15) han señalado que el jugo gástrico humano posee una tensión superficial bastante más baja que el agua debido, probablemente, a la presencia de sustancias tensioactivas fisiológicas. Estos autores han determinado que la tensión superficial del jugo gástrico humano se sitúa en un valor

cercano a las 45 dinas/cm, siendo la del agua de 72 dinas/cm. Al mismo tiempo han demostrado que tanto la velocidad de disolución como la solubilidad de la fenacetina en el jugo gástrico humano son superiores a las encontradas en HCl 0,1 N.

Finholt y cols. (16) han encontrado que el polisorbato 80 produce un incremento de la velocidad de disolución de la fenacetina, en tanto que con respecto al ácido acetilsalicílico, los resultados son más bien contradictorios: cuando aumenta el tamaño granulométrico del principio activo la velocidad disminuye mientras que si se emplea un fármaco en forma de polvo fino, la velocidad de disolución aumenta.

Del examen de los resultados obtenidos por los diferentes investigadores, se puede concluir que la acción de los agentes tensioactivos sobre la velocidad de disolución de sustancias sólidas parece ser bastante compleja. Dicha acción corresponde, en resumen, a por lo menos dos mecanismos probables:

a) Los agentes tensioactivos pueden mejorar la humectación de las partículas favoreciendo el contacto entre éstas y el disolvente. En consecuencia, la superficie libre para el ataque por el líquido disolvente es acrecentada. Esta acción es la que permite que fármacos hidrofóbicos, como la fenacetina, mejoren sus características de disolución en presencia de tensioactivos.

La humectación de un sólido por un líquido se ilustra mejor por el comportamiento de una pequeña gota de líquido colocada en una superficie sólida. Se puede decir que la superficie del sólido está perfectamente humectada cuando el ángulo de contacto, θ , medido a través del líquido, es igual a cero. Si este ángulo está comprendido entre 90° y 180° , como sucede en el sistema agua/aceite, la humectación es nula.

En un sistema sólido/líquido se admite la coexistencia simultánea de tres interfases, siendo la fase gaseosa (aire) la que es desplazada o la que provoca el desplazamiento. Volviendo al caso de la pequeña gota líquida sobre una superficie plana sólida, ilustrada en la figura 1.1, pueden visualizarse tres tipos de tensiones interfaciales:

- la tensión interfacial sólido/aire (γ_{sa})
- la tensión interfacial sólido/líquido (γ_{sl})
- la tensión interfacial líquido/aire (γ_{la})

Para comprender mejor el proceso de humectación, se puede emplear la ecuación de Young, cuando se alcanza el equilibrio de fuerzas interfaciales:

$$\gamma_{sa} = \gamma_{sl} + \gamma_{la} \cos \theta \quad [1.25]$$

y despejando $\cos \theta$ se obtiene:

$$\cos\theta = \frac{\gamma_{sl} - \gamma_{sl}}{\gamma_{sl}} \quad [1.26]$$

lo cual expresa la dependencia de θ sobre las diferentes tensiones interfaciales. Se puede concluir, entonces, que la humectación es favorecida si los valores de γ_{sl} y γ_{sl} son pequeños y si γ_{sl} es grande. Si el valor de $\cos\theta$ es igual a 1, la humectación es completa, ya que θ es igual a cero.

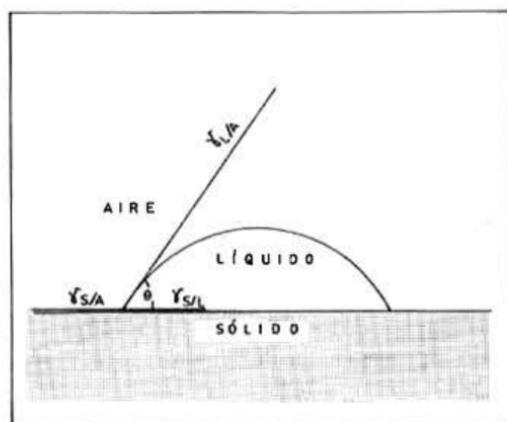


Fig. 1.1. Tensiones interfaciales

La humectación completa no se realiza más que cuando la tensión interfacial sólido/líquido adquiere un valor inferior a la tensión interfacial sólido/aire sobre toda la extensión de la superficie sólido/líquido. Este resultado se alcanza, teóricamente, cuando una película monomolecular de tensioactivo recubre esta interfase. Es pues evidente, que la cantidad de substancia tensioactiva necesaria para lograr este fin dependerá de la magnitud de la superficie específica del producto a recubrir. Cuanto más grande sea aquella, mayor será la cantidad de agente tensioactivo necesaria para lograr este recubrimiento.

b) Los agentes tensioactivos pueden aumentar la solubilidad de los productos insolubles o poco solubles por un efecto de solubilización micelar. Una substancia tensioactiva no ejerce acción sobre la solubilidad de las substancias hidrófobas cuando se encuentran dispersas al estado molecular en la solución. Teóricamente, para que este efecto solubilizante se realice, la concentración del

tensioactivo debería estar sobre la concentración micelar crítica (CMC), concentración a la cual comienzan a formarse las micelas del tensioactivo. Sin embargo, algunos autores han encontrado efecto solubilizante a concentraciones bajo la CMC (17,18).

El concepto de micelización involucra que a una cierta concentración, las moléculas de tensioactivos forman agregados en dicha solución, las cuales están en equilibrio dinámico con las moléculas libres (monómeros) en solución. Esto significa que las micelas están continuamente rompiéndose y reformándose.

Tanto los tensioactivos iónicos como los no iónicos forman sistemas micelares. Se supone que las micelas iónicas, que tienen bajo número de agregación forman micelas esféricas o por lo menos muy cerca de la esfericidad. La porción hidrofóbica del tensioactivo se localiza en el centro de la esfera y son estos grupos los que pueden disolver partículas hidrofóbicas formando las soluciones micelares, llamadas también "falsas soluciones".

En general, las moléculas no iónicas forman micelas más grandes que los compuestos iónicos. Como consecuencia de su gran tamaño las micelas son, frecuentemente, asimétricas. Los derivados polioxietilados, por ej. los polisorbatos, forman micelas con un núcleo hidrofóbico rodeado de una capa de grupos oxietilénicos que, a menudo, forman una empalizada y por lo general tienden a ser altamente hidratadas por unión de moléculas de agua mediante puentes de hidrógeno.

Entre los factores que afectan la concentración micelar crítica y el tamaño de las micelas tenemos la estructura del grupo hidrofóbico, la naturaleza del grupo hidrofílico, la naturaleza de los contraiones, la adición de electrolitos y la temperatura.

c) Influencia de la presencia de sales u otros compuestos.

Cuando se introducen sustancias iónicas neutras (NaCl) y no iónicas (dextrosa), puede existir una modificación de la velocidad de disolución. Higuchi (19) ha demostrado que ciertas sustancias pueden modificar las características de difusión de las moléculas. Por otra parte, al agregar electrolitos a una solución, puede modificarse el producto de solubilidad de un soluto y, de esta manera, su solubilidad.

1.3.2. FACTORES QUE DEPENDEN DEL SOLIDO A DISOLVER

A) La solubilidad.

La solubilidad es un parámetro termodinámico que representa la concentración de la solución de un fármaco en equilibrio con el soluto. Según la ecuación de Noyes y Whitney, la solubilidad de una sustancia representa el factor más

importante en la velocidad de disolución, ya que, si la superficie del sólido permanece constante durante todo el proceso de disolución, la velocidad de disolución es directamente proporcional a la solubilidad, C_s .

Varios factores pueden modificar la solubilidad de una sustancia sólida:

a) **Naturaleza química del sólido.**

Si consideramos como solvente solamente al agua, ésta constituye un excelente medio en el cual los electrolitos se disocian fácilmente en iones. Respecto a aquellas sustancias que contienen a la vez una parte polar y otra no polar, su solubilidad en agua depende de la relación entre cada uno de estos grupos. De este modo, en una cadena hidrocarbonada, la presencia de grupos polares (-OH, -COOH, -CO, -CONH₂), capaces de formar uniones H, permite explicar la solubilidad de las sustancias en agua, siempre que el número de estos grupos sean prioritarios en la molécula. La solubilidad decrece a medida que estos grupos polares, en relación con los no polares, disminuye en la molécula.

Otro modo de influir en la solubilidad de una sustancia sólida y, por consiguiente en su velocidad de disolución, consiste en emplear sales de sustancias ácidas o básicas. En la tabla 1.1 se comparan las velocidades de disolución intrínseca de diferentes sales de tolbutamida y en la tabla 1.2, la velocidad de disolución de tetraciclinas, conforme a los datos aportados por Nelson y colaboradores (20, 21).

Tabla 1.1. Velocidad de disolución "in vitro" de varias formas de tolbutamida (tomada de E. Nelson y col, ref. 20).

Forma de Tolbutamida	Velocidad de disolución (mg/cm ² /hora)	
	HCl 0,1 N pH 1,0	Tris (hidroximetil aminometano) pH 7,2
1- Amino -20- propanol	207	290
Sal sódica	1.069	868
2- Amino 2 metil 1 propanol	0,28	14
Tolbutamida (ácido)	0,21	3,1

Tabla 1.2 velocidad de disolución "in vitro" de varias formas de Tetraciclina, expresada en mg/cm²/min (Tomada de E.Nelson, ref. 21).

Forma de Tetraciclina	Medios Simulados		
	Gástrico	Intestinal Neutro	Intestinal Alcalino
Clorhidrato	4,1	1,8	3,8
Base	2,6	<0,001	<0,001
Complejo hexametáfosfato sódico	6,1	1,7	26
Tetraciclina fenolsulfotaleína	0,12	0,09	3

b) Polimorfismo.

Un factor que tiene una consecuencia importante en la disolución y en la disponibilidad biológica de los fármacos, es el polimorfismo, que es la propiedad que tienen ciertas sustancias de existir en más de una forma cristalina. Recordemos que las sustancias pueden cristalizar en diferentes estados o estructuras cristalinas, como las representadas en la figura siguiente:

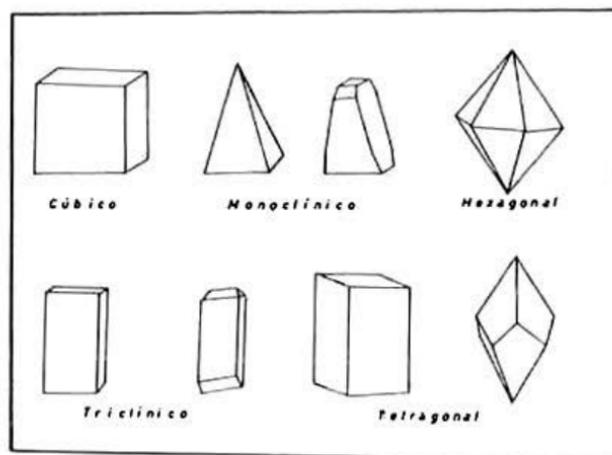


Fig 1.2.Estados cristalinos

Las sustancias cristalinas pueden caracterizarse por su **hábito** y por su **estructura interna**. Hábito es la descripción de la apariencia externa del cristal.

Por ejemplo, los cristales pueden tener hábitos que se describen como tabulares, laminares, prismáticos, aciculares (parecidos a agujas), cúbicos, etc.

La estructura interna es el arreglo molecular dentro del sólido, detectable mediante un espectro de difracción de rayos X.

La cristalización desde soluciones puede ser considerada como 3 procesos sucesivos:

- a) la sobresaturación de la solución
- b) la formación del núcleo cristalino
- c) crecimiento del cristal alrededor del núcleo.

Si el ambiente donde crece el cristal afecta su estructura externa sin cambio de su estructura interna, se originan diferentes hábitos. Estas alteraciones son causadas por interferencia con los cristales vecinos que crecen simultáneamente o con las paredes de los depósitos donde se realiza la cristalización. Como resultado de esta interferencia, el desarrollo de caras planas puede estar inhibido y el cristal puede crecer en forma irregular ya que las caras están restringidas a ocupar solamente los espacios que quedan entre las sustancias ya cristalizadas (22). Estos cristales irregulares se describen como anhédricos o alotriomórficos. Aquellos cristales limitados por caras planas se denominan euhédricos o iodomórficos.

Los cristales anhédricos, aunque son de formas irregulares, tienen un ordenamiento interno regular, lo cual puede ser verificado por difracción de rayos X.

El hábito de un cristal puede ser modificado por la supersaturación del líquido madre, por la naturaleza del solvente de cristalización o por la presencia de solutos, con solventes y iones extraños (impurezas). Por ejemplo, los colorantes sulfónicos de naturaleza ácida alteran el hábito de los nitratos de amonio, de potasio y de sodio. Los tensioactivos en el medio solvente pueden alterar el crecimiento de cristales por adsorción en las caras del cristal durante su crecimiento, lo cual es más notorio en los tensioactivos catiónicos.

Como basta un pequeño cambio en estas variables para modificar el hábito de un cristal, la duplicación de hábitos necesita una cristalización bajo condiciones idénticas.

Las estructuras cristalinas son características para cada sustancia. En ciertas circunstancias, se pueden producir alteraciones en el modo de cristalizar de los fármacos, inducidas por el tipo de solvente desde donde cristalizan por la temperatura, el calor, la presión, etc., originando un cambio en la estructura interna, formándose así los polimorfos. Incluso se han mencionado posibles cambios polimórficos durante ciertos procesos posteriores a la cristalización, como por ejemplo la molienda o pulverización e incluso durante la fase de compresión (23).

Las formas polimórficas representan diferentes estados de actividad termodinámica y, como tal, presentan diferentes propiedades físicas o fisicoquímicas. Por ejemplo, poseen diferentes espectros de difracción a los rayos X, lo cual sirve para su identificación. Otras propiedades que se encuentran alteradas son el punto de fusión y la solubilidad. Justamente, en estos cambios se basan las técnicas que se emplean en la actualidad para caracterizar a los polimorfos, técnicas que resumimos en la tabla siguiente:

Tabla 1.3. Métodos empleados para caracterizar polimorfos.

Microscopía
Punto de Fusión
Análisis térmico (DSC, DTA o TGA)
Espectroscopia infrarroja
Difracción de Rayos X
Microscopía electrónica de barrido
Análisis termogravimétrico
Estudios de disolución o solubilidad

La microscopía puede ser, en algunos casos, útil para determinar el polimorfismo; sin embargo se necesita ser un microscopista muy entrenado para poder distinguir entre un polimorfo o un simple cambio de hábito.

Una primera instancia, útil en la caracterización de polimorfos es la determinación del punto de fusión basándose en las diferentes características de fusión de los polimorfos. Los análisis térmicos son, en la actualidad muy empleados. La calorimetría diferencial de barrido (DSC) y el análisis térmico diferencial (DTA), miden la pérdida o ganancia de calor resultante de los cambios físicos en la muestra, en función de la temperatura. Cambios endotérmicos (absorción de calor) son la fusión, la ebullición, la sublimación, la vaporización, la desolvatación, transiciones sólido-sólido y degradación química. La cristalización y degradación son, por lo general, procesos exotérmicos.

Los análisis termogravimétricos (TGA) miden los cambios de peso de una muestra en función del tiempo (isotérmico) o de la temperatura. Los procesos de desolvatación y descomposición son frecuentemente investigados por TGA.

Una técnica importante en la caracterización de los polimorfos, es la difracción de rayos X. La orientación de la red cristalina en una muestra de polvo causa una dispersión de los rayos X con un modelo típico. Cada modelo de difracción es característico para una red cristalina de un compuesto determinado y cualquier variación en la estructura interna del cristal se traduce en un modelo diferente.

Los polimorfos de mayor energía libre (más inestables), son los más solubles. Cambios en las características de solubilidad pueden hacer sospechar la existencia de formas polimórficas en un fármaco. Como se ha discutido anteriormente, modificaciones en la solubilidad provocan, frecuentemente, cambios en la velocidad de disolución y en la biodisponibilidad.

El incremento de la solubilidad de las formas metaestables, se expresa a través de la llamada relación de solubilidad, que se obtiene dividiendo la concentración a saturación de la forma metaestable por la de la estable. Por ejemplo, la relación de solubilidad para los polimorfos del palmitato de cloranfenicol es 3,6, lo que significa que el polimorfo B es 3,6 veces más soluble que la forma A de este antibiótico.

La ocurrencia de formas polimórficas es relativamente común y se estima que alrededor de un tercio de los productos orgánicos presentan el fenómeno del polimorfismo.

Los polimorfos pueden ser clasificados como enantiótopos o monótopos. Los primeros son reversibles y pueden pasar desde una forma metaestable, termodinámicamente inestable, a una forma estable, menos energética.

Un análisis general sobre las consideraciones termodinámicas y sus relaciones con la solubilidad de las formas polimórficas ha sido efectuado por Higuchi y colaboradores (24).

De los resultados de los diferentes investigadores se puede concluir que las solubilidades y velocidades de disolución de las formas inestables de los polimorfos son muy superiores a las formas estables.

Tawashi (25,26), ha realizado estudios con una variedad polimorfa de ácido acetilsalicílico, obtenida por cristalización con hexano, tanto desde el punto de vista de su velocidad de disolución como de su velocidad de absorción gastrointestinal. Los resultados demuestran también que la forma II, metaestable es más soluble, se disuelve con mayor rapidez y permite obtener niveles sanguíneos más elevados que la forma I, estable. Resultados semejantes se han encontrado para los polimorfos de palmitato y estearato de cloranfenicol, en los cuales las formas inestables poseen mayor velocidad de disolución (27,28).

El palmitato de cloranfenicol tiene tres formas cristalinas A, B y C y una amorfa. La forma A posee una cinética de disolución más baja que las formas B y C y es prácticamente inactiva. Otsuka y Kaneniwa (29,30) han encontrado que la forma activa, B, luego de una molienda prolongada (150 minutos) en molino de bolas, se transforma en la forma A, inactiva. La presencia de 1% de cristales de la forma A acelera el proceso de transformación realizándose ésta en sólo 40 minutos de molienda.

Este efecto de la pulverización así como también la compresión puede ser una causa de transformación polimórfica, como se ha descrito para la fenilbutazona (31).

Como se ha mencionado anteriormente, el efecto biológico de estos polimorfos se traduce en una variabilidad de las características de absorción o por manifestaciones tóxicas. La mayor toxicidad de algunas nistatinas se ha atribuido a la existencia de polimorfos (32). Algunas sustancias cristalinas suelen tener varios polimorfos. Por ejemplo, de la sulfapiridina y del ácido acetilsalicílico se han descrito 6 polimorfos distintos, con diferentes características de solubilidad (33, 34, 35).

Se asocia también con el polimorfismo, la existencia de formas no cristalinas (amorfas) y los pseudopolimorfos o solvatos. La energía requerida para que una molécula del fármaco pueda escapar del cristal es mucho mayor que aquella requerida para escapar del polvo amorfo. En consecuencia, la forma amorfa de un fármaco es siempre la más soluble y la que tiene mayor velocidad de disolución. Estudios "in vitro", por ej. han mostrado que la forma cristalina de la novobiocina se disuelve muy lentamente, comparado con la forma amorfa (36). En un trabajo reciente hemos encontrado, igualmente, que la forma amorfa del palmitato de cloranfenicol se hidroliza, "in vitro", más rápido que la forma cristalina estable, y a la vez proporciona un nivel plasmático más elevado del antibiótico (37).

Ultimamente se han obtenido transformaciones de formas cristalinas de fármacos poco solubles como nifedipino, cortisona, fenitoína u otros, a formas amorfas por un método de trituración y mezclado por rodillos compactadores (38, 39), con lo cual se ha aumentado considerablemente la velocidad de disolución de estos fármacos.

Algunas formas anhidras suelen hidratarse durante los estudios de disolución, como sucede con el ácido iopanoico (40), que posee dos polimorfos y una forma amorfa. La forma II, inestable, se disuelve 1,5 veces más rápido que la forma I estable y la amorfa, 10 veces más rápido que la forma II. Durante los estudios de disolución, la forma amorfa se transforma en la forma I, hidratada. Este proceso se visualiza a través de la cinética de disolución de la forma amorfa, la cual es rápidamente soluble pero, a través del tiempo, la curva de disolución presenta una pendiente negativa y se confunde, al cabo de 12 horas con la máxima solubilidad de la forma I.

Un caso típico de diferencia de solubilidad de solvatos lo constituye el clásico ejemplo de las ampicilinas. Poole (41, 42), ha encontrado que la solubilidad de las formas anhidras de ampicilina es ligeramente superior a la de la forma trihidratada. Al mismo tiempo, la velocidad de disolución de la forma anhidra es también superior. Se han descrito resultados semejantes para formas anhidras e hidratadas del fenobarbital (43).

La carbamazepina presenta dos formas polimórficas, la alfa carbamazepina, polimorfo trigonal y la beta carbamazepina, que es la normal y que cristaliza en

el sistema monoclínico. La transformación polimórfica puede ser causada por la molienda de la droga. Además, presenta dos pseudopolimorfos, un dihidrato y un acetato (44). La transición de la alfa carbamazepina en la forma dihidratada tiene lugar muy rápidamente en contacto con el agua, de modo que la determinación de la velocidad de disolución de la primera, bien podría reflejar la velocidad de disolución de la forma hidratada. La forma alfa y la hidratada son las que presentan mejores características de compresibilidad, pero estas formas no son estables y durante la fase de compresión pasan a la forma beta (45).

c) Impurezas.

Las trazas de impurezas, no detectables por los métodos químicos ordinarios, que suelen ser aceptados por las farmacopeas, pueden inhibir la disolución. El efecto de las impurezas en la disolución y modificación de las características cristalinas de diferentes materiales ha sido extensamente analizado por Tawashi (44).

Saad e Higuchi (47), han señalado que la velocidad de disolución del colesterol es inhibida en medio acuoso por la presencia de trazas de colato de sodio. La solubilidad del colesterol en presencia del colato no se modifica, por lo que estos autores explican el fenómeno como la formación de una barrera que impide el transporte interfacial desde la solución.

Por otra parte, Piccolo y Tawashi (48) han realizado estudios acerca del efecto de varios colorantes en la disolución de fármacos. Estos investigadores han encontrado que ciertos colorantes, a muy bajas concentraciones, pueden inhibir la velocidad de disolución del sulfatiazol, del fenobarbital, del timol, de la sulfaguanidina y del dietilestilbestrol. La reducción de la velocidad del proceso puede llegar hasta un 55%.

Este hecho reviste importancia debido a que son numerosos los productos medicamentosos a los cuales se agregan colorantes; en consecuencia podrían plantearse problemas de biodisponibilidad con el empleo de estos productos.

Interesa señalar que los colorantes catiónicos a bajas concentraciones, ejercen un efecto inhibitorio más marcado que los aniónicos, lo que sugiere que la fuerza de adsorción en la superficie del cristal es más intensa.

B. La superficie libre.

a) Tamaño de partículas.

Resulta obvio que, si la velocidad de disolución es directamente proporcional al área superficial, una disminución del tamaño de partículas, que se traduce en un aumento del área, proporcionará velocidades de disolución mayores. Desde muy antiguo se ha recurrido, en forma empírica, a la molienda o

pulverización de las sustancias sólidas con el objeto de acelerar la disolución.

Finholt y colaboradores (15), han demostrado este efecto en un estudio acerca de la cinética de disolución de la fenacetina, fenobarbital y ácido acetilsalicílico en HCl 0,1 N, agregando una pequeña cantidad de polisorbato 80 para impedir la flotación de las partículas. En los 3 casos, demuestran que la velocidad de disolución aumenta paralelamente con la disminución de la fracción granulométrica ensayada.

La griseofulvina es un ejemplo típico donde la pulverización o la micronización ejerce un efecto espectacular en las propiedades de disolución y en la absorción gastrointestinal. Este antibiótico tiene una baja solubilidad en agua, que limita la absorción. Sin embargo, la absorbabilidad de la griseofulvina aumenta linealmente con el aumento de superficie (49). La absorción de una dosis oral de griseofulvina aumenta 2,5 veces cuando el área superficial aumenta 6 veces. Esto ha permitido rebajar las dosis a menos de un 50% al emplear la forma micronizada de este antibiótico.

Un hecho, que generalmente no se toma en cuenta, es que el efecto de la pulverización fina tiene como consecuencia un aumento en la solubilidad de los sólidos, como ha sido demostrado por Gibbs (50). Freundlich (51), basándose en una ecuación derivada por Ostwald (52) ha resumido en una ecuación la relación entre los parámetros tamaño y solubilidad:

$$\frac{\ln S}{S_{\infty}} = \frac{2 \gamma M}{rdRT} \quad [1.27]$$

donde, S es la solubilidad de la partícula esférica de radio r ; S_{∞} es la solubilidad de una partícula infinitamente grande (de radio $=\infty$); M es el peso molecular de la sustancia, γ la tensión interfacial sólido/líquido; d la densidad del sólido y R y T son la constante de los gases y la temperatura absoluta, respectivamente.

Si se considera que, γ , M , R , T y d son constantes, esta ecuación puede expresarse como:

$$\ln \frac{S}{S_{\infty}} = \frac{\alpha}{r} \quad [1.28]$$

o bien:

$$S = S_{\infty} e^{-\alpha/r} \quad [1.29]$$

en la cual:

$$\alpha = \frac{2 \gamma M}{dRT} \quad [1.30]$$

Para $M=50$; $\gamma = 30 \text{ erg/cm}^2$ y $d=1$, Hiestand y col., (53) han encontrado las siguientes relaciones para la solubilidad de partículas pequeñas:

$r (\mu\text{m})$	S
0,01	7,00 S_{∞}
0,10	1,12 S_{∞}
1,00	1,01 S_{∞}
10,00	1,001 S_{∞}

De esta tabla se infiere que en las partículas inferiores a $1 \mu\text{m}$, el valor de S es apreciablemente mayor que en las partículas más grandes.

b) Porosidad

La influencia de la superficie creada por los poros en una masa cristalina ha sido estudiada siguiendo la velocidad de disolución de comprimidos de ácido benzoico en agua destilada a la que se ha agregado un detergente, y de comprimidos a los cuales se les ha extraído el aire de los poros mediante la aplicación de vacío (54). Así se ha podido demostrar que la velocidad de disolución de los comprimidos en los cuales se ha eliminado el aire de los poros es más elevada que en aquellos no sometidos a este tratamiento, debido a un mejor contacto del líquido con la superficie porosa. Este mismo resultado se ha obtenido empleando soluciones de detergentes, en las cuales la pequeña tensión interfacial favorece el contacto con la superficie total de los poros, provocando un aumento de la velocidad de disolución.

En el caso de los productos sólidos obtenidos por granulación u otros procedimientos en los cuales se crean grandes superficies a causa de la porosidad del material, la velocidad de disolución también aumenta.

En otros estudios se ha tratado de demostrar el efecto de la porosidad sobre productos liofilizados (55). En estos casos se ha encontrado también que estos productos, a causa de la gran superficie creada por el proceso de liofilización, presenta velocidades de disolución enormemente aumentadas.

c) Forma geométrica.

Rippie y Johnson (56) han intentado esclarecer la influencia de la forma geométrica de los cristales en la velocidad de disolución. El estudio correspondiente deja en claro que este factor ejerce un efecto significativo en el proceso pero que, a su vez, es de gran complejidad.

1.4. METODOS QUE PERMITEN AUMENTAR LA VELOCIDAD DE DISOLUCION DE FARMACOS POCO SOLUBLES.

En las exposiciones anteriores hemos examinado los factores que influyen en la velocidad de disolución de sustancias sólidas, de donde podemos concluir que las limitadas características de disolución de algunos principios activos, relativamente insolubles en agua, entraba las posibilidades de uso de numerosos fármacos que no se disuelven adecuadamente en el tracto gastrointestinal, originando problemas de biodisponibilidad.

De acuerdo a lo descrito anteriormente, es posible formular algunas consideraciones prácticas para establecer algunos métodos que permitan acrecentar la solubilidad y, por consiguiente, la velocidad de disolución. Para lograr este objetivo se podría variar la naturaleza química del producto y obtener derivados más solubles, como sucede con las sales de ácidos y bases débiles, emplear tensioactivos, utilizar sustancias amorfas o estados polimórficos de mayor solubilidad, disminuir el tamaño de partículas mediante una pulverización adecuada, etc.

En esta sección describiremos algunos sistemas especiales que permiten, en general, obtener velocidades de disolución muy superiores a los obtenidos con los métodos normales.

Estos procesos conducen a sistemas mediante los cuales se logra la subdivisión de partículas hasta el estado molecular, la separación de partículas aglomeradas, la formación de complejos, etc. de uso cada vez más generalizado en los procesos industriales para mejorar las características biofarmacéuticas de los productos medicamentosos.

1.4.1. Dispersiones sólidas.

La reducción del tamaño de partículas puede obtenerse a través de las llamadas dispersiones sólidas. El término "dispersión sólida" ha sido definido como "la dispersión de uno o más agentes activos en un vector o soporte inerte o una matriz al estado sólido, preparada por métodos de fusión o por solventes"(58).

En este tipo de preparados se incluyen:

- las mezclas eutécticas
- las soluciones sólidas
- las precipitaciones amorfas en un portador cristalino
- las soluciones vítreas
- los coprecipitados
- la formación de complejos de inclusión.
- la deposición por solvente.

a) Mezclas eutécticas.

Los primeros investigadores en aplicar estas técnicas fueron Sekiguchi y Obi (59,60) quienes obtuvieron mezclas eutécticas y soluciones sólidas por fusión de fármacos de baja solubilidad con sustancias fisiológicamente inertes, rápidamente solubles en agua, como la urea y el ácido succínico. El fármaco y el vector soluble se mezclan y se calientan hasta fusión; el líquido homogéneo se enfría y, una vez al estado sólido, la masa se reduce a polvo y se tamiza a través de un tamiz de malla apropiada. Cuando este tipo de sistema se introduce en agua, la sustancia soluble se disuelve rápidamente y el medicamento poco soluble se libera en un estado de división muy fino lo que contribuye a aumentar su solubilidad y su velocidad de disolución.

Considerando los aspectos teóricos del procedimiento (61), los podemos resumir diciendo que cuando dos sustancias se funden conjuntamente, los líquidos resultantes pueden ser:

- no miscibles
- parcialmente miscibles
- completamente miscibles

Los diagramas de fases de los sistemas pueden darnos información útil acerca de estos fenómenos. En el caso de sustancias no miscibles, el diagrama de fases es muy simple, siempre que no se formen compuestos intermedios. En el caso de la figura 1.3, que representa el caso de una mezcla de A y B en diferentes proporciones, el componente B se separa cuando la mezcla tiene una composición de 0% a 40% de A. Inversamente, si la mezcla está constituida por 0% a 60% de B, se observará solamente la separación del producto A.

El punto de congelamiento inicial para toda composición cae sobre la línea que marca el límite del área líquida. A una composición líquida determinada y a una temperatura correspondiente a un punto en esta línea, puede existir un equilibrio entre dos fases y el líquido debe tener la composición indicada a cada temperatura cuando está en equilibrio con la fase sólida.

Cuando el sistema se encuentra a una temperatura dada o a una composición que está comprendida en las regiones marcadas "Líquido + sólido" (A + líquido o B + líquido), éste está formado por dos fases en equilibrio. Por ejemplo, en el diagrama de fases de la figura 1.3, a una temperatura t' corresponde una mezcla de B puro y de un líquido que contiene 40% de A 60% de B.

El punto de intersección, E, de las dos curvas que separan la zona líquida y la zona donde el líquido se encuentra en equilibrio con el sólido, se llama "punto eutéctico" (del griego: "fusión fácil") y es la temperatura más baja a la cual puede existir la fase líquida. A este punto corresponde una temperatura y una composición determinada que, para la mezcla del diagrama de la figura 1.3, corresponde a 40% de A y 60% de B. Un líquido de esta composición, al

enfriamiento forma dos fases sólidas separadas, A y B puras. Cuando una mezcla fundida posee un diagrama de fases como éste, la última gota de líquido contiene siempre la composición eutéctica y es solamente en el punto eutéctico que los dos sólidos se separan. El enfriamiento de las mezclas para cualquier otra composición no dará lugar a la separación de una sola fase sólida (62).

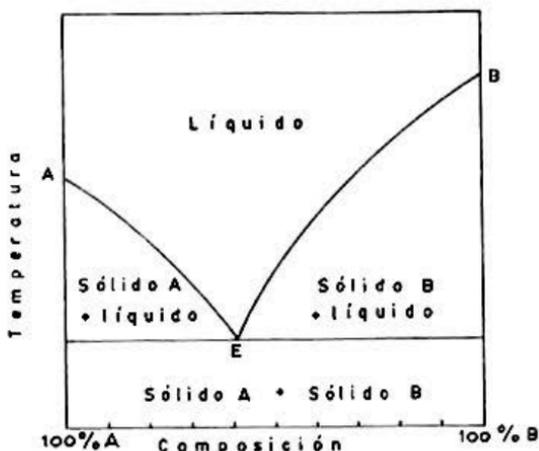


Fig 1.3 Equilibrio sólido-líquido en una mezcla binaria de sólidos.

El diagrama de fases representado en la figura 1.3 es un diagrama idealizado ya que siempre existe una cierta solubilidad de una sustancia en la otra. En estos sistemas, cuando la solubilidad de una sustancia en la otra al estado sólido es significativa, se dice que existe una solución sólida. En la práctica se considera que existe una solución sólida cuando la solubilidad de una sustancia en la otra al estado sólido sobrepasa el 5% (63), concepto que ha sido discutido posteriormente por otros autores.

b) Soluciones sólidas.

Una solución sólida es un sistema monofásico, homogéneo, compuesto de cristales mixtos, para los cuales la solubilidad de una sustancia en la otra es, a menudo limitada. La figura 1.4 representa un diagrama de fases característico de un sistema donde existe una solución sólida.

En el diagrama que va a continuación se constata que el sólido B está en el sólido A para formar una solución (región alfa) que tiene X% de B a saturación. Del mismo modo, el sólido A está disuelto en el sólido B (región beta) que

contiene Y% de A a la saturación. A la composición eutéctica (punto E), los cristales de la solución sólida saturada beta, precipitan para cristalizar alternadamente en una proporción fija.

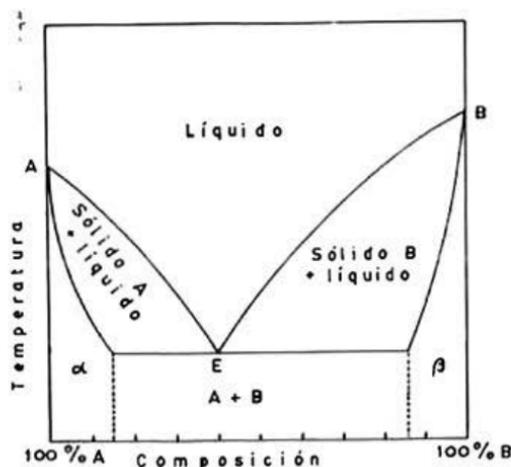


Fig. 1.4. Diagrama de fases de mezclas binarias de sólidos parcialmente miscibles con punto eutéctico.

Estos diagramas de fases son indispensables en el estudio de las dispersiones sólidas de fármacos pues nos permiten cuantificar las proporciones de cada componente de la mezcla y nos da indicaciones, además, de la estabilidad térmica de las sustancias. Los diagramas de fases pueden ser determinados por los puntos de fusión o las curvas de enfriamiento de las mezclas, por análisis térmico diferencial o por técnicas microtérmicas.

Cuando se quiere mejorar la solubilidad de un fármaco por medio de la formación de eutécticos o soluciones sólidas o, en general en todo tipo de dispersión sólida, el primer problema que se presenta es el de seleccionar las sustancias solubles que deben actuar como vectores o portadores ("carrier") y capaces de formar una mezcla eutéctica o una solución sólida con el fármaco. Según Ford (64), estas sustancias deben poseer las siguientes características:

- a) deben ser muy solubles en agua.
- b) no deben ser tóxicas.

c) aquellos que se usan por el método de fusión deben ser química, física y térmicamente estables, con un punto de fusión bajo para evitar un calentamiento excesivo durante la preparación de la dispersión.

d) aquellos portadores que se emplean por el método por solventes deben ser muy solubles en los solventes orgánicos corrientes.

e) el portador debe, preferentemente, aumentar la solubilidad del fármaco.

f) el portador debe ser químicamente compatible con el fármaco en el estado sólido y no debe formar complejos de constantes de asociación fuertes para no reducir la velocidad de disolución.

g) el portador debe ser fisiológicamente inerte.

Tal como en el caso de las mezclas eutécticas, las soluciones sólidas se obtienen por fusión de las mezclas en las proporciones determinadas por los diagramas de fases. Un enfriamiento rápido del producto fundido favorece la dispersión de fármaco en pequeñas partículas en la matriz del vector o portador. Debido a la influencia de este factor, el enfriamiento rápido se realiza de preferencia sobre placas de acero inoxidable previamente enfriadas. Una modificación de este proceso es el empleo del método llamado "congelación por spray" en secadores de spray proyectando las partículas del producto fundido sobre superficies metálicas enfriadas. Este método ha sido desarrollado por Kanig (65) para dispersiones de manitol y posteriormente se ha aplicado a sistemas de fenilbutazona con urea (66).

Generalmente, con las soluciones sólidas se logran mejores velocidades de disolución que con los eutécticos porque en los primeros la reducción de tamaño de las partículas es menor, generalmente entre 1 y 10 μm ; por otro lado, el compuesto disuelto (fármaco) se encuentra al estado amorfo dentro del vector cristalino.

Aumentos significativos de solubilidad y velocidad de disolución se han obtenido para la griseofulvina (67), cloranfenicol (68), ácido acetilsalicílico (69), sulfatiazol (59,60), entre otros.

c) Soluciones vítreas.

El concepto de soluciones vítreas fue primero introducido por Chiou y Riegelman (67) para describir sistemas en los cuales un soluto se disuelve en un sistema vítreo, originando formaciones homogéneas caracterizadas por su transparencia y fragilidad. Estos productos producen un débil efecto de difracción. La energía de la red cristalina es menor que la de una solución sólida, por lo que la velocidad de disolución de los fármacos en las soluciones vítreas es, teóricamente, mayor que en las soluciones sólidas.

El ácido cítrico es capaz de originar este tipo de formaciones vítreas (67). El producto es altamente viscoso y puede extenderse sobre un trozo de papel. Después de permanecer a 37° durante algunos días, se logra un producto vítreo transparente, duro y quebradizo. Un aumento considerable de la velocidad de disolución mediante estos sistemas, ha sido encontrada por Chiou y Riegelman

para la griseofulvina (67), así como de corticoides con azúcares como la dextrosa, galactosa y sacarosa (70).

d) Coprecipitados.

Los coprecipitados son dispersiones sólidas semejantes a las soluciones sólidas y difieren de éstos en que el tamaño de las partículas dispersas suele ser mayor que en las soluciones sólidas y el portador o vector es una macromolécula soluble, como la polivinilpirrolidona (PVP) o polietilenglicoles (PEG) 4.000 ó 6.000.

Los coprecipitados pueden ser obtenidos por fusión, por precipitaciones desde solventes o por un proceso que involucra una fusión del portador y adición del fármaco disuelto en un solvente apropiado.

El método por fusión es semejante al método señalado para la obtención de soluciones sólidas.

El método por solventes emplea solventes orgánicos en el cual se disuelve el fármaco y el vector y posteriormente el solvente es evaporado a presión reducida a varias temperaturas (71). Un inconveniente de este método es que generalmente se emplean grandes volúmenes de solventes lo que implica, en el plano de su aplicación industrial, tener un sistema de recuperación de éstos. Un método que ha dado buenos resultados para una rápida remoción del solvente es la liofilización, técnica que ha sido aplicada por algunos investigadores a dispersiones de ketoprofeno (72) y de dicumarol (73).

La elección del solvente y su velocidad de eliminación es crítica en la calidad de la dispersión, dado que el portador es soluble y el fármaco, la mayoría de las veces es hidrofóbico.

El nombre de coprecipitado a este tipo de dispersiones sólidas es debido a Bates (74), designación que ha sido criticada por otros investigadores ya que la mayoría de las veces no existe una precipitación del producto. Es por esto que se ha propuesto utilizar más bien el término "coevaporados", que se ajusta mejor al modo de obtención de estas dispersiones sólidas (73).

El aumento de la solubilidad y de la velocidad de disolución en estos sistemas puede deberse a diferentes causas:

- a) disminución del tamaño de las partículas dispersas.
- b) amorficidad de las partículas dispersas en el portador.
- c) aumento de la solubilidad del producto medicamentoso debido a la disminución del tamaño de partículas.
- d) el posible efecto de solubilización del portador o vector sobre las partículas dispersas del fármaco.
- e) ausencia de agregados o de aglomeración de partículas.
- f) aumento de la humectación del sólido finamente dividido, lo que acrecienta

ta su área disponible a la disolución.

g) cristalización en formas metaestables.

El tamaño molecular del vector en estos sistemas debe ser considerablemente mayor que el del fármaco (75). Por este motivo, la polivinilpirrolidona (PVP) y los polietilenglicoles (PEG) de pesos moleculares de 1.000 a 20.000, favorecen la formación de dispersiones sólidas intersticiales con los fármacos y, además, sus propiedades viscosantes a temperatura inmediatamente bajo el punto de congelación retardan la cristalización y favorecen el sobreenfriamiento del producto, manteniendo sus propiedades amorfas.

En recientes estudios con sistemas de griseofulvina y PEG 6.000 (76), hemos encontrado un buen resultado en la disolución de este antibiótico por el método que hemos llamado por "fusión parcial", donde sobre el PEG fundido se disuelve el fármaco, para luego proceder a su enfriamiento rápido sobre una superficie fría.

La principal ventaja de estas dispersiones sólidas son, desde luego, la rápida disolución y la mejor biodisponibilidad, como se ha demostrado para innumerables productos. Sin embargo, estos preparados no carecen de desventajas. Como la mayoría de las dispersiones contienen fármacos amorfos, estos son susceptibles de cambiar durante el almacenamiento, pasando a formas cristalinas de menor solubilidad. Otra desventaja es la de endurecerse durante un almacenamiento prolongado. Chiou y Riegelman (67) han encontrado que la dispersión de griseofulvina con PEG 6.000 o con ácido cítrico pierden la capacidad de disolución a través del tiempo. Por otra parte, algunas de estas dispersiones son químicamente inestables ya desde su preparación, como sucede con el ácido acetilsalicílico (77). Sin embargo, en otros productos como la tolbutamida con PEG 6.000, obtenidos por el método del solvente no se ha encontrado modificación del efecto hipoglucémico 12 meses después de su preparación (78). A la misma conclusión llegan otros autores con dispersiones de niclosamida en PEG 6.000 preparadas por el método de fusión (79).

e) Complejos.

La interacción de un fármaco con agentes complejantes pueden aumentar o disminuir la solubilidad y velocidad de disolución de un fármaco. Es muy conocido el caso de la mejor disolución de la benzocaína por complejación con cafeína (80) y de la digoxina con hidroquinona (81). La solubilidad del fármaco depende de la solubilidad del complejo y, principalmente, de la constante de disociación de éste.

Probablemente los complejos que más se estudian en la actualidad son aquellos de fármacos con ciclodextrinas, α , β , y γ , con las cuales es posibles obtener complejos de inclusión donde las moléculas de los fármacos quedan

incluidos en las cavidades relativamente hidrofílicas de las ciclodextrinas (82).

De éstas ciclodextrinas, la β -ciclodextrina es la que mejores resultados parece haber dado. En efecto, son numerosos los fármacos que se han incluido en la molécula de β -ciclodextrina, como la fenitoína (83), la tolbutamida (84), glicósidos digitálicos (85), acetoexamida (86), ibuprofeno (87), etc.

En un intento por mejorar las características de las ciclodextrinas como agentes portadores, se han preparado derivados de éstas. Los grupos hidroxilos de las ciclodextrinas sirven de punto de partida para modificaciones estructurales y se han logrado incorporar grupos funcionales hidrofílicos. Así se tienen β -ciclodextrinas metiladas (88), hidroxipropiladas (89), y poliméricas (90,91), las cuales han sido empleadas en el diseño de sistemas hidrosolubles.

Estos derivados de ciclodextrinas hidrofílicas son particularmente utilizados para aumentar la solubilidad y/o velocidad de disolución de fármacos de baja solubilidad por medio de la formación de complejos de inclusión.

Por el contrario, hay poca información acerca de derivados de ciclodextrinas hidrofóbicas, que puedan ser útiles para controlar la velocidad de liberación de fármacos hidrosolubles. Se ha encontrado, por ejemplo, que el diltiazem incluido en β -ciclodextrinas en las cuales se han incorporado grupos etilo, dietilo y trietilo en los grupos hidroxilos provocan una disminución de la velocidad de liberación del fármaco con lo cual puede ser regulada su entrega al organismo (92).

f) Deposición por solvente.

Monckhouse y Lach (93,94), así como Johanson y Moller (54) han descrito un método que permite obtener un preparado sólido constituido por una matriz inerte en cuya superficie se encuentra depositado el fármaco. Esto se consigue por simple evaporación del disolvente en el cual se ha disuelto el fármaco una vez que con la solución se ha impregnado un soporte inerte soluble o insoluble. El sólido se dispersa sobre la superficie del soporte formando una capa muy fina de partículas. Por este motivo, Monckhouse y Lach acuñaron el término "minuscular" para describir este estado de extrema división de las partículas depositadas sobre la superficie del vector.

Estos preparados se asemejan a los coprecipitados examinados anteriormente. La diferencia está en el soporte que puede ser insoluble, como el almidón o la sílice coloidal, aunque experimentos que hemos realizado con lactosa proporcionan también buenos resultados de disolución con fármacos como nifedipino, nitrendipino y nimodipino. Con este método se ha logrado también mejorar las características de disolución de algunos corticoides (95,96), así como para griseofulvina, indometacina, teofilina y eritromicina (97), obteniéndose en todos los casos, una mayor velocidad de disolución del principio activo.

1.4.2. Mezclas ordenadas

El concepto de "mezclas ordenadas" fue primero introducido para describir un tipo específico de distribución entre los componentes en mezcla, representando, en contraste con una mezcla al azar, un sistema ideal desde el punto de vista de la homogeneidad (98). Estos sistemas no están comprendidos entre las dispersiones sólidas ya que son simples mezclas físicas de dos o más componentes.

Las mezclas ordenadas se realizan aprovechando las interacciones adhesivas entre los componentes de una mezcla y se adaptan muy bien a las mezclas de polvos farmacéuticos donde existen, generalmente, mezclas de polvos muy finos (99, 100).

Una mezcla ordenada de un polvo es una mezcla de partículas grandes con finas en las cuales estas últimas se adhieren a la superficie de las partículas grandes, en forma separada unas de otras y no aglomeradas como sucede en una mezcla tradicional.

La cantidad de fármaco que puede ser incorporada está limitada básicamente por la cantidad del vector o soporte, en orden a evitar la saturación de la superficie y reducir la homogeneidad de la mezcla. Como soporte se utiliza corrientemente lactosa, manitol, etc., los cuales han dado muy buen resultado para mejorar las características de disolución de fármacos de solubilidad limitada. Las mezclas se realizan en un simple mezclador de volteo, donde se dejan homogenizar durante largo tiempo.

Para evaluar el momento en que las partículas del soporte y el fármaco han formado una mezcla ordenada se ha empleado la microscopía electrónica, técnica no muy adecuada para los procesos industriales. Un método que ha dado buen resultado es el de emplear tamices de aberturas de malla por donde no pueda pasar el soporte y sólo pueda hacerlo el fármaco de partículas finas. Mediante este método puede verificarse cuánto fármaco ha quedado adherido a las partículas del soporte y seguir la cinética del proceso para establecer el tiempo óptimo para la obtención de una mezcla ordenada perfecta (101).

1.5. METODOLOGIA EMPLEADA EN LOS METODOS DE DISOLUCION.

El ensayo de desintegración de comprimidos ha sido considerado, durante largo tiempo como el único criterio que permitía predecir la eficacia terapéutica de esta forma farmacéutica. Una concepción diferente nació hace poco menos de tres décadas, luego de los trabajos de Campagna y cols. (2), quienes demostraron la inequivalencia biológica de comprimidos de prednisona y la falta de objetividad del ensayo de desintegración.

Si bien, en un comienzo los estudios de disolución fueron concebidos como una herramienta para asegurar la calidad de un producto y la uniformidad de los diferentes lotes de fabricación, hoy día tienen un nuevo significado, cual es el de ser capaz de demostrar que la velocidad de disolución es una herramienta que nos permite asegurar la bioequivalencia entre medicamentos genéricos, como lo ha establecido la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos de América (F.D.A.), (102). Bajo esta concepción, la Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP), en su edición Nº 18, en 1970, incluyó el primer equipo de disolución oficial, luego de que se estableciera la correlación entre los estudios de disolución "in vitro" y los parámetros de absorción "in vivo".

Las correlaciones "in vivo"- "in vitro" pueden, en general, obtenerse con cualquier método reproducible en algún líquido apropiado, como por ej. agua, HCl o soluciones tamponadas a diferentes pH; seleccionando una velocidad de agitación apropiada que permita evidenciar diferencias entre formas farmacéuticas químicamente equivalentes o entre lote y lote de producción.

Los elementos clave en los estudios de correlación son, entonces, a) la reproducibilidad del método, b) una elección apropiada del medio de disolución y c) el grado de agitación.

La literatura farmacéutica es pródiga en mostrar equipos y metodías para medir la velocidad de disolución de formas farmacéuticas y hubo un tiempo en que existían casi tantas metodías como investigadores en el campo biofarmacéutico. Con el tiempo y la introducción de los métodos oficiales, éstos han sido adoptados para controlar la calidad biofarmacéutica, permitiendo asegurar la homogeneidad de los productos y como una herramienta de gran utilidad en el desarrollo de productos ya que permiten discriminar entre diversas formulaciones sometidas a este ensayo.

A pesar de los numerosos métodos y sistemas preconizados por los diferentes investigadores, ciertas condiciones y ciertos componentes varían muy poco de uno a otro equipo.

1.5.1. COMPONENTES DE LOS EQUIPOS DE DISOLUCION

Los principales componentes de un equipo de disolución son los siguientes:

a) El medio de disolución.

Si se considera que la desintegración de un comprimido o de una cápsula se realiza preferentemente en el estómago, el medio de disolución ideal para estos ensayos debería ser el jugo gástrico. Sin embargo, por las dificultades de su obtención y los volúmenes necesarios, sólo ha sido empleado en investigaciones muy específicas (16, 103).

El medio de disolución que más amplia aceptación tuvo en los inicios de los estudios de disolución fue el HCl 0,1 N, por poseer un pH semejante al del jugo gástrico en ayunas. Sin embargo, por las características químicas de algunos fármacos, por su solubilidad limitada a veces en este medio o por la necesidad de establecer una correlación entre los ensayos de disolución con los resultados obtenidos "in vivo", con el mismo producto, ha sido necesario emplear otros medios de disolución. La USP XXII, oficial desde Enero de 1990, así como en las ediciones anteriores, especifica, dentro de la monografía respectiva del producto a controlar, el medio de disolución apropiado para el ensayo de aquel producto.

Así, asistimos a una enorme variedad de medios de disolución entre los cuales podemos anotar, el agua destilada, HCl a diferentes concentraciones, soluciones tamponadas a diferentes pHs, soluciones que llevan otros componentes como enzimas, tensioactivos, alcoholes diversos, etc., algunos muy distintos de las características de los fluidos biológicos encontrados normalmente en el tracto gastrointestinal, pero con los cuales se ha podido encontrar la correlación con los parámetros de absorción.

El volumen de líquido de disolución a emplear depende, en gran parte, de la solubilidad del principio activo en el líquido seleccionado para el ensayo. Si la solubilidad es baja y la cantidad de fármaco en la forma farmacéutica es alta, se requiere una gran cantidad de líquido para no llegar a la saturación de éste.

Para solucionar este inconveniente, algunos investigadores llegaron a proponer lo que se denominó la regla del 25%. Esto significa que se requiere el empleo de un volumen de líquido cuatro veces más grande que la necesaria para disolver todo el principio activo presente en la forma farmacéutica analizada. Esta regla no siempre es aplicable, ya que los productos muy insolubles en los líquidos acuosos, requieren volúmenes muy grandes del líquido de disolución. Por ejemplo, la USP XX (104), emplea un equipo de disolución con 24 litros de agua para la determinación de las características de disolución de la griseofulvina en comprimidos (78). Debido a la dificultad del empleo y reproducibilidad de tal equipo, este método fue cambiado en la USP XXI, de modo de emplear un volumen menor de líquido (900 ml de solución de lauril sulfato de sodio) en otro de los aparatos oficiales.

b) Temperatura.

Probablemente este factor es el único en el cual coinciden todas las técnicas, ya que constituye el parámetro "in vivo" que puede ser reproducido más fácilmente en el laboratorio. La temperatura empleada en estos ensayos es de 37°, la cual, por afectar marcadamente la solubilidad de los fármacos, debe ser mantenida dentro de límites de variación muy estrechos mediante el uso de termostatos adecuados.

c) Recipiente de disolución.

La elección del recipiente donde se efectúa el proceso de disolución es, en gran medida, de fundamental importancia. El tamaño puede variar desde algunos mililitros hasta varios litros, según el método utilizado. Los diferentes recipientes empleados en los numerosos trabajos sobre disolución han variado desde simples celdas de disolución hasta receptáculos de varios litros, como hemos visto para el caso de la griseofulvina.

Algunos autores confieren gran importancia a la forma del recipiente ya que se han detectado diferencias importantes según su forma. Por ej., en el empleo de vasos de fondo plano se observan diferencias según la posición en la que se sitúa el comprimido, ya sea en el centro, donde la turbulencia es mayor, o en la periferia, cerca de las paredes del vaso (105). Por este motivo, se ha propuesto el empleo de frascos de fondo redondo en los cuales el comprimido o cápsula queda siempre en posición central.

d) El sistema de agitación.

Este factor, de gran importancia en un estudio de cinética de disolución de medicamentos, puede adoptar diferentes modalidades. La más empleada, por su sencillez, consiste en introducir una varilla agitadora provista de paletas y conectada con un motor que le imprime una velocidad de agitación regular y adecuada mientras dura el estudio. En algunos sistemas de agitación se emplean bombas peristálticas con el fin de hacer circular el líquido de disolución a través de células o columnas donde se coloca el producto en estudio, sistema adoptado en los equipos de disolución automatizados.

1.5.2. CLASIFICACION DE LOS METODOS DE DISOLUCION.

A.- Métodos no oficiales.

Los métodos de disolución se clasifican teniendo en cuenta varios factores, según lo señalado por Hersey (106).

Cuando el área superficial de fármacos puros permanece constante, se mide la velocidad de disolución intrínseca, la cual se expresa en $\text{mg}/\text{cm}^2 \times \text{hr}^{-1}$. En cambio, en aquellos en los cuales el área superficial va disminuyendo con el tiempo, se mide la velocidad de disolución aparente, la cual se expresa en masa/tiempo (p.ej.: mg/hr) o en tiempo recíproco (por ej.: hr^{-1}).

El grado de agitación ofrece otra alternativa de clasificación. Si examinamos los métodos de disolución señalados en la literatura, podremos apreciar que hay métodos en los cuales no existe agitación del medio de disolución; éstos se mencionan generalmente como métodos de disolución por convección forzada, que son aquellos en los cuales se introduce un elemento que agita el líquido,

acelerando, de este modo, el proceso.

Otra clasificación puede ser realizada también en base al gradual aumento de concentración del medio líquido o si la concentración puede ser mantenida constante. En el primer caso tenemos los llamados métodos "non sink" y en el segundo, los métodos "sink".

Los métodos que miden la velocidad de disolución intrínseca son aún utilizados para medir las características de disolución de fármacos puros y la influencia de ciertos factores como la composición del medio de disolución, tipo de sal o éster, etc. como se puede apreciar en las tablas 1.1. y 1.2 mostradas anteriormente.

En los métodos por convección natural, el sólido se coloca en un líquido estático y éste va aumentando de concentración solamente por difusión de las moléculas del soluto desde la capa saturada que rodea las partículas.

Una de las técnicas más antiguas y que miden la velocidad de disolución intrínseca, por convección natural, es el de Elliot (107), quien empleó un instrumento llamado solvómetro. Este aparato consiste esencialmente en un plato inmerso en un medio de disolución y suspendido en él por medio de un flotador. Un hilo metálico sobre el flotador indica, en una escala, la pérdida de peso del comprimido (fig 1.5 a)

Nelson (21), describe un método con el cual ha obtenido una buena correlación entre las velocidades de disolución de tetraciclinas y la velocidad de excreción urinaria de ellas. El método consiste en montar un comprimido del fármaco, obtenido por fuerte compresión, sobre una placa de aluminio (fig. 1.5 b), que forma parte del brazo de una balanza. Para montar el comprimido sobre la placa se emplea cera, de tal modo que los bordes queden cubiertos, dejando solamente una cara de él expuesta a la acción del líquido de ensayo. De este modo, se asegura la constancia de la superficie del sólido a disolver a través del tiempo.

Levy (108, 109, 110) ha ideado otro método para estudiar el efecto de algunas variables del medio de disolución y de las características del fármaco. Las dos versiones del método, una estática y la otra dinámica, se conocen con el nombre de método del disco estático y método del disco rotatorio, respectivamente. El método consiste en fijar, con parafina sólida, un comprimido de sustancia pura en un soporte de acrílico e introducirlo en un frasco que contiene el medio de disolución (fig. 1.5 c). En el caso del disco estático, el conjunto se deja en contacto y se van retirando alícuotas a tiempos adecuados para evaluar la cantidad disuelta. En la versión dinámica, el soporte se conecta con un motor y se hace rotar a 555 r.p.m.

Un sistema para el estudio de la velocidad de disolución intrínseca de fármacos es el de Wood y cols. (11). El aparato, indicado en la fig. 1.6, consiste

en un conjunto de matriz y cuño o punzón como los empleados corrientemente en la elaboración de comprimidos. En la parte interna inferior de la matriz se ha grabado una espiral o hilo. Para aplicar este sistema, se introduce el fármaco en la matriz y con el punzón se la comprime fuertemente mediante una prensa hidráulica. El punzón se deja colocado y, mediante un dispositivo atornillado en el cuerpo de la matriz, se conecta con un motor. Finalmente, la matriz se sumerge en el líquido de disolución y se hace rotar a la velocidad deseada.

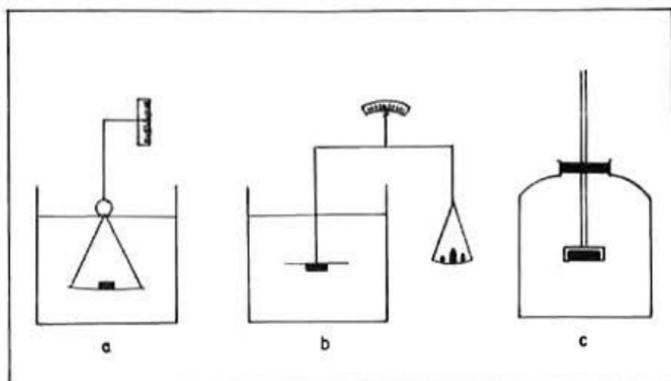


Fig. 1.5 Esquema de algunos métodos de disolución.

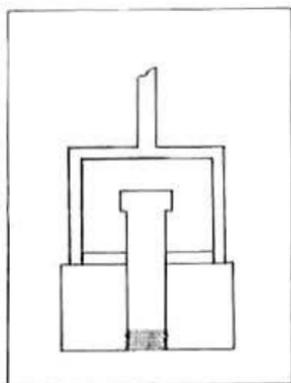


Fig. 1.6. Aparato de Wood para medir velocidad de disolución intrínseca.

Los métodos más empleados hoy día son los que miden la velocidad de disolución aparente, es decir, aquellos en los cuales el tamaño de las partículas va disminuyendo con el tiempo hasta su desaparición total, lo que marca el 100% disuelto.

Uno de los métodos que más se han empleado, basado en este principio, es el de Levy y Hayes (112) o llamado simplemente, el método del vaso. El método, muy simple en su concepción, puede ser reproducido fácilmente en cualquier laboratorio de investigación biofarmacéutica. Este consta de un vaso de precipitados de 400 ml, que contiene 250 ml de medio de disolución a 37 °. Se introduce en el medio de la masa líquida una barra agitadora con 3 paletas de teflón, a una profundidad de 27 mm, la cual se hace rotar a 59 r.p.m. (fig. 1.7). El comprimido a ensayar se introduce en el fluido de disolución y luego se sacan alícuotas del medio líquido, a intervalos regulares, para el análisis de la cantidad disuelta en función del tiempo. Al momento de sacar una alícuota, debe agregarse una cantidad similar de líquido fresco o bien proceder a la corrección del volumen debido a la remoción de la muestra.

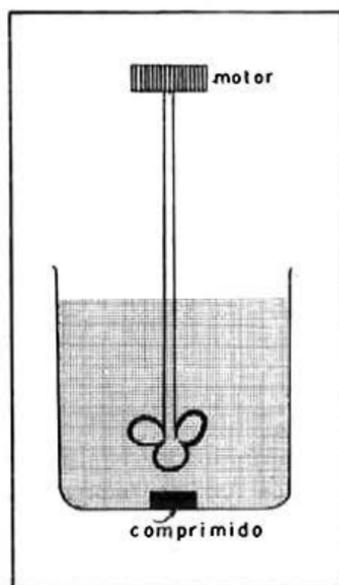


Fig. 1.7 Método de disolución de Levy y Hayes

Este método ha sido empleado por numerosos investigadores en su forma original o con modificaciones poco importantes en el volumen de líquido,

intensidad de la agitación o el dispositivo mismo de agitación.

La principal crítica que se ha hecho a este método, es el de emplear vasos de fondo plano, en los cuales el comprimido puede quedar en posiciones diferentes, central o periférica, lo que origina diferencias significativas en los resultados, como ha sido señalado por Swarbrick (105).

Métodos que emplean condiciones "sink".

Cuando una sustancia se disuelve en un medio líquido cualquiera las moléculas disueltas provocan una disminución del gradiente de concentración y, por consiguiente, la velocidad de disolución va disminuyendo con el tiempo. Debido a la dependencia de la disolución de la concentración del medio disolvente, los métodos llamados "non sink" permiten obtener cinéticas que corresponden, la mayoría de las veces, a procesos de primer orden. En los métodos antes descritos se emplean, a menudo, grandes volúmenes de líquido de ensayo o bien se limita la disolución de la sustancia a una cantidad determinada de producto, por lo general 10% de lo necesario para lograr la saturación del líquido de disolución. En estas condiciones mantenemos una condición lo más cercana a los métodos "non sink".

Los denominados métodos "sink" comprenden todas aquellas técnicas que, de una u otra manera procuran la eliminación de la sustancia disuelta desde el medio de disolución a medida que ésta se va disolviendo, con el fin de mantener la concentración constante y a un nivel muy bajo. Los métodos "sink" parecen ser bastante adecuados, sobre todo si se imagina que "in vivo", la disolución de fármacos se realiza conforme a un modelo semejante ya que generalmente, y según las condiciones fisicoquímicas imperantes en el tracto gastrointestinal, el medicamento va siendo absorbido a medida que se disuelve desde el líquido de disolución.

En uno de los primeros métodos empleados se utilizaban agentes adsorbentes como carbón activado y bentonita en el líquido de disolución (113, 114). Gibaldi y Feldman (115) emplean un método de partición y como fase de eliminación, un líquido orgánico que sirve de reservorio para el medicamento disuelto. El solvente orgánico se elige en función del coeficiente de partición entre el medio acuoso y el líquido orgánico.

Ferrari y Khouri (116), han concebido un método que emplea la diálisis del producto disuelto a través de una membrana de celofán.

Automatización de los métodos de disolución.

Los métodos manuales de determinación de la velocidad de disolución son largos y tediosos. Por este motivo, la automatización de los métodos es una manera atractiva desde el punto de vista, sobre todo del rendimiento de este tipo

de trabajos, en especial en aquellas industrias donde el volumen de producción a controlar es grande. Desgraciadamente, son métodos caros, que no están al alcance de la mayoría de nuestros laboratorios.

En general, los métodos automáticos de disolución pueden dividirse en tres categorías (117):

- 1) Técnicas no invasivas o "in situ"
- 2) Técnicas de muestreo discreto
- 3) Técnicas de flujo continuo

Las técnicas no invasivas o "in situ" hacen uso de la medida del fármaco disuelto en el mismo vaso de disolución: miden el cambio efectuado en el líquido de disolución mediante algún sistema adecuado. Entre los primeros investigadores en utilizar una técnica "in situ", figuran Steinberg y cols. (118, 119), quienes adaptaron un método de titulación potenciométrica continua para evaluar la disolución de productos antiácidos. Más tarde, Shah (120) empleó una técnica similar para medir la velocidad de disolución de productos ácidos o básicos, midiendo el punto de neutralización "in situ". Otras técnicas han utilizado medidas de conductividad en el medio de disolución durante el proceso, empleando comprimidos de cloruro de sodio (121) o bien medidas polarográficas para fármacos como clordiazepóxido, trimetoprim e isoniazida (122, 123).

Estas técnicas "in situ" son útiles en el caso de fármacos que no presentan absorbancia al U.V. o cuando los excipientes de una formulación interfieren en la valoración espectrofotométrica.

Las técnicas de "muestreo discreto" son métodos automáticos, no continuos, en los que se van sacando alcuotas a ciertos intervalos para analizarlas por técnicas adecuadas, que recurren a diluciones de la muestra, a la adición de reactivos o a la extracción con solventes, seguidos de una medición al U.V., colorimétrica, fluométrica o cromatográfica, para determinar la cantidad disuelta en la solución. Son técnicas más complejas, que requieren de aparatos sofisticados y que, muchas veces, no dan un perfil de disolución adecuado.

Las técnicas de flujo continuo emplean un sistema de bombas que extraen el líquido de disolución y lo hacen circular a través de un espectrofotómetro para analizarlo cuantitativamente en forma continua. En este método el líquido puede, luego de ser analizado, retornar al vaso de disolución, con lo cual el volumen se mantiene constante.

En la actualidad estos sistemas automatizados son usados en innumerables métodos de disolución, incluyendo los métodos oficiales. Uno de ellos y que ha tenido gran aceptación por algunos investigadores, es el ideado por Shah cols. (124), denominado método del filtro rotatorio. El equipo consta de un vaso de doble pared, de 1,5 litros de capacidad, por donde se hace circular líquido para mantener la temperatura del medio de disolución; de un canastillo de paredes

formadas por una malla de acero inoxidable de una abertura de 1,68 mm. donde se coloca el producto en estudio (fig. 1.8). Este canastillo permanece fijo en una posición lateral y a una distancia de 2,5 cm del fondo del receptáculo de disolución. En el centro de la masa líquida se sumerge el filtro rotatorio hasta una distancia de 2 mm del fondo del vaso de disolución. Este filtro está constituido por una cabeza filtrante, cilíndrica, de teflón con 20% de fibra de vidrio, que en su parte inferior posee una pieza magnética. La porosidad del filtro varía entre 0,2 y 3 μm . El filtro puede rotar mediante un agitador magnético externo sobre el cual se monta el vaso de disolución.

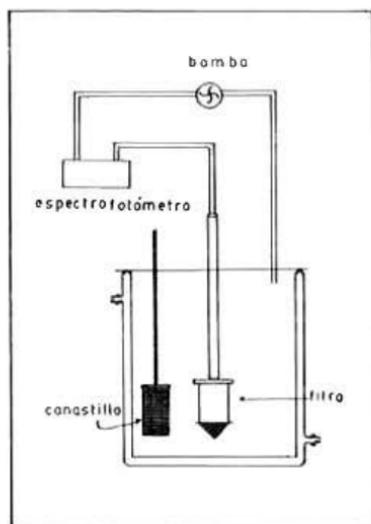


Fig. 1.8 Esquema del equipo de disolución Shah y colaboradores ("spin filter method").

Para el ensayo, la muestra se coloca en el canastillo y el líquido se va aspirando con una bomba peristáltica en forma continua a través del filtro rotatorio, pasa por un espectrofotómetro donde se registra la absorbancia de la solución y luego regresa al vaso de disolución. Este sistema ha encontrado amplia aceptación por parte de algunos investigadores que han obtenido una excelente correlación entre los resultados de disolución empleando este método y los ensayos de absorción "in vivo".

El efecto de algunas variables en la disolución de productos farmacéuticos utilizando métodos automáticos ha sido publicado por varios investigadores, quienes han estudiado, entre otros, el efecto del tipo de bomba impulsora del líquido, el efecto de la velocidad del flujo y otras variables.

B. Métodos Oficiales

La Farmacopea de los Estados Unidos adoptó, en 1970 (USP XVIII/ NF XIII) el primer método oficial para determinar la velocidad de disolución en comprimidos y cápsulas. El método que hoy día aparece como aparato 1 en la última edición (USP XXII/NF XVII) difiere solamente en la forma del fondo del vaso respecto a aquel introducido primitivamente. En la actualidad existen varios métodos oficiales en la USP. Sin embargo, dos son los más empleados.

Aparato 1.- Llamado también "método del canastillo", consiste esencialmente en un vaso cilíndrico, de vidrio o de plástico, de una altura de 16 a 17,5 cm; un diámetro interno de 10 a 10,5 cm y una capacidad de 1.000 ml. El fondo de este vaso es esférico y corresponde al diámetro de una esfera de 10 a 10,5 cm. Los vasos van inmersos en un baño de agua termostatzado, de modo de obtener en el líquido contenido en el interior de éstos una temperatura de 37°. También puede incluirse una tapa, generalmente de material plástico con el fin de retardar la evaporación del solvente.

El canastillo es de acero inoxidable, con paredes y fondo de malla del mismo material, abertura de 0,42mm (malla N°40). La USP deja la posibilidad de emplear otros tipos de mallas con diferentes aberturas para ensayos que pueden ser especificados en las monografías respectivas. Patel (125), ha investigado el empleo de otros tipos de mallas en ensayos de ácido acetilsalicílico con hidróxido de magnesio. Una de las críticas más comunes que se han realizado en el empleo del canastillo de la USP de abertura de 0,42mm, sólo, es la obstrucción de la abertura por partículas o excipientes, lo que ocurre con ciertos comprimidos o cápsulas. En estos casos está abierta la posibilidad de emplear los canastillos con otra abertura de malla.

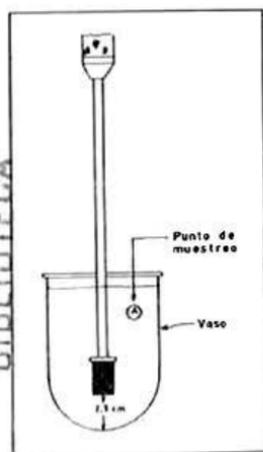


Fig. 1.9 Esquema del aparato 1 de la USP XXII, Método del canastillo

La USP considera también existencia de canastillos recubiertos con una fina película de oro, para ser utilizados en trabajos con soluciones ácidas que corroen fácilmente los canastillos de acero inoxidable. Este mismo tipo de canastillo es conveniente en aquellos casos en que algunos constituyentes del acero (cromo, níquel) puedan interferir en valoraciones especiales, como las fluorométricas, o polarográficas.

El canastillo va unido, en su parte superior, a un vástago de acero inoxidable, conectado a un motor que puede imprimirle velocidades que fluctúan entre 25 y 200 r.p.m. En el canastillo seco se introduce la forma farmacéutica a ensayar y luego se sumerge en el medio de disolución hasta una profundidad tal que quede situado a 2,5 cm del fondo del vaso. La figura 1.9 esquematiza este método.

Aparato 2.-Llamado también "método de la paleta", emplea el mismo equipo, a excepción del canastillo el cual es reemplazado por una paleta de diámetro de 74 a 75 mm y una altura de 19 mm, recubierta por un polímero fluorocarbonado para impedir el contacto del metal con el líquido de disolución. La paleta va sumergida en el líquido de disolución y las especificaciones indican que la parte inferior de éstas debe quedar a 2,5 cm del fondo del vaso, (fig 1.10).

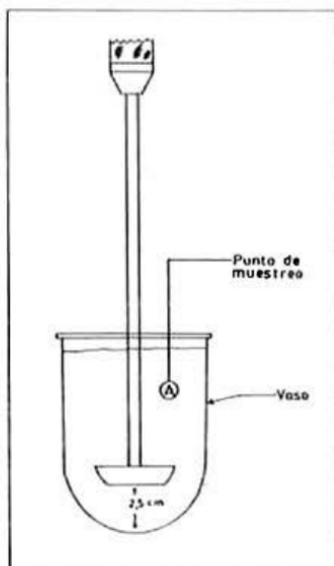


Fig. 1.10 Esquema del aparato 2 de la USP XXII. Método de la paleta.

Según la USP, para realizar el ensayo, debe utilizarse el medio de disolución especificado en la monografía respectiva del producto y llevarlo a una tempera-

tura de $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$. Se coloca una cápsula o comprimido en el canastillo, teniendo cuidado de evitar la formación de burbujas de aire en la superficie de la forma farmacéutica y operar inmediatamente a la velocidad especificada en la monografía. En el caso de emplear el método 2, la forma farmacéutica se agrega por las paredes del vaso y se deja deslizar hasta el fondo, manteniendo las paletas en rotación. A tiempos preestablecidos se saca una alícuota en una zona intermedia entre la superficie del líquido de disolución y la parte superior del canastillo o de la paleta y a no menos de 1 cm de la pared del vaso. A menos que se especifique otra cosa, debe agregarse igual volumen de medio de disolución que la muestra retirada. Las muestras de líquido se analizan para determinar la cantidad disuelta. Este ensayo debe ser conducido sobre 6 comprimidos o cápsulas.

Un problema que puede presentarse al evaluar las características de disolución de cápsulas de gelatina, es que, debido a su baja densidad, por la inclusión de aire en la masa de polvos, éstas pueden flotar en la superficie del líquido, lo cual impide una buena liberación del principio activo. La USP permite el empleo de una espiral de acero inoxidable, donde se coloca la cápsula para impedir su flotación. Existen, sin embargo, una serie de otros tipos de sistemas para impedir esta flotación, como espirales de vidrio de formas diversas, espirales metálicas recubiertas con plástico, canastillos pequeños de malla de acero inoxidable, etc. Desde luego, tales tipos de dispositivos no deben inhibir la liberación de los principios activos desde la forma farmacéutica, así como tampoco deben liberar sustancias que interfieran con los métodos de valoración. Trazas de níquel o cromo, por ej. componentes del acero inoxidable pueden interferir con las determinaciones fluorométricas, como ya lo habíamos mencionado. Una extensa investigación acerca del efecto que cada uno de estos dispositivos ejerce en la cinética de disolución ha sido efectuada por Soltero y cols. (126).

Hasta la USPXX, existió también un tercer método, llamado **aparato 3**. Este aparato es el mismo que describe la USP para la desintegración de comprimidos, con algunas variantes:

- a) No se emplean los discos sobre la forma farmacéutica.
- b) El aparato se ajusta de modo que el conjunto de canastillos descienda a $1,0 \pm 0,1$ cm del fondo del vaso en su movimiento descendente.
- c) La malla de acero inoxidable del fondo del sistema se reemplaza por una abertura de malla de 0,42 mm.
- d) Otra malla de 0,42 mm se coloca sobre el conjunto de canastillo, para impedir que la forma farmacéutica salga de los tubos en el momento del ensayo.

Este método no ha sido incluido en las dos últimas ediciones de la USP, debido a que no permite discriminar entre las diferentes velocidades de disolución por la gran turbulencia que se origina en el líquido de disolución en el momento del ensayo.

En el suplemento 3 de la USP XXII han aparecido otros dos métodos de flujo continuo para la determinación de la velocidad de disolución de productos de acción prolongada, como aquel diseñado para comprimidos de aspirina, alúmina y óxido de magnesio. El otro método está indicado para cápsulas de acción prolongada de propanolol e hidroclorotiazida.

En el suplemento 4 de la USP XXII aparecen tres métodos con la misma finalidad, o sea determinar la liberación de fármacos desde productos de acción prolongada.

El aparato 3 actual consiste en un conjunto de vasos de vidrio calibrados volumétricamente y un conjunto de cilindros reciprocantes de vidrio colocado en forma vertical en los vasos. Estos últimos van sumergidos en un baño termostatizado a $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$. Para la realización del ensayo, el líquido de disolución se coloca en los tubos y se introduce, en cada uno de ellos, una unidad de la forma farmacéutica. A los intervalos de tiempo especificados en cada monografía, los cilindros reciprocantes se retiran y se toma una muestra del líquido en la zona intermedia entre la superficie y el fondo del vaso. Se valora el principio activo en la muestra según lo especificado en la monografía respectiva del producto.

El aparato 4 es un método basado en la columna de flujo continuo descrito por Langenbucher (127, 128) y que corresponde al esquema de la figura 1.11.

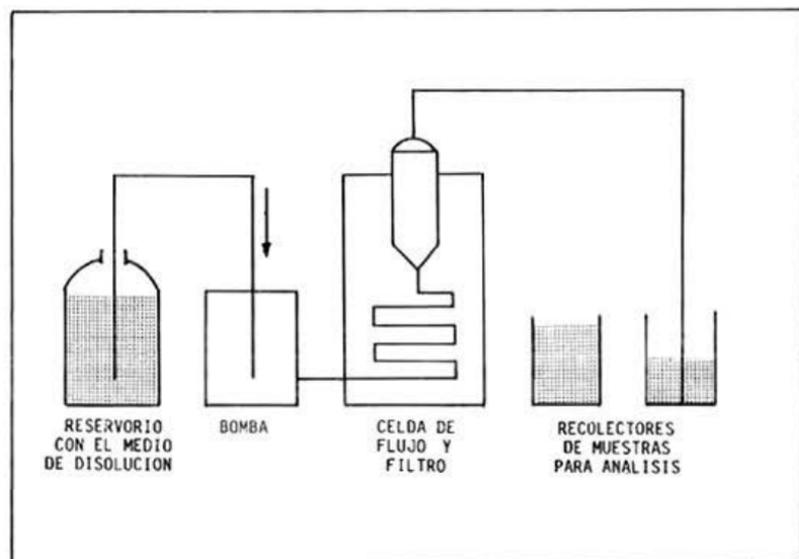


Figura 1.11 Esquema de la columna de flujo continuo.

El aparato consiste en un reservorio para el líquido de disolución; una bomba para impulsar el medio líquido a través de la columna; una columna o célula de disolución vertical provista de un filtro para la retención de las partículas no disueltas; y un baño de agua termorregulado, para mantener la temperatura a $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$. La bomba impulsa el medio de disolución desde la parte inferior a la superficie de la célula a velocidad de 4, 8 ó 16 ml por minuto.

Para operar este aparato, en la columna se colocan bolas de vidrio de alrededor de 1 mm de diámetro y sobre esta capa se coloca el comprimido o cápsula a ensayar. Por medio de la bomba se introduce el líquido de disolución por la parte inferior a fin de obtener un flujo continuo apropiado. El líquido, después de pasar por la columna que contiene la forma farmacéutica se recolecta en receptáculos apropiados para su análisis (sistema abierto) o bien se recicla nuevamente a través de la columna (sistema cerrado).

La USP XXII contempla dos tipos de columnas para este ensayo, que se diferencian en su tamaño.

El aparato 5 es una modificación del aparato 2 o de paleta, descrito anteriormente, adaptado para la determinación de la cesión de principios activos desde sistemas transdérmicos.

Otros métodos oficiales.

La Farmacopea Británica en su última edición de 1988 (BP 88), incluye los métodos 1 y 2 de la USP XXII aunque en las pocas monografía en que aparece el ensayo de disolución sólo emplea el método del canastillo. Sin embargo, en el modo de realizar este ensayo así como en la interpretación de datos existen algunas diferencia con la USP XXII. Estas diferencias son:

a) Se emplean 1000 ml de solución en todos los ensayos. En la USP este volumen es variable según sea el producto, aunque la mayoría de las veces es de 900 ml.

b) Existe una especificación única de disolución: no menos del 70% de la cantidad declarada debe disolverse en 45 minutos.

c) Se permite más de una unidad (comprimido o cápsula) en cada canastillo, por ejemplo digoxina puede emplear 6 comprimidos en cada uno, realizando siempre 5 replicados.

d) Sólo se realiza el ensayo sobre 5 unidades. Si uno o dos unidades cae fuera del límite, se realiza el ensayo sobre otras 5 unidades y en este caso, ninguna unidad puede caer fuera del límite. En caso de emplear varias unidades en el canastillo, no pueden realizarse replicados.

La Farmacopea Japonesa en su décima edición, incluye también los dos métodos de disolución. Especifica que el ensayo debe realizarse sobre 6 muestras. Si uno o dos comprimidos no logran los límites de disolución

especificados, se repite el ensayo con 6 comprimidos adicionales. En este caso, no menos de 10 de los 12 comprimidos ensayados deben cumplir con el requisito impuesto en la monografía correspondiente.

Por otra parte, la Farmacopea Europea ha recientemente introducido los métodos 1 y 2 de la USP y además contempla el método en columna de flujo continuo.

1.5.3. INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS DE DISOLUCION SEGUN LA USP XXII.

La USP indica que los resultados de disolución deben presentarse como porcentaje de la cantidad teórica declarada de principio activo en la forma farmacéutica que se disuelve en el tiempo especificado en la monografía respectiva. Para evaluar los resultados de disolución, en los casos en que se toma sólo una muestra de líquido a un tiempo determinado, se recurre a una tabla que reúne los criterios de aceptación. En esta tabla, que se muestra a continuación, Q representa la cantidad de principio activo disuelto especificado en la monografía respectiva, expresada como porcentaje del contenido teórico o declarado.

La USP estipula, para varios productos, límites a dos o más tiempos de muestreo. Por ejemplo, para los comprimidos de digitoxina, se exige un mínimo disuelto de 60% a los 30 minutos y un 85% a los 60 minutos; para los comprimidos de nitrofurantoína los límites son de 25% a los 60 minutos y 50% a los 60 minutos.

Tabla 1.4. Criterios de aceptación del ensayo de disolución de comprimidos y cápsulas según la USP XXII.

Etapa	Nº de unidades	Criterio de aceptación
S1	6	Ninguna unidad inferior a $Q+5\%$
S2	6	El promedio de 12 unidades (S1+S2) es igual o mayor que Q y ninguna unidad es menor que $Q-15\%$
S3	12	El promedio de 24 unidades (S1+S2+S3) es igual o mayor que Q y no más de dos unidades son inferiores a $Q-15\%$ y ninguna inferior a $Q-25\%$

1.5.4. CALIBRACION DE LOS EQUIPOS DE DISOLUCION USP.

El ensayo de disolución es un procedimiento analítico preciso. Un control estricto de todas las operaciones es necesario para obtener resultados reproducibles o que concuerden con los obtenidos en otros laboratorios.

Con el objeto de garantizar la reproducibilidad de los resultados, la USP ha introducido comprimidos calibradores que poseen una velocidad de disolución estándar garantizada.

Existen dos tipos de calibradores: los desintegrables y los no desintegrables. Los primeros son comprimidos de prednisona y los no desintegrables, de ácido salicílico.

Para la calibración de los equipos, deben realizarse estudios de disolución empleando el Aparato 1 y el Aparato 2 a 50 y 100 r.p.m. cada uno y medir el porcentaje disuelto en 30 minutos. Los requerimientos para declarar conforme a un equipo, son los siguientes:

Tabla 1.5. Requerimientos de disolución con comprimidos calibradores de la USP XXII.

Comprimidos no desintegrables		
	Método 1	Método 2
50 r.p.m.	13 - 22%	17 - 30%
100 r.p.m.	49 - 81%	51 - 77%
Comprimidos desintegrables		
	Método 1	Método 2
50 r.p.m.	21 - 49%	51 - 77%
100 r.p.m.	49 - 81%	68 - 85%

1.5.5. VARIABLES QUE AFECTAN LOS RESULTADOS DE DISOLUCION

La reproducibilidad de los resultados de disolución es una condición esencial que debe esperarse siempre, independientemente del equipo empleado. Bajo esta condición podremos comparar resultados entre lote y lote de fabricación o con los resultados obtenidos en otro laboratorio.

Esta reproducibilidad sólo se puede llevar a cabo cuando se tiene claramente entendidas todas las variables que afectan al ensayo para poder controlarlas. Una excelente publicación al respecto ha sido realizada por el National Center for Drug Analysis (NCDA) en la cual se analizan algunas de estas variables (129)

En un intento de clasificación las variables que analizaremos son:

1. - El medio de disolución
 - gases disueltos
 - variaciones de volumen
 - pH
2. - Excentricidad de los agitadores
3. - Alineamiento de los agitadores
 - ángulo
 - centrado
4. - Vibración de los vasos
5. - Velocidad de agitación
6. - Temperatura
7. - Punto de extracción de las muestras
8. - Filtración de las muestras
9. - Factores misceláneos

1.- GASES DISUELTOS EN EL MEDIO DE DISOLUCION.

La USP especifica que el agua empleada en la preparación de los medios de disolución, debe ser desaireada. El agua que sale de los equipos de desionización o de destilación, se sobresatura con aire. Al usar este medio a 37° durante el ensayo, el exceso de aire se desprende en forma de finas burbujas que se depositan en las paredes de los vasos, en la superficie de la forma farmacéutica en estudio o bien, obstruyen los orificios de los canastillos, modificando las condiciones hidrodinámicas del sistema o la difusión de los fármacos disueltos fuera del canastillo. Estas burbujas pueden afectar la velocidad de disolución puesto que existirían zonas en los comprimidos que no se humectan, por lo tanto, se reduce la superficie libre para la disolución. Por otra parte, el aire disuelto puede modificar el pH del medio y el tipo de flujo.

Ya que el efecto del gas disuelto en el medio de disolución puede ejercer gran efecto y por diferentes mecanismos, no se han podido definir los límites permitidos de los gases disueltos y se ha aceptado el criterio de emplear o no el medio desaireado.

El operador deberá primeramente, para aplicar este criterio, comprobar si la presencia de gases disueltos no altera significativamente la velocidad de disolución del principio activo estudiado. Para ello, deben realizarse ensayos previos con el líquido con gas o sin gas y observar si existen diferencias significativas en los resultados.

El efecto del aire disuelto sobre el pH del agua destilada es bien conocido. Se sabe que el agua recién destilada alcanza un pH cercano a 7. Después de una

aireación se acidifica alcanzando valores de pH entre 5,5 y 6,0. Por lo tanto, en aquellos fármacos cuya curva de solubilidad depende del pH en estos rangos, debe emplearse agua desaireada como medio de disolución.

El aire puede ser removido por ebullición del agua antes de su uso y dejando enfriar en envases bien tapados. Este método es efectivo pero es caro en términos de energía y tiempo gastado.

Otro método adecuado es el que reseñan Cox y cols. (129). El agua se coloca en un receptáculo conectado con otro frasco con una boquilla para spray, lo cual proporciona una gran superficie al líquido. Al realizar un vacío en este frasco, el líquido del depósito A, pasa al B y se recolecta desaireado ya que el aire es removido por el vacío.

Existen también equipos de ultrasonido para desairear el agua, pero el costo limita el empleo de estos equipos, además de que se requiere de un tiempo considerablemente largo para lograr una desaireación efectiva.

Otra variable asociada con el medio de disolución, que puede ser significativo, es la pérdida de volumen por evaporación, provocada por una baja humedad ambiental, asociada con la temperatura. Mas significativa es la pérdida de volumen cuando se dejan los vasos de disolución cargados con el líquido, en el baño termostático, esperando varias horas antes de comenzar el ensayo.

Variaciones importantes de volumen se pueden producir con el empleo de cilindros graduados o probetas no calibradas. Debido a los volúmenes relativamente grandes a medir, estos cilindros no son muy precisos y pueden detectarse diferencias de hasta un 5% entre uno y otro. Lo aconsejable, para impedir estas variaciones, es utilizar estos artefactos calibrados previamente por pesada y emplear siempre los mismos cilindros.

2.- Excentricidad de los agitadores.

La USP establece que los vástagos de los agitadores deben rotar suavemente, sin excentricidad. Esta rotación no debe desviarse más de 2 mm del eje del vaso. El grado de excentricidad afecta más significativamente al método de la paleta que al método del canastillo.

Se ha comprobado, al trabajar con los calibradores oficiales de la USP, que una excentricidad entre 2 y 5 mm afecta la velocidad de disolución en rangos que van entre -8% y +4%.

Los vástagos de los canastillos, así como el de las paletas de los equipos deben ser tratados y guardados como un instrumento delicado. Se aconseja guardar la paletas colgadas entre tarugos de madera para que éstos mantengan su linealidad y su recubrimiento de polifluorcarbono.

3.- Alineamiento de los agitadores.

3.1. Verticalidad de los vástagos.

Los vástagos deben formar un ángulo recto con la superficie del líquido de disolución. La USP estipula que la desviación máxima del eje central no debe ser superior a 1,5°. El control puede realizarse con un equipo especial, o simplemente con una escuadra apoyada en la tapa plana que cubre los vasos, siempre que se verifique previamente la horizontalidad del vaso mediante un nivel de burbuja de agua. Angulos superiores a 1,5° pueden aumentar la velocidad de disolución entre 2% y 25% de su valor real (130). Takker y cols. (131), han encontrado que la velocidad de disolución de comprimidos calibradores de prednisona, presentaban una disminución de un 30% en la velocidad de disolución cuando el ángulo de los vástagos era de 7°. Igualmente, Cox y Furman (130) han señalado que, al emplear el método de la paleta, el alineamiento de ésta es crítico para obtener resultados reproducibles.

3.2. Centrado.

La USP indica al respecto, que los vástagos de los agitadores no deben variar más allá de 2 mm con respecto al eje del vaso de disolución. Sin embargo, existe evidencia experimental que una falla en el centrado no es tan desastroso como la falta de alineamiento (132). Como existen variaciones en los diámetros externos de los vasos de vidrio para disolución, el centrado de ellos deben realizarse en forma individual en los equipos de 6 vasos. Prasad y cols. (133) ha reportado variaciones significativamente grandes en los resultados de disolución, empleando los dos tipos de calibradores USP en los estados de perturbación (centrado y alineamiento).

4.- Vibración de los vasos.

Es una variable común introducida en el sistema de disolución. La vibración puede cambiar el tipo de flujo del líquido y de introducir energía no deseada al sistema dinámico. Ambos efectos pueden alterar significativamente la velocidad de disolución.

El efecto de la vibración fue investigado por Beyer y Smith (132), quienes encontraron un aumento de 6 veces en la velocidad de disolución de comprimidos de tolbutamida cuando la vibración del vaso aumentaba de 0.05 mils a 0,8 mils (1 mils = una centésima de pulgada).

Ningún sistema está libre de vibración. El objetivo principal es el de reducir este parámetro a un nivel tal que no introduzca variaciones significativa en los resultados. La práctica ha demostrado que niveles de 0,05 a 0,1 mils son límites aceptables para un equipo de disolución.

Las fuentes de vibración la constituyen la cercanía de equipos eléctricos, maquinarias, motores e incluso el sistema de agitación del baño de agua donde se sumergen los vasos de disolución. Por lo tanto, la ubicación del equipo, en relación al resto del instrumental de un laboratorio farmacéutico, es muy importante.

El mejor método para evitar vibraciones externas, es el de montar el equipo sobre una mesa aislada y empotrada al piso, al estilo de las mesas para balanzas analíticas delicadas. Un aislamiento satisfactorio de las vibraciones externas, lo constituyen láminas de poliuretano, sobre las cuales se montan los equipos.

Cualquier equipo de laboratorio que pueda contribuir a la vibración, debe ser controlado. Esto incluye las campanas para gases, aire acondicionado, ventiladores, máquinas de comprimir, centrifugas y equipos similares. La fuente más común de vibración la constituye el agitador del baño de agua. Si existe la necesidad de montar un equipo con un calefactor con circulación de agua, éste no debe ser montado en la pared del baño. Una completa separación del equipo de circulación de agua es emplear una bomba alejada del baño. Sin embargo, la turbulencia introducida por la circulación forzada puede provocar vibraciones.

Un método adecuado es el introducido en los equipos de Hanson Research Corp., que consiste en la circulación del agua por convección térmica o con ayuda de burbujas de aire.

5.- Velocidad de agitación.

La velocidad de rotación de la paleta o canastillo está establecida en las respectivas monografías de la USP. La mayoría de éstas especifican velocidades de rotación de 50 a 100 r.p.m. En términos generales, una rotación a 50 r.p.m. de la paleta, es equivalente a 100 r.p.m. del canastillo.

Cartensen y cols. (135, 136), han determinado que la agitación en el método del canastillo no asegura la homogeneidad del líquido y que la velocidad de disolución es lineal respecto a la velocidad de agitación. Sin embargo, a altas velocidades, esta linealidad se pierde y es, más bien, parabólica.

Se recomienda que la velocidad de agitación no exceda de un límite de $\pm 4\%$ con el fin de asegurar la uniformidad de los resultados.

6.- Temperatura.

Todas las Farmacopeas y métodos de disolución son coincidentes en que el ensayo debe ser realizado a 37°. La USP XXII indica que esta temperatura puede fluctuar $\pm 0,5^\circ$, lo cual es considerado como excesiva por algunos investigadores, siendo el óptimo de sólo $0,1^\circ$ ya que es un parámetro fácil de controlar. Sin embargo, la ubicación de los equipos es de fundamental importancia para la buena homogeneidad de la temperatura del líquido de disolución.

Hanson (130) relata la siguiente experiencia: en cierta ocasión fue consultado por el Director de un gran laboratorio farmacéutico, acerca de las diferencias encontradas entre 2 equipos de disolución. Controladas todas las variables, aún persistía la diferencia. Sugirió entonces, intercambiar de lugar los equipos y se encontró ahora los resultados invertidos. Uno de los equipos estaba frente a una ventana y el otro contra una pared. Como era invierno, la ventana fría influenciaba la capacidad del baño de agua para mantener una temperatura constante durante los ensayos. El problema fue resuelto cubriendo la ventana con aislante. De este modo, la diferencia entre los dos equipos llegó a ser insignificante.

De esta experiencia se concluye que la temperatura debe ser cuidadosamente controlada, no sólo al inicio del trabajo sino que durante todo el proceso y con termómetros certificados.

Una consideración importante es que los vasos plásticos tienen un coeficiente de transferencia térmica alrededor de 3,5 veces menor que los de vidrio, lo cual obliga a llevar la temperatura del baño de agua a 38 ó 39°. Por este mismo motivo, nunca deben emplearse conjuntamente en un ensayo, vasos de vidrio y de plástico.

7.- Punto de extracción de la muestra.

La USP, como ya lo habíamos mencionado, estipula el punto exacto donde debe ser extraída la muestra de líquido de disolución para su análisis, siendo éste el punto intermedio entre la superficie del líquido contenido en cada vaso y el borde superior de la paleta o del canastillo y a no menos de 1 cm de la pared del vaso.

Savage y Wells (137) han estudiado, entre otras variables, la influencia del punto de toma de la muestra y han encontrado que, efectivamente, los resultados pueden ser diferentes estadísticamente cuando la muestra se toma en puntos alejados de los señalados por la USP.

8.- Vasos de disolución.

Dos tipos de vasos son aceptados por la USP: de vidrio y de plástico. La manera de obtención de los vasos de vidrio, por moldeado manual de la parte externa, origina una parte interna del fondo que muchas veces se aleja de la forma esférica o incluye rugosidades, lo cual altera el tipo de flujo o las condiciones hidrodinámicas en los distintos vasos. Esto no sucede con los vasos de plástico, que son moldeados en máquinas que le proporcionan una forma absolutamente pareja. Cox y cols. (138,139) han encontrado diferencias significativas en la disolución de prednisona al emplear diferentes vasos de vidrio con el método de la paleta. Esta irregularidad en los resultados no se encontró con los vasos de

plástico, por lo que estos autores recomiendan el empleo de éstos, siempre que los principios activos no sean adsorbidos por el plástico o que éste no sea atacado por el líquido de disolución. Se ha informado que la nitroglicerina y la digoxina, entre otros fármacos, se adsorben sobre las paredes del plástico e incluso sobre el vidrio (129). Según nuestra experiencia, lo mismo ocurre con la amiodarona. Recordemos además que el material plástico de estos vasos es soluble en cloroformo.

9.- Filtración.

La USP XXII señala en las monografías que las alícuotas extraídas, antes de su análisis deben ser filtradas por un "filtro adecuado".

Nuestra experiencia nos señala que esta indicación tiene gran importancia si se quieren evitar resultados erróneos a causa de los múltiples problemas que pueden originarse con esta operación, aparentemente tan simple.

Para la filtración de las muestras de líquido extraído, se suelen emplear los más variados tipos de filtros: de papel de distintas categorías, filtros de acetato de celulosa, de polipropileno, etc. Es corriente que estos tipos de filtros adsorban principios activos o liberen sustancias que tienen algún grado, a veces importante, de absorbancia al ultravioleta en los métodos espectrofotométricos.

Tabla 1.6. Influencia del medio de filtración sobre la adsorción de codergocrina mesilato.

Tipo de filtro	N	Porcentaje adsorbido	Rango (%)
Polipropileno	21	30,03	7,8 - 43,9
W-542	6	60,76	51,92 - 68,16
W - 540	6	47,9	45,73 - 53,42
W - 541	6	31,26	23,50 - 35,04
Millipore HAWP	6	2,86	2,04 - 4,40

N = número de filtros usados

W = papel Whatman

De nuestros trabajos hemos podido comprobar que los alcaloides son muy susceptibles de adsorberse en los filtros y tuberías de los equipos automáticos o semiautomáticos de disolución. Por ejemplo, el ergoloid mesilato, filtrado por diferentes medios filtrantes, fue objeto de una investigación en nuestro laboratorio a causa de la obtención de resultados erráticos. Se emplearon filtros de polipropileno, suministrados con los equipos de la firma Hanson Research Corp., papeles filtrantes Whatman y filtros Millipore HAWP. Como puede

observarse en la tabla 1.6 los filtros adsorben una apreciable cantidad de este alcaloide, a excepción del filtro Millipore, en el cual la cantidad adsorbida puede ser considerada muy baja y puede estar dentro del porcentaje de error del método (fluorométrico) empleado en la valoración del alcaloide.

Otro problema en la filtración es la liberación de sustancias solubles por parte de los papeles filtro, que provocan una apreciable absorbancia al ultravioleta. En la figura 1.12 podemos observar los diferentes espectros de absorción obtenidos con soluciones clorhídricas de una solución estándar de diazepam, filtrado por 4 papeles diferentes, todos de calidad analítica cuantitativa.

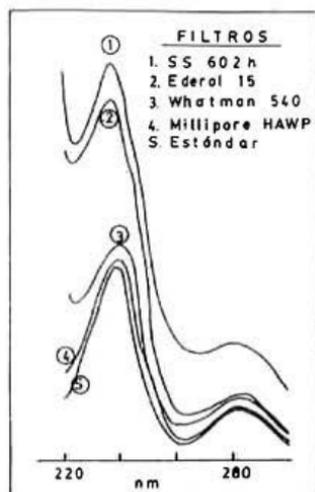


Fig. 1.12 Espectro de absorción ultravioleta de una solución estándar de diazepam en medio clorhídrico.

El espectro obtenido con la solución estándar sin filtrar es el señalado con la letra S. A 284 nm, longitud de onda a la cual debe determinarse la absorbancia del diazepam, según el ensayo de disolución para este producto de acuerdo a la USP XXII, sólo la solución filtrada por filtro Millipore presenta la misma absorbancia que la solución estándar sin filtrar.

La figura 1.13 muestra los espectros de absorción obtenidos al filtrar HCl 0,1N por diferentes medios filtrantes.

Al observar estos resultados, se puede concluir que la filtración previa a una determinación espectrofotométrica directa, reviste enorme importancia. Por lo tanto, deberá escogerse el medio de filtración más adecuado para cada principio activo en particular.

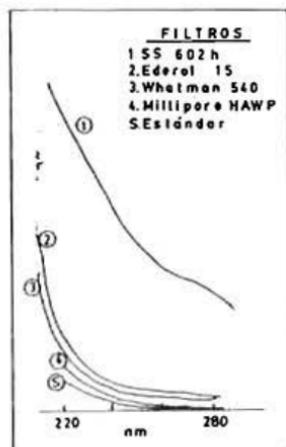


Fig. 1.13 Espectro de absorción al ultravioleta de HCl 0,1 N por diferentes medios filtrantes.

10.- Factores misceláneos.

10.1. Como hiciéramos mención en el punto anterior, las tuberías de los equipos automáticos o semiautomáticos pueden originar problemas de adsorción de principios activos. Esto lo hemos comprobado también al realizar estudios de disolución con la codergocrina mesilato y la amiodarona, entre otros principios activos. En este caso, deberá tenerse en cuenta este factor y operar manualmente o emplear tuberías de teflón, que son menos susceptibles de adsorber fármacos.

10.2. Savage y Wells (137), han estudiado el efecto del tamaño de la sonda con la cual se extrae la muestra en los equipos automáticos, además de la posición de éstas dentro del vaso de disolución. Para ello emplearon sondas de vidrio de 1,5 mm de diámetro con un sistema de filtración en la punta, de 8,0 y 7,2 mm de diámetro, y el tubo capilar sin filtro. Al emplear el método de disolución de la paleta y comprimidos de prednisona, estos autores han encontrado que los filtros grandes causan cambios hidrodinámicos, haciendo variar significativamente los resultados, lo cual no sucede con el tubo capilar ni cuando se extraen las muestras en forma manual. Recordemos que en los equipos automáticos, la sonda permanece sumergida durante todo el ensayo. Estos cambios hidrodinámicos se traducen en una mayor velocidad de disolución. Por este motivo, se recomienda el empleo de filtros lo más pequeño posible en los equipos automáticos. Asimismo se comprueba que la posición de las sondas dentro del vaso, produce cambios significativos en los resultados de disolución.

10.3. Otro factor digno de ser tomado en cuenta, es el efecto de la luz sobre

ciertos principios activos. Esto es particularmente importante en el nifedipino, el cual es degradado con la luz. En estos casos particulares es conveniente cubrir los equipos con papel negro a fin de evitar el efecto lumínico sobre el principio activo.

Efectos de degradación hidrolítica durante el ensayo de disolución también han sido observados en otros principios activos.

Como conclusión de esta revisión acerca de los factores que pueden afectar la cinética de disolución, podemos enfatizar que el ensayo deberá conducirse con la mayor delicadeza, teniendo el cuidado de verificar cada uno de los pasos a realizar en los estudios. A manera de ayuda a los operadores, damos a continuación una guía a seguir para lograr un buen éxito en los estudios de disolución.

1.5.6. GUIA PARA PROCEDER A LOS ENSAYOS DE DISOLUCION.

TRABAJOS PRELIMINARES

- desaireación del agua para la preparación del medio de disolución
- calibración de la probeta para medir el medio
- preparación del medio de disolución
- seleccionar el sistema filtrante más adecuado

PROCEDIMIENTO PARA EL METODO 1 (CANASTILLO)

A. INSPECCION DEL APARATO

1. Inspeccione la limpieza del canastillo, vástago y vaso.
2. Seleccione la velocidad a emplear. La tolerancia es de $\pm 5\%$ ó 2 r.p.m.
3. Mida la temperatura del baño : $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$.
4. Inspeccione si los canastillos tienen defectos (deformaciones, desgaste, etc.).
5. Inspeccione que los vástagos estén alineados.
6. Nivele el equipo con nivel de burbuja.
7. Coloque los vasos en la posición correspondiente, centre bien los vasos con respecto a la verticalidad de los vástagos.
8. Coloque cada canastillo a 2,5 cm del fondo del vaso. Utilice el instrumento adecuado para este objeto. Marque cada vástago y vuélvalo a la posición superior.
9. Asegúrese que la vibración del sistema de circulación no afecte al vaso.

B. COMIENZO DEL ENSAYO

1. Medir la temperatura del medio de disolución en cada vaso.
2. Introduzca las cápsulas o los comprimidos en los canastillos secos.
3. Introduzca los canastillos hasta el punto exacto, a 2,5 cm del fondo del vaso.
4. Haga girar el motor dentro de los 5 a 10 segundos de la inmersión de los canastillos.

C. UBICACION DE LOS COMPRIMIDOS

1. Examine la posición de cada comprimido en el canastillo.
2. Rechace, para los resultados, aquellos comprimidos que estén suspendidos o rodeados de burbujas de aire.

D. TOMA DE LA ALICUOTA

1. Siempre con el motor funcionando, tome la alícuota en el punto intermedio entre la superficie del medio de disolución y el borde inferior del canastillo y a no menos de 1 cm de la pared del vaso.
2. Tome una alícuota de cada vaso (en caso de usar el equipo para 6 vasos).
3. Filtre las alícuotas (en caso de que la extracción de la muestra no se haya realizado por intermedio de un filtro).
4. Si es necesario (en caso de continuar con tomas de alícuotas adicionales a tiempos posteriores), agregue igual volumen de medio de disolución fresco que el retirado en la alícuota, precalentado a 37°.
5. Determine la cantidad de principio activo disuelto por algún método apropiado.

PROCEDIMIENTO PARA EL METODO 2 (PALETA)**A. OPERACIONES PRELIMINARES.**

1. Inspeccione la limpieza de las paletas, vástagos y vasos.
2. Seleccione la velocidad de agitación y controle igual que para el método 1.
3. Controle la temperatura del baño.
4. Inspeccione la linealidad de los vástagos de las paletas (no deben tener balanceo al rotar).
5. Nivèle el equipo con un nivel de burbuja.
6. Asegúrese que los vástagos queden centrados perfectamente.
7. Coloque los vasos en el equipo y nivélelos.
8. Asegúrese que la vibración del sistema de circulación no afecte al vaso.

B. COMIENZO DEL ENSAYO

1. Mida la temperatura del medio en cada vaso: $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$
2. Introduzca las paletas en el medio de disolución de modo que queden a 2,5 cm del fondo del vaso. Use el instrumento apropiado para esta maniobra.
3. Haga girar el motor y enganche todos los vástagos.
4. Introduzca la cápsula o comprimido en los vasos correspondientes por el borde de las paredes del vaso.

C. TOMA DE LAS ALICUOTAS.

1. Siempre con las paletas girando, tome las alícuotas de cada vaso en el punto intermedio entre la superficie del medio de disolución y el borde de la paleta y a no menos de 1 cm de la pared del vaso.
2. Tome las alícuotas con los mismos intervalos de tiempo con que se agregaron las formas farmacéuticas a cada vaso.
3. Si el método lo requiere, restituya el mismo volumen de medio de disolución que el retirado en la alícuota.
4. Filtre las soluciones.
5. Determine la cantidad de principio activo disuelto de acuerdo a un método adecuado.

Una práctica útil es observar los comprimidos o cápsulas durante el proceso de disolución y anotar su comportamiento en el protocolo del ensayo. Por ejemplo, verificar la posición del producto dentro del vaso o canastillo, si ha existido desintegración total o parcial, si existen obstrucciones de la malla por el producto desintegrado, burbujas de aire, etc.

1.5.7. PERFILES DE DISOLUCION.

Ya nos hemos referido a la interpretación de los datos de disolución de las farmacopeas, tendiente a establecer límites mínimos de porcentaje disuelto desde una forma farmacéutica que puedan asegurar una disponibilidad fisiológica en el ser humano.

Sin embargo, con los ensayos de farmacopea sólo se obtiene, la mayoría de las veces un sólo valor de cantidad o porcentaje disuelto a un determinado tiempo sin que sea posible obtener otros datos que, en los estudios de formulación, pueden ser muy valiosos. Las condiciones empleadas en los ensayos de disolución, según sea la técnica empleada, originan cinéticas diferentes. Es por este motivo que muchas veces es útil establecer el perfil de disolución de una forma farmacéutica especialmente durante las etapas de desarrollo de las formulaciones, el que nos permite realizar comparaciones más valederas o formular preparados que vayan cumpliendo etapas de liberación del principio activo de

acuerdo a un plan bien definido, como sucede con los productos de liberación programada o prolongada.

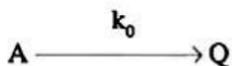
Un perfil de disolución posee varias ventajas, ya que nos permite determinar una serie de datos, como los indicados a continuación:

1. el orden cinético del proceso
2. la constante de velocidad del proceso
3. el tiempo necesario para que se disuelva un determinado porcentaje del fármaco, $t_{n\%}$ ($t_{50\%}$, $t_{90\%}$, etc)
4. detectar y cuantificar tiempos de latencia.
5. detectar cambios cinéticos durante el proceso de disolución.

DISOLUCION QUE IMPLICA UNA CINETICA DE ORDEN CERO

Este orden cinético puede observarse en los casos en que se procura disolver una pequeña cantidad de producto sólido en un gran volumen de disolvente. En un sistema así, la cantidad del sólido es tan pequeña con relación al volumen total del líquido, que la concentración del fármaco disuelto no influye, prácticamente, en el proceso cinético y la reacción puede considerarse como de pseudo orden cero. En estos casos, la velocidad de disolución es independiente de la concentración del fármaco disuelto y puede presentarse cuando la cantidad disuelta no excede de un 10% de la solubilidad del producto en el disolvente ($C < 0,1 C_s$). También es posible observar este tipo de cinética en productos que se disuelven muy lentamente y en los cuales, si bien el orden total corresponde a un proceso de primer orden, la parte inicial de la curva de disolución corresponde a una cinética de pseudo orden cero.

Si nos basamos en el esquema:



En el cual A representa la cantidad de sustancia agregada inicialmente al sistema solvente, Q la cantidad de ésta en solución y k_0 la constante de velocidad de disolución de orden cero, la variación de Q en función del tiempo queda definida por la ecuación:

$$\frac{dQ}{dt} = k_0 \quad [1.31]$$

la cual por integración entre tiempo cero y t da:

$$Q_t = k_0 t \quad [1.31]$$

ecuación en la que Q_t es la cantidad de fármaco disuelto en un tiempo t .

Conforme a esta expresión, la velocidad con que el sólido se disuelve en el disolvente es constante con el tiempo e independiente de la concentración del soluto. Luego, al representar la cantidad que se va disolviendo a diferentes tiempos (Q_t) en función del tiempo, se obtiene un gráfico con una recta cuya pendiente o inclinación es la constante de velocidad del proceso, como se indica en la figura 1.14.

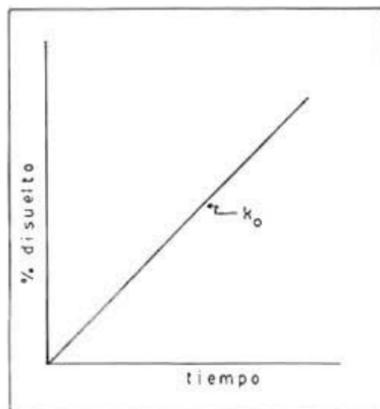


Fig. 1.14 Cantidad disuelta en función del tiempo en una cinética de orden cero.

En este modelo, la cantidad total de fármaco disuelto a tiempo infinito es Q_{∞} y corresponde, teóricamente, a la cantidad A agregada inicialmente al medio de disolución. Sin embargo no siempre Q_{∞} es igual a A , ya que cuando se trata de una forma farmacéutica pueden ocurrir principalmente dos casos:

a) el principio activo no es cedido completamente a la solución por existir un cierto grado de retención por parte de los excipientes; y b) si bien se conoce la cantidad teórica que lleva la forma farmacéutica, ésta en la práctica puede experimentar variaciones propias de la manufactura o de las maquinarias procesadoras u otras variables como excesos permitidos agregados a la formulación para compensar posibles pérdidas. A pesar de que estas fluctuaciones suelen ser de escasa importancia, en la expresión de los resultados pueden ser importantes, sobre todo si se quiere determinar con precisión los parámetros de disolución. Conviene tener en cuenta esta consideración en la otra manera de expresar los resultados de disolución, que deriva, justamente, del conocimiento de la cantidad agregada inicialmente o de la cantidad disuelta a tiempo infinito. En este caso, la variación de A respecto al tiempo y la ecuación integrada son respectivamente:

$$\frac{dA}{dt} = -k_0 \quad (1.33)$$

$$A_t = k_0 t \quad (1.34)$$

donde A_t es la cantidad de sólido que queda sin disolverse a tiempo t . Esta cantidad puede expresarse como porcentaje no disuelto y ser representada en función del tiempo, con lo cual, de la pendiente negativa se obtiene el valor de la constante de velocidad de disolución de orden cero.

Si se considera que Q_∞ es la cantidad de sólido disuelto a tiempo infinito, entonces:

$$A = Q_\infty$$

$$A_t = Q_\infty - Q_t$$

Por lo que:

$$Q_\infty - Q_t = k_0 t \quad [1.35]$$

Luego, un gráfico de $Q_\infty - Q_t$ en función del tiempo, da una recta cuya inclinación corresponde a $-k_0$.

En los estudios de cinética de disolución de formas farmacéuticas sólidas se plantea con mucha frecuencia el problema de que el principio activo incluido en ellas no se disuelve totalmente en el medio de disolución. Esto sucede especialmente cuando se estudia la velocidad de disolución de fármacos en formas farmacéuticas, como comprimidos o cápsulas, donde, por razones obvias, no es posible fraccionar dicha forma. Una manera de salvar este inconveniente es tomando como Q_∞ la cantidad máxima del fármaco que es capaz de disolverse en el líquido de disolución, determinando previamente la solubilidad de aquel en este medio y a la temperatura del experimento. Esta manera de proceder no es de aceptación de algunos investigadores ya que, con el objeto de mantener las condiciones "sink" del ensayo, se considera que no más del 20% del fármaco debería ser disuelto en el medio líquido.

La manera más corriente es expresar los resultados de disolución considerando el tiempo necesario para que se disuelva un cierto porcentaje del sólido, generalmente un 50 % de éste ($t_{50\%}$). En una cinética de orden cero, el $t_{50\%}$ de disolución está relacionado con la constante de velocidad de disolución por la expresión siguiente:

$$t_{50\%} = \frac{A}{2k_0} \quad [1.36]$$

Gibaldi y Feldman (115), han establecido que bajo condiciones "sink", por extracción continua de la porción disuelta mediante una fase orgánica, la disolución sigue también una cinética de orden cero. Estas condiciones serían semejantes a las observadas "in vivo" donde, luego de la administración de un fármaco, éste se va absorbiendo a medida que se disuelve en el tracto gastrointestinal. La velocidad de aparición del fármaco en la fase acuosa puede expresarse por la ecuación:

$$\frac{dQ}{dt} = k_0 - k_p Q \quad [1.37]$$

donde k_p es la constante de velocidad de traspaso del fármaco desde la fase acuosa hacia la fase orgánica del sistema.

La integración de la ecuación [1.37] conduce a:

$$Q = \frac{k_0}{k_p} (1 - e^{-k_p t}) \quad [1.38]$$

Para tiempo infinito, la expresión se reduce a:

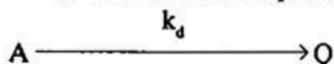
$$Q = \frac{k_0}{k_p} = \text{constante} \quad [1.39]$$

De manera que mientras más rápida es la velocidad de traspaso hacia la fase orgánica, menor es el período para lograr el estado de equilibrio. Por ejemplo, si Q es constante, $dQ/dt=0$.

DISOLUCION QUE SIGUE UNA CINETICA DE PRIMER ORDEN

Este tipo de cinética es probablemente la más frecuente en los métodos llamados "non sink". En estos métodos, a medida que la cantidad de fármaco al estado sólido va disminuyendo, la solución se va enriqueciendo con el soluto. Este mismo hecho crea, al ir aumentando la concentración de la solución, las condiciones para que el proceso aparezca como de primer orden, en el cual la velocidad de disolución es función de la concentración del fármaco disuelto.

Si nos basamos en el esquema siguiente:



en que A es el fármaco agregado al medio de disolución o la cantidad de fármaco incluido en la forma farmacéutica en estudio; Q es la cantidad del fármaco que aparece en el líquido de disolución en forma disuelta, y k_d la constante de velocidad de disolución de primer orden. Podemos establecer que la disminución de A_t en función del tiempo puede expresarse por la siguiente ecuación diferencial:

$$\frac{dA}{dt} = -k_d A \quad [1.40]$$

Si se integra esta ecuación entre los límites de tiempo cero y t , se obtiene:

$$A_t = A_0 e^{-k_d t} \quad [1.41]$$

donde A_t es la cantidad de fármaco no disuelto a tiempo t y A_0 es la cantidad de fármaco agregado inicialmente.

Si se considera que la cantidad de fármaco agregado inicialmente, A_0 es igual a la cantidad de fármaco en solución luego de un tiempo infinito, tendremos que $A_0 = Q_\infty$ por lo tanto:

$$A_t = Q_\infty e^{-k_d t} \quad [1.42]$$

Como la cantidad de fármaco que pasa en solución a tiempo t sería Q_t , la cantidad de éste que va quedando sin disolverse a este mismo tiempo es:

$$A_t = Q_\infty - Q_t \quad [1.43]$$

Si se reemplaza este valor en la ecuación (1.42) se obtiene:

$$Q_\infty - Q_t = Q_\infty e^{-k_d t} \quad [1.44]$$

Reordenando:

$$\frac{Q_\infty - Q_t}{Q_\infty} = e^{-k_d t} \quad [1.45]$$

Por lo tanto:

$$1 - \frac{Q_t}{Q_\infty} = e^{-k_d t} \quad [1.46]$$

Expresada esta ecuación en forma logarítmica:

$$\log \left(1 - \frac{Q_t}{Q_\infty} \right) = \frac{-k_d t}{2,303} \quad (1.47)$$

Luego, al construir un gráfico que relacione el logaritmo de $1 - Q_t/Q_\infty$ con el tiempo, se obtiene una recta con pendiente igual a $-k_d/2,303$, de la cual podemos caracterizar la constante de velocidad de disolución de primer orden, k_d .

Para presentar los resultados de disolución de manera gráfica, se relaciona el porcentaje del fármaco no disuelto y el tiempo; ya que:

$$\text{Porcentaje no disuelto} = \left(1 - \frac{Q_t}{Q_\infty} \right) \times 100$$

como lo indica la figura 1.15

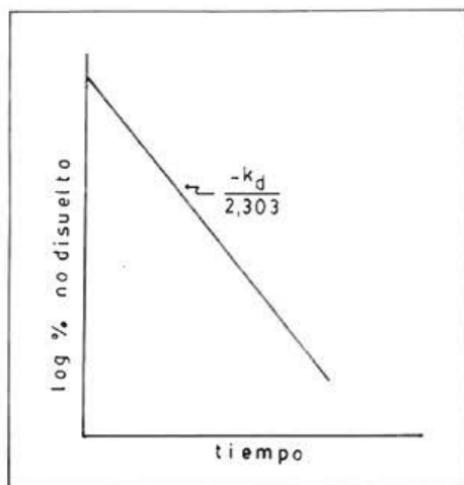


Fig. 1.15 Gráfico de logaritmo del porcentaje no disuelto versus tiempo

Cuando se trata de comprimidos farmacéuticos, la disolución suele comenzar de inmediato cuando el comprimido se pone en contacto con el líquido. Sin embargo, a menudo los puntos correspondientes a los tiempos iniciales no resultan ser lineales debido a la desintegración retardada de algunos comprimidos. Esta situación se presenta generalmente en cápsulas y grageas, en las cuales la disolución del principio activo comienza después de disolverse su cubierta

gelatinosa o azucarada. En consecuencia, se obtienen perfiles de disolución como los indicados en las figuras 1.16 y 1.17.

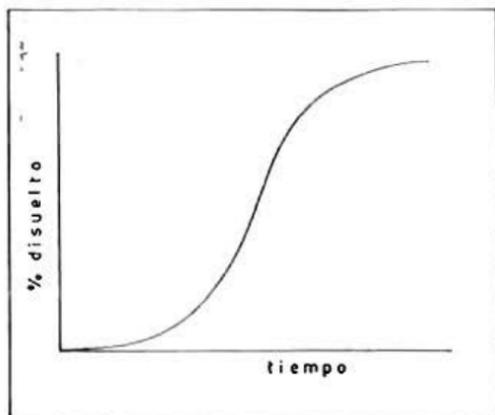


Fig. 1.16 Gráfico del porcentaje de fármaco disuelto en función del tiempo en una forma farmacéutica sólida que presenta tiempo de latencia.

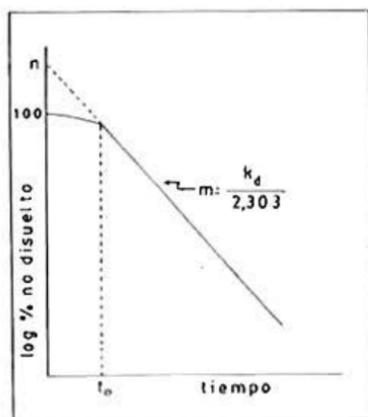


Fig. 1.17 Gráfico del log del % no disuelto de fármaco en función del tiempo en una forma farmacéutica que presenta tiempo de latencia.

En estas figuras, t_0 es el tiempo de latencia o de inducción, que representa el tiempo necesario para que la forma farmacéutica comience a ceder su principio activo. Luego, la ecuación que describe la cinética de disolución de productos que presentan un tiempo de latencia es:

$$1 - \frac{Q_t}{Q_\infty} = e^{-k_d(t-t_0)} \quad [1.48]$$

Una manera práctica de obtener el valor de t_0 consistiría en extrapolar la recta exponencial hacia el eje de la cantidad no disuelta y determinar el t_0 por interpolación en el eje de la abscisa, como lo indica la figura 1.17.

El tiempo de latencia puede obtenerse también a base de cálculo, si se conoce el valor de la pendiente o inclinación de la recta exponencial (m) y el intercepto en el eje de las ordenadas (n) y aplicando la expresión siguiente:

$$t_0 = \frac{\log n - \log 100}{m} \quad [1.49]$$

Otra forma de expresar los resultados de disolución, tal como se ha señalado anteriormente, consiste en usar el tiempo necesario para que un determinado porcentaje del fármaco contenido en la forma farmacéutica se disuelva, por ejemplo el 20, 50, 90% etc ($t_{20\%}$, $t_{50\%}$, $t_{90\%}$). Para hacer este cálculo, podemos recurrir al valor de la constante de velocidad de disolución de primer orden y aplicar las relaciones indicadas en la tabla siguiente:

Tabla 1.7 Relación entre el $t_{n\%}$ y la constante de velocidad de disolución

t%	relación	t%	relación
10	$\frac{0,105}{k_d}$	60	$\frac{0,916}{k_d}$
20	$\frac{0,233}{k_d}$	70	$\frac{1,204}{k_d}$
30	$\frac{0,357}{k_d}$	80	$\frac{1,610}{k_d}$
40	$\frac{0,511}{k_d}$	90	$\frac{2,303}{k_d}$
50	$\frac{0,693}{k_d}$		

Wagner (140) dedujo una expresión para los comprimidos que se desintegran previamente en el medio de disolución, teniendo presente que, a tiempo inicial, la superficie de ataque por el líquido sería prácticamente despreciable en comparación con la presentada por el producto desintegrado. De esta forma, la superficie aumenta con el tiempo, llega a un máximo y luego disminuye progresivamente hasta $S = 0$ a tiempo infinito.

Si se considera la ecuación de Noyes y Whitney, en condiciones "sink", $C \ll C_s$, por lo cual puede expresarse como:

$$\frac{dC}{dt} = KSC_s \quad [1.50]$$

Al integrar esta ecuación entre los límites $t=0$ y $t=T$, se obtiene:

$$C = KC_s \int_0^T S(t) dt \quad [1.51]$$

donde la integral representa la superficie acumulativa que ha quedado disponible para la disolución desde el tiempo inicial hasta el tiempo T . Por analogía, a tiempo infinito se obtiene:

$$C_\infty = KC_s \int_0^\infty S(t) dt \quad [1.52]$$

de donde:

$$\% \text{ disuelto a tiempo } t = \frac{C}{C_\infty} \times 100 = \frac{\int_0^T S(t) dt}{\int_0^\infty S(t) dt} \quad [1.53]$$

Una forma semejante de expresar los resultados ha sido empleada por Khan y Rhodes (141, 142) quienes han formulado el concepto de "eficiencia de la disolución", que definen como el porcentaje del área de un rectángulo descrito por el 100 % disuelto y el tiempo, como se indica en las figuras de la página siguiente.

La eficiencia de la disolución (ED) está definida por la ecuación siguiente:

$$ED = \frac{\int_0^T y dt}{y_{100} t} \times 100 \quad [1.54]$$

De este modo, es posible comparar diferentes formulaciones a condición de que esta comparación sea realizada a los mismos tiempos. Por ejemplo, el índice ED30 indicaría que todas las comparaciones han sido efectuadas a los 30 minutos

en una formulación y sólo pueden ser comparadas con el ED30 de otras formulaciones.

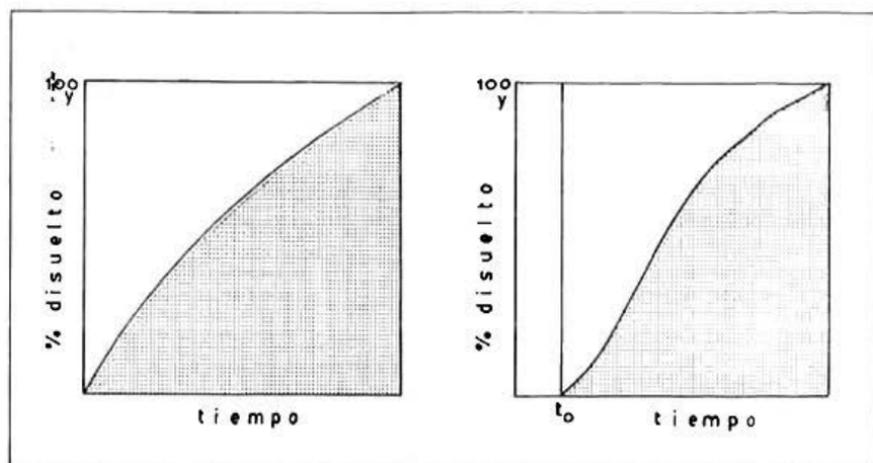


Fig. 1.18 Eficiencia de la disolución

Al comparar cápsulas, donde generalmente existe un tiempo de latencia (t_0) pueden emplearse dos criterios: uno que incluya este tiempo y otro que no lo incluya. Se toman entonces, como puntos de referencia los rectángulos de $(y_{100} - 0 - t)$ o $(y_{100} - t_0 - t')$, respectivamente.

El concepto de Eficiencia de la Disolución tiene ciertas ventajas. La primera es que la suma de los datos de liberación del principio activo permite una fácil comparación entre varias formulaciones. La segunda ventaja, y probablemente la más importante, es que puede ser relacionada con los datos "in vivo". Si se supone que el grado de absorción de un fármaco "in vivo" es proporcional a la concentración del fármaco en la solución y el tiempo que esta solución está en contacto con la región del tracto gastrointestinal donde se produce la absorción, se puede ver que la Eficiencia de la Disolución se describe como una función de estas dos variables.

DISOLUCION QUE SIGUE UNA CINETICA DE SEGUNDO ORDEN.

Las condiciones en que se aplican los métodos de disolución pueden hacer variar las características cinéticas del proceso. Por ejemplo, si se emplea una cantidad de líquido de disolución relativamente pequeña, la justa para disolver la cantidad de sólido presente, nos encontramos ante un caso en el cual $C_s = A_0$. Como hemos indicado antes, C_s representa la solubilidad total del sólido en el

solvente empleado y A_0 es la cantidad de éste agregado al medio de disolución.

En estas mismas condiciones, la velocidad de pérdida del fármaco desde la forma puede expresarse mediante una modificación de la ley de Noyes y Whitney:

$$\frac{dA}{dt} = k (C_s - C) A \quad [1.55]$$

Suponiendo que la disolución en condiciones "sink" es de primer orden, esta ecuación se reduce a:

$$\frac{dA}{dt} = (kC_s) A = k' A \quad [1.56]$$

Tendríamos entonces que:

$$A = A_0 e^{-k't} \quad [1.57]$$

Sin embargo, bajo las condiciones "non sink" de este ejemplo, la ecuación [1.55] puede ser expresada como:

$$\frac{dA}{dt} = k (A_0 - (A_0 - A)) A \quad [1.58]$$

o bien:

$$\frac{dA}{dt} = kA^2 \quad [1.59]$$

de donde:

$$A = \frac{A_0}{1 + (kA_0)t} = \frac{A_0}{1 + k't}$$

En las técnicas que miden la velocidad de disolución intrínseca, en las cuales la superficie permanece siempre constante durante todo el proceso, se puede aplicar la ley de Noyes y Whitney de la siguiente manera:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{SD}{Vh} (C_s - C) \quad [1.61]$$

ecuación que corresponde a la ecuación (1.6) vista anteriormente.

Siempre considerando que $C_s \gg C$, tendríamos:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{SD}{Vh} C_s \quad [1.62]$$

al multiplicar por V e integrando se llega a:

$$\int_{m=0}^{m=m} dm = \frac{SD}{h} C_s \int_0^t dt \quad [1.63]$$

$$m = \frac{SD}{h} C_s (t) \quad [1.64]$$

$$\frac{m}{S} = \frac{D}{h} [(C_s (t))] \quad [1.65]$$

Luego al representar m/s en función del tiempo, se obtiene una recta con una pendiente igual a la constante de velocidad de disolución intrínseca, que se expresa en unidades de $mg/cm^2/min$, como se indica en la figura 1.19.

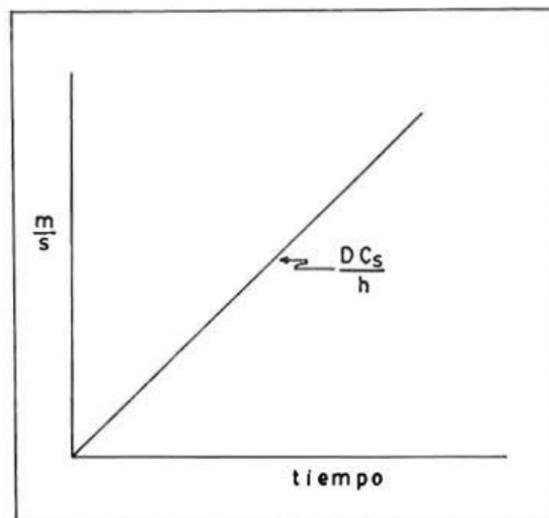


Fig. 1.19.

INTERPRETACION DE CINÉTICAS BIFÁSICAS

La mayoría de las veces, en los métodos de disolución llamados "non sink", la cinética de disolución corresponde a un proceso de primer orden y es habitual calcular la constante de velocidad del proceso de disolución desde un gráfico del logaritmo del porcentaje que queda por disolverse en función del tiempo. Esto origina una pendiente negativa de donde puede obtenerse la constante de velocidad de disolución y el $t_{50\%}$. Además se puede obtener el tiempo de latencia en aquellas formas que comienzan a ceder su principio activo a tiempos un poco posteriores a su introducción en el medio de disolución.

Con el empleo de los sistemas computacionales, estos cálculos se realizan en forma muy rápida, permitiendo una fácil interpretación y comparación entre diferentes formulaciones de un mismo fármaco, especialmente en la etapa de desarrollo, sin tener que dibujar un gráfico del proceso. Sin embargo, en algunas ocasiones es necesario examinar los resultados con cautela ya que hemos podido observar valores de parámetros que no concuerdan con lo real. Estas desviaciones se manifiestan, frecuentemente, en errores tales como tiempos de latencia negativos y $t_{50\%}$ mucho mayores que los observados experimentalmente.

Del examen de estos resultados, estas falsas interpretaciones resultan de un intercepto mucho más bajo que el 100% disuelto a tiempo cero, lo cual, manifestamente nos lleva a un error en el cálculo del tiempo de latencia.

Al observar los gráficos de tales cinéticas de disolución, hemos comprobado que ésta corresponde a un modelo de disolución bifásico o biexponencial, con cinética de primer orden en ambas fases y que responde a la ecuación:

$$\% \text{ no disuelto} = Ae^{-k_1 t} + Be^{-k_2 t} \quad [1.66]$$

o bien, en el caso de existir tiempo de latencia:

$$\% \text{ no disuelto} = Ae^{-k_1 (t-t_0)} + Be^{-k_2 (t-t_0)} \quad [1.67]$$

donde A y B son los respectivos interceptos en la ordenada y que representan los porcentajes que quedan por disolverse en cada fase, rápida y lenta; k_1 y k_2 son las constantes de velocidad de disolución de las fases rápida y lenta, respectivamente (141). Este tipo de cinética se encuentra ejemplificada en la figura 1.15.

De esta manera, la disolución desde una forma farmacéutica sólida que presenta este tipo de comportamiento, corresponde a la sumatoria de dos procesos paralelos y/o simultáneos representados por la disolución de los gránulos provenientes de la desintegración del comprimido y de las pequeñas partículas liberadas desde estos gránulos (143, 144). También pueden encontrarse estos tipos de cinéticas bifásicas en los productos de acción prolongada con dosis de ataque, en los cuales esta la primera dosis se libera inmediatamente y la fracción de mantención es liberada a una velocidad mucho menor con el fin de mantener un nivel terapéutico durante un tiempo prolongado.

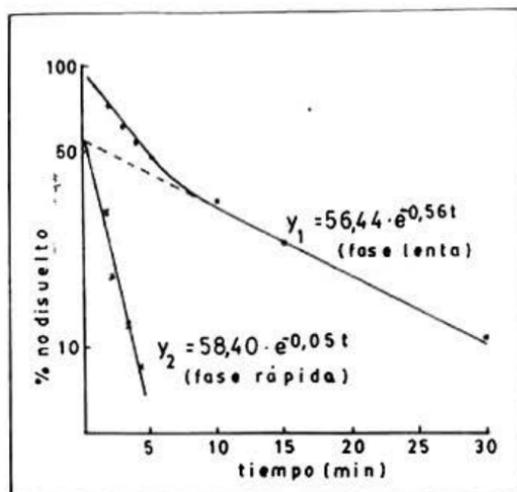


Fig. 1.20. Perfil de disolución de una forma farmacéutica sólida que presenta una cinética de tipo bixponencial.

También sería posible encontrar cinéticas de este tipo en mezclas de polimorfos donde las formas metaestables son más solubles que las estables. Igualmente, en los seudopolimorfos, especialmente en aquellos que presentan formas anhidras, de rápida solubilidad e hidratos de disolución menos rápida. Estos tipos de sustancias anhidras muchas veces, al agregarlas en un líquido acuoso se hidratan y a medida que esta hidratación progresa, la velocidad de disolución disminuye.

El cálculo de los parámetros se puede realizar por el método de los residuales, en forma similar al empleado en farmacocinética al considerar un modelo de dos compartimentos con una inyección intravenosa rápida, como se verá en el capítulo 2.

Ejemplos de este tipo de cinéticas no son frecuentes en la literatura ya que la mayoría de las técnicas empleadas para interpretar el porcentaje disuelto de comprimidos y cápsulas no consideran la existencia de tiempos de latencia.

1.6 CORRELACION ENTRE LOS ENSAYOS DE DISOLUCION Y LOS ESTUDIOS "IN VIVO".

La velocidad a la cual un fármaco se disuelve desde una forma farmacéutica sólida en el tracto gastrointestinal o en el sitio de la inyección parenteral no intravenosa, por lo general controla la velocidad a la cual el fármaco aparece en

la sangre y la velocidad de excreción urinaria del fármaco (145).

De ahí la importancia de obtener correlaciones entre los ensayos de disolución "in vitro" y los estudios de absorción "in vivo", especialmente en seres humanos.

El concepto de correlación ha sido definido por un grupo de expertos de la USP (146) como: "El establecimiento de una relación entre una propiedad biológica, un parámetro derivado de una propiedad biológica producido por una forma farmacéutica y una característica fisicoquímica de la misma forma farmacéutica".

Por otra parte la FDA (145) define correlación como "Mostrar una relación entre dos parámetros; buscar una relación típica entre la velocidad de disolución "in vitro" y la velocidad de entrada (absorción) "in vivo".

Luego, de acuerdo a esta definición, los parámetros a correlacionar son aquellos que pueden expresar una velocidad de disolución y una velocidad de absorción. Sin embargo, en los estudios de biodisponibilidad, los parámetros a estudiar son la velocidad de absorción y la cantidad de fármaco que se absorbe y por ese motivo las correlaciones que se muestran en la literatura también involucran parámetros que indican la magnitud de la absorción.

Una revisión de la literatura al respecto nos revela una gran variedad de variables tanto "in vitro" como "in vivo" que son utilizables para establecer correlaciones.

Variables "in vitro".

- Tiempo de desintegración.
- Tiempo necesario para que se disuelva un determinado porcentaje del fármaco, por ejemplo $t_{20\%}$, $t_{50\%}$, etc.
- Cantidad disuelta a un tiempo determinado.
- Velocidad de disolución.
- Curva del logaritmo del porcentaje no disuelto en función del tiempo.
- Constante de velocidad de disolución.
- Tiempo medio de disolución.
- Velocidad de disolución intrínseca.
- Eficiencia de la disolución a un tiempo determinado.

Variables "in vivo".

- Concentración plasmática en función del tiempo.
- Concentración máxima obtenida ($C_{máx.}$).
- Tiempo necesario para obtener la $C_{máx.}$ ($t_{máx.}$).
- Área bajo la curva la concentración plasmática en función del tiempo, en algún intervalo de tiempo.

- Área total bajo la curva de concentración plasmática (área hasta tiempo infinito).
- Constante de velocidad de absorción.
- Cantidad excretada por la orina a un tiempo determinado.
- Cantidad acumulativa excretada por la orina a tiempo infinito.
- Vida media de eliminación.
- Velocidad de excreción urinaria.
- Porcentaje absorbido en función del tiempo.
- Respuestas farmacológicas tales como el descenso de la glicemia, reducción de la presión arterial, alivio del dolor, etc.
- Tiempo medio de residencia (TMR)
- Tiempo medio de absorción (TMA)

Aiache y Beyssac (146) analizan 4 niveles de correlación:

Correlación de nivel A.

Es el nivel más alto de correlación. Aporta la demostración de una relación 1/1 entre la disolución "in vivo" y la disolución "in vitro". En este tipo de correlación, las curvas de disolución "in vitro" e "in vivo" son superponibles y las ecuaciones matemáticas que las describen son las mismas.

Este procedimiento es aplicable, la mayoría de las veces, a formas de liberación prolongada que poseen una velocidad de liberación "in vitro" que es independiente del medio de disolución.

La ventaja de este tipo de correlación es que su desarrollo se efectúa utilizando todos los datos de niveles plasmáticos y cada punto de disolución disponible. En otras palabras, refleja el perfil completo de la curva de niveles plasmáticos.

Correlación de nivel B.

Este tipo de correlaciones son obtenidas en base a los momentos estadísticos comparando el tiempo medio de disolución "in vitro" con el tiempo de disolución "in vivo" (TMD).

Como este tipo de correlación no refleja el perfil de la curva plasmática del fármaco, no se puede considerar como una correlación de tipo 1/1. (146).

Correlación de tipo C.

Es una correlación de punto a punto, que no refleja realmente el perfil de la curva de nivel plasmático.

Es llamado punto a punto porque se basa en la comparación de parámetros de disolución y de absorción como por ejemplo el tiempo necesario para que se

disuelva un determinado porcentaje del fármaco "in vitro" ($t_{50\%}$, $t_{90\%}$, etc.), la eficiencia de la disolución, el porcentaje disuelto a un tiempo determinado, etc. y un parámetro farmacocinético como el área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo, la concentración máxima obtenida o el tiempo necesario para la obtención de la concentración máxima.

Correlación de tipo D.

Es una correlación que carece de valor, que correlaciona parámetros que no tienen en la actualidad ningún significado práctico, como por ejemplo el tiempo de desintegración y cualquier parámetro "in vivo" de tipo cualitativo.

La literatura cita numerosos otros tipos de correlaciones como las siguientes:

A) Correlaciones farmacológicas (147, 148), basadas en la observación de respuestas clínicas como:

a) El efecto máximo de un fármaco incluido en una forma farmacéutica, como por ejemplo, el eritema causado por el nicotinato de metilo en la piel (149).

b) La magnitud del efecto, así como la duración del mismo, por ejemplo el efecto midriático y la supresión de la salivación por la atropina.

c) La eficacia terapéutica, como control de la glicemia con la tolbutamida o el efecto antiinflamatorio causado por esteroides.

B) Correlaciones semicuantitativas, basadas en niveles sanguíneos o de excreción urinaria.

C) Correlaciones cuantitativas, derivadas de cinéticas de absorción.

La correlación más importante, por ser la más informativa, es la cuantitativa. Esta se obtiene cuando existe una relación numérica entre las variables, cuantificables por medio de una ecuación matemática. Si Y es la variable "in vivo" y X la variable "in vitro", es posible, algunas veces correlacionar X e Y por una ecuación de correlación, como por ejemplo:

$$Y = aX \text{ o } Y = \log X, \text{ etc.}$$

a condición de que la relación entre X e Y sea lógica y corresponda a los principios teóricos de la farmacocinética.

A menudo, la ecuación no se da sino que se encuentra implícita en un gráfico en el cual una línea recta une los puntos que se correlacionan.

Otro tipo de correlación descrita por Wagner (150) es la correlación ordenada o de rango que corresponde a una correlación semicuantitativa. Esta correlación se observa cuando se altera la variable "in vivo" al variar los parámetros "in vitro", sin que exista una ecuación matemática que las relacione.

Levy (148) fue uno de los primeros investigadores en mostrar una correlación cuantitativa entre la cantidad de salicilato excretado luego de una administración

en una dosis oral de dos comprimidos de ácido acetilsalicílico y la velocidad de disolución de este comprimido. Este mismo autor propuso que el ensayo de desintegración de la USP fuera reemplazado por el ensayo de disolución.

Correlaciones de rango.

Este tipo de correlaciones fueron las primeras en observarse. Entre éstas merecen destacarse los trabajos de Nelson (151) acerca de observación de este tipo de correlación en diferentes formas de tetraciclina y la velocidad de disolución intrínseca de éstas en varios medios de disolución, como puede apreciarse en la tabla 1.8.

Tabla 1.8 Correlación entre la cantidad de tetraciclina excretada por la orina y velocidad de disolución de diversas formas de este antibiótico (de ref. 151)

Forma de Tetraciclina	Cantidad excretada por la orina (mg) a las 3 horas	Velocidad de disolución en jugo Intestinal artificial (mg ² hr ⁻¹)
Clorhidrato	20,4	38
Hexametáfosfato sódico	10,4	26
Fenolsulfotaleinato	7,7	3
Base	3,3	< 0,001

Estas formas de tetraciclina fueron administradas como comprimidos fuertemente compactados a una presión de 1.000 kg/cm². a voluntarios y determinada la cantidad de tetraciclina, expresada como clorhidrato, excretada por la orina a diferentes tiempos.

Levy y Sahli (109) han demostrado la correlación ordenada existente en dos tipos de ácido acetilsalicílico, como tal y la respectiva sal de aluminio, como se pueden observar en la tabla 1.9.

Tabla 1.9. Correlación entre la cantidad de salicilato excretado por la orina y la velocidad de disolución intrínseca (de referencia 109).

Forma administrada	Cantidad promedio de salicilato (mg) excretados por la orina de 9 sujetos		velocidad de disolución mg/cm ² /hr
	1 hr.	2 hr.	
Acido acetilsalicílico (A)	14,70	50,90	65,10
Acetilsalicilato de aluminio	5,23	19,70	8,88
Relación A			
B	3,07	2,77	7,44

Correlaciones cuantitativas.

Ya habíamos expresado las características de este tipo de correlaciones y los parámetros que pueden correlacionarse. En los ejemplos siguientes que presentamos a continuación se pueden apreciar estos diferentes parámetros y sus formas de expresión. Levy (151) demostró la existencia de una correlación cuantitativa entre la cantidad de salicilato excretado por la orina en una hora y la cantidad de aspirina disuelta en 10 minutos al administrar comprimidos de ácido acetilsalicílico. La correlación obtenida por este autor se muestra en la figura 1.21 donde existen dos rectas de correlación, que corresponden a dos protocolos diferentes de administración. La recta superior corresponde a la correlación con los datos "in vivo" al administrar los comprimidos con 200 ml de agua, en tanto que la inferior corresponde a la administración de éstos con 100 ml de agua. En ambos casos se puede observar una buena correlación.

La figura 1.22 muestra la correlación obtenida al administrar dosis de 500 mg de griseofulvina a 10 voluntarios en función de la cantidad de griseofulvina disuelta en 30 minutos (152).

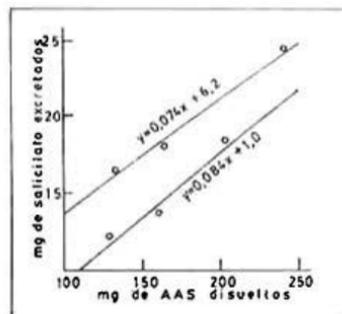


Fig. 1.21

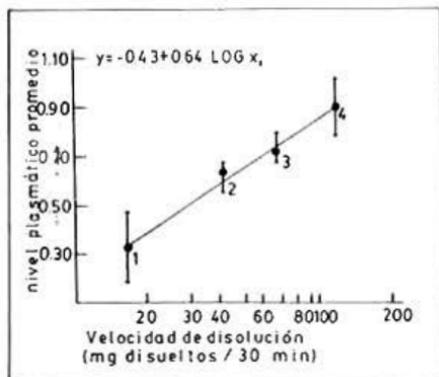


Fig. 1.22

Otro tipo de correlación ha sido mostrada por Cressman y cols. (153), donde se han correlacionado los tiempos para obtener el 25 y el 50% de absorción en humanos y los tiempos para que se disuelva el 25 y el 50% del fármaco 2-amino-5-fenil-2-oxozolina (Aminorex).

La fig. 1.23 muestra otro tipo de correlación, empleando parámetro modelo independientes basados en los momentos estadísticos como el Tiempo Medio de Residencia en función del Tiempo Medio de Disolución, obtenidos en comprimidos de teofilina (154).

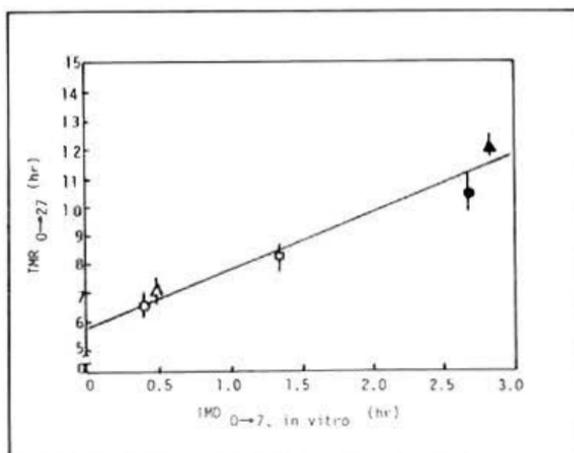


Fig. 1.23

Finalmente, para preparados de teofilina, también han sido obtenidas correlaciones de parámetros modelo independientes con parámetros modelo dependientes (155).

1.7 INFLUENCIA DE LOS FACTORES TECNOLÓGICOS Y DE FORMULACION EN LA VELOCIDAD DE DISOLUCION DE PREPARADOS FARMACEUTICOS.

Los preparados farmacéuticos son productos complejos, compuestos por uno o más principios activos y un cierto número de coadyuvantes o excipientes.

Los coadyuvantes empleados en la preparación de formulaciones farmacéuticas sólidas, así como los procedimientos de fabricación (mezcla, granulación, fuerza de compresión, etc.), pueden ejercer muy diversos efectos sobre las características de disolución de los principios medicamentosos contenidos en ellas. Todos los preparados sólidos o semisólidos están expuestos a la influencia de los coadyuvantes y de los procesos de manufactura que pueden modificar, por mecanismos diversos, el grado de cesión del o los principios activos contenidos en una forma farmacéutica particular. De todas las formas farmacéuticas, los comprimidos y las cápsulas son, indudablemente, los que se encuentran más expuestos, en razón a la complejidad de su composición, a ser afectados en este sentido. Analizaremos algunos de estos efectos de excipientes y factores tecnológicos en diversas formas farmacéuticas.

1.7.1. EFECTO DE LOS COADYUVANTES O EXCIPIENTES.

Recordemos que la elaboración de comprimidos requiere, además de los principios activos, sustancias que facilitan su elaboración y, muchas veces, su empleo. Es corriente encontrar en una fórmula de comprimidos, sustancias que desempeñan funciones específicas, como los diluyentes, que confieren el volumen adecuados al comprimido; los absorbentes, agregados cuando los principios activos son de consistencia líquida, blanda o son delicuescentes; los desintegrantes, que contribuyen a su disgregación rápida en el fluido gastrointestinal; los aglutinantes, que le permiten lograr una consistencia adecuada, y lubricantes, que evitan la adherencia de los comprimidos a las matrices y punzones de las máquinas de comprimir. Además, estos últimos proporcionan la fluidez necesaria a la mezcla de polvos o granulados en las tolvas de alimentación de las máquinas de comprimir, permitiendo el perfecto llenado de la matriz y la uniformidad de peso de los comprimidos.

En consecuencia, esta gran variedad de sustancias que es preciso agregar, pueden alterar, en muchos casos, las características del proceso de cesión de principios activos desde formas farmacéuticas sólidas.

1.7.1.1. EFECTO DE LOS DILUYENTES.

Los productos diluyentes se escogen dentro un número escaso de productos inertes que pueden proporcionar el volumen de los comprimidos. En la actualidad, el uso de los diluyentes ha cobrado especial importancia en la elaboración de comprimidos por compresión directa donde el éxito de la operación recae exclusivamente en estos excipientes. Sin embargo, la mayoría de las sustancias empleadas con esta finalidad poseen varias de las características de los otros tipos coadyuvantes y su efecto puede, por lo tanto, ser confundido con éstos.

La lactosa, un agente de amplio uso como agente diluyente, puede no ejercer acción alguna en el proceso de disolución siempre que se utilice en proporciones adecuadas. En cápsulas de cloranfenicol por ejemplo, a bajas concentraciones no ejerce una acción detectable; si la proporción llega a un 80%, la velocidad de disolución se encuentra notablemente disminuída (156). En cambio, en comprimidos de fenobarbital, se ha encontrado que una mayor relación de lactosa/almidón favorecería, tanto el inicio del proceso de disolución, como la velocidad de liberación del fármaco (157).

1.7.1.2. EFECTO DE LOS DESINTEGRANTES.

Aún cuando la mayoría de los investigadores coinciden en que no existe correlación entre la velocidad de desintegración y la disolución, es evidente que una rápida disgregación del comprimido en sus gránulos constitutivos y posteriormente la disgregación de éstos para la liberación total del principio activo, es una etapa fundamental en el proceso de disolución. Un producto desintegrado presenta una mayor superficie de contacto con el líquido de disolución, favoreciendo este proceso.

Es efectivo que la desintegración previa del comprimido no es necesaria ya que la disolución puede efectuarse por simple erosión de la forma farmacéutica a partir desde su superficie, pero éste no es el camino más efectivo. Este mismo mecanismo o el retardo en el proceso de desintegración permite la modulación de la liberación de principios activos en formas farmacéuticas sólidas, de modo de obtener la programación de la velocidad de cesión en casos en que se necesite este tipo de acción. Es el caso de los productos de cesión prolongada o programada con el fin de reducir el ritmo de administración en aquellos fármacos de corta vida media de eliminación. Por otro lado, una modulación de la liberación también permitiría evitar efectos dañinos a la mucosa gástrica por parte de algunos fármacos irritantes, impidiendo una liberación brusca, con una gran concentración de principio activo en el estómago que pudiera ejercer un

efecto irritante a la mucosa.

Roland (158) en un intento de correlacionar la desintegración de comprimidos con la disolución ha clasificado la morfología de la disgregación en 3 categorías:

- a) macroganular
- b) microgranular
- c) micronizada

La primera corresponde a la disgregación en agua del comprimido en gránulos que sedimentan rápidamente en el fondo del recipiente durante el ensayo de desintegración tradicional. Estos gránulos o agregados no se desintegran posteriormente. Este tipo de desintegración no sería el más adecuado para obtener una disolución rápida y puede asegurarse que la biodisponibilidad, en este caso, no será la óptima.

En la desintegración microgranular pueden observarse dos características: aquella disgregación que origina gránulos que, al caer al fondo del vaso del ensayo, van disgregándose en su recorrido. Es lo que Roland denomina desintegración microgranular en "cometa". El otro tipo es el de la disgregación microgranular propiamente tal, en la cual la forma farmacéutica se desintegra totalmente antes de caer al fondo del vaso. Estos dos tipos de disgregación permiten una buena velocidad de disolución de los principios activos.

La desintegración denominada micronizada, corresponde a una disgregación en partículas muy pequeñas que le comunica al líquido de disgregación un aspecto lechoso, de tipo coloidal. Podemos suponer que, al quedar liberado el principio activo en esta forma ultrafina, su velocidad de disolución será muy rápida.

En consecuencia, el uso de agentes desintegrantes puede tener una influencia importante dentro de la formulación, aún cuando en ésta deberá considerarse el conjunto de todos los excipientes y los factores tecnológicos involucrados.

El efecto de los desintegrantes puede confundirse con el de los diluyentes, ya que es frecuente el empleo de sustancias que poseen esta doble acción, como es el caso de los almidones.

La mayoría de los agentes desintegrantes ejercen su efecto debido al aumento de volumen con el agua captada al medio líquido que rodea al comprimido. Underwood y Cadwallader (159) han constatado la excelente propiedad del almidón de papas como agente de desintegración. Jaminet (160) así como Cid y Jaminet (161) han estudiado la influencia de varios agentes desintegrantes en formulaciones de fenobarbital y ácido acetilsalicílico, respectivamente. De sus resultados se puede inferir que los almidones poseen una excelente capacidad desintegradora de comprimidos y permiten obtener velocidades de disolución igualmente óptimas de los principios activos. Levy y cols. (162), han demos-

trado además, la influencia de la concentración del almidón en la velocidad de disolución de comprimidos de ácido salicílico, demostrando el enorme aumento de ésta al duplicar el porcentaje de almidón en la formulación.

En la actualidad existe una amplia variedad de agentes de desintegración obtenidos por modificaciones de la estructura de productos naturales (almidón) o poliméricos. Debido a su alta capacidad de desintegración, a estos productos se les menciona como "superdesintegrantes".

Entre éstos podemos mencionar el Primogel® o Explotab® (glicolato sódico de almidón de papas); el Avicel® (celulosa microcristalina); Poliplasdon XL® (polinilpirrolidona reticulada); Ac-Di-Sol ("crosscarmelose"; carboximetilcelulosa reticulada), etc. Estos agentes confieren una notable propiedad desintegrante a los comprimidos (163, 164).

La capacidad de desintegración de la celulosa microcristalina ha sido atribuída a la penetración de agua en el comprimido por fuerzas de capilaridad y la subsiguiente ruptura de los enlaces de hidrógeno (165). Sin embargo, algunos investigadores han cuestionado la capacidad desintegradora de la celulosa microcristalina pues parece no favorecer la desintegración de algunos sistemas directamente compresibles, especialmente por su capacidad de expansión limitada en un medio acuoso (166-169). Por el contrario, ésta ejerce una acción favorable en disolución de la oxitetraciclina (170). Según Mendell (171), la celulosa microcristalina es útil como desintegrante cuando se emplea por lo menos en un 20% de la formulación total, conclusión concordante con los resultados obtenidos al emplearla como desintegrante en comprimidos de ácido acetilsalicílico (161).

Peronen y cols. (172, 173) han descrito recientemente el empleo de polvo de celulosa aglomerada para la elaboración de comprimidos por compresión directa, reportando excelentes resultados en este sentido y en las características de desintegración, favoreciendo la velocidad de la disolución de los comprimidos.

Un nuevo agente de desintegración que favorece la disolución de comprimidos ha sido también reportado por Fassih (174), se trata de un derivado polimérico de agar-acrilamida.

1.7.1.3. EFECTO DE LOS AGENTES AGLUTINANTES.

Los agentes aglutinantes se emplean especialmente en la elaboración de granulados para comprimir o encapsular. La utilización de estos coadyuvantes en los comprimidos obedece a la necesidad de impartir cierta resistencia mecánica a esta forma farmacéutica de modo que pueda resistir las manipulaciones posteriores a la compresión. En la elaboración de cápsulas, la finalidad

principal es la de densificar los polvos y facilitar su flujo bajo la forma de granulado. En ambos casos puede suponerse que la adición de aglutinantes puede ejercer una notoria influencia en las características de desintegración y disolución de los comprimidos, ya que la mayoría de las sustancias empleadas con este fin tienen características antidesintegrantes.

Yerç (168), así como también Jacob y Plein (175), han encontrado que con cantidades elevadas de gelatina se puede disminuir la velocidad de disolución de fármacos. Estos autores atribuyen este efecto a la probable formación de una película alrededor de las partículas, lo que impediría una rápida difusión del principio activo. A esta misma conclusión llegan Esobobo y Pilpel (176) al emplear gelatina en comprimidos de tetraciclina.

Jaminet y colaboradores (160), encuentran diferencias en el comportamiento del Farmagel A y el Farmagel B demostrando una mejor acción del segundo en formulaciones de fenobarbital. Otros investigadores informan acerca de las características favorables de la gelatina en las características de disgregación y disolución de comprimidos (177). Al parecer, el comportamiento de la gelatina estaría relacionado con las características fisicoquímicas del principio activo y el tipo de gelatina (aniónica o catiónica), de acuerdo a los resultados de Jaminet.

La polivinilpirrolidona (PVP), otro agente granulante de gran empleo en la elaboración de comprimidos, en cambio, no parece poseer esta acción retardadora de la disolución al ser empleada como aglutinante por vía húmeda, lo cual puede presentar una gran ventaja sobre los otros agentes de granulación (178). Comprimidos de prednisona preparados por vía húmeda en los cuales se emplearon varias soluciones granulantes han demostrado la ventaja de la PVP sobre las soluciones de gelatina y de engrudo de almidón (179).

Otros agentes de granulación de empleo en la industria lo constituyen la goma arábiga y el engrudo de almidón. Marlowe y Shangraw (180) han demostrado que estos dos coadyuvantes originan buena cinética de disolución, sobre todo cuando se comparan con otros derivados celulósicos como la etilcelulosa.

Un hecho interesante que se ha encontrado es que, agentes aglutinantes de viscosidad elevada son capaces de retardar en forma más acentuada la velocidad de disolución de ciertos fármacos, que aquellos aglutinantes de baja viscosidad (181).

1.7.1.4. EFECTO DE LOS LUBRICANTES.

Los agentes lubricantes empleados en la preparación de los comprimidos y cápsulas con la finalidad de mejorar la fluidez de los granulados y polvos e impedir la adhesión a los punzones de las máquinas de comprimir son, a menudo,

productos hidrofóbicos que en porcentajes elevados impiden la humectación de las partículas y retardan la velocidad de disolución.

Uno de los agentes de lubricación más utilizado es el estearato de magnesio, el cual puede producir verdaderas catástrofe biofarmacéuticas al impedir la disolución de muchos principios activos. Nuestra experiencia nos indica que en de las cápsulas cloranfenicol, por ejemplo, el estearato de magnesio produce una baja sustancial de la velocidad de disolución de este antibiótico. Levy y Guntow (182) manifiestan que el estearato de magnesio ejerce un efecto negativo en la disolución de comprimidos de ácido salicílico. A la misma conclusión llegan Ahmed y Enever al utilizar este lubricante en comprimidos de sulfadiazina (183).

Finholt y colaboradores (184), concluyen que los lubricantes tales como el ácido esteárico, el estearato de magnesio y laurilsulfato de sodio, no afectan la velocidad de disolución del fenobarbital siempre que en la formulación total no sean empleados en proporción superior al 1%.

Por otra parte, Cid y Jaminet (185), en un estudio sobre una serie de lubricantes grasos concluyen que el efecto sobre la velocidad de disolución de comprimidos de aspirina era negativa. Además, este efecto estaría relacionado directamente con la viscosidad del lubricante. Así, los lubricantes grasos de baja viscosidad provocan un retardo más acentuado que el producido por los lubricantes de alta viscosidad. Cuando se agregan los lubricantes a una formulación de comprimidos, estos recubren los gránulos formando una fina película alrededor de ellos (186). Si se considera que durante el proceso de compresión se produce una elevada temperatura, que puede sobrepasar el punto de fusión del excipiente graso, éste se distribuiría sobre las partículas durante la compresión en forma de una película continua cuando el lubricante es de baja viscosidad. En cambio se depositaría en forma de película discontinua cuando el lubricante es de viscosidad elevada y, por lo tanto, habría mayor posibilidad que quedaran puntos para ser atacados por el líquido de disolución.

1.7.1.5. EFECTO DE LOS AGENTES TENSIOACTIVOS.

Los agentes tensioactivos no son coadyuvantes propiamente tales pero se suelen emplear en las formulaciones farmacéuticas, especialmente sólidas, con el fin de aumentar su desintegración y la disolución de los principios activos. El efecto, como se ha descrito en la primera parte de este libro se debe a la mejor humectación de las partículas sólidas provocadas por la disminución del ángulo de contacto entre el agua y sólido, por los agentes tensioactivos.

Roland (158), al estudiar el efecto de dichos agentes tensioactivos en la velocidad de disolución del triamtereno, ha observado que el polisobato 80 y, particularmente el laurilsulfato de sodio, ejercen un efecto nefasto sobre el

tiempo de desintegración de estos comprimidos así como en la disolución del principio activo.

Sin embargo, la mayoría de los investigadores en este campo han encontrado más efectos beneficiosos que negativos en el empleo de los agentes tensioactivos (187-189). Levy y cols. (182) así como Heng y cols. (190), han reportado el efecto benéfico del polisorbato 80 en comprimidos de fenacetina y de sulfaguanidina, respectivamente.

Duchene y cols. (191, 192), han estudiado una serie de tensioactivos correspondientes a éteres de alcoholes de alto peso molecular y de polietilenglicoles (Brijs®) y de ésteres de ácidos grasos con polietilenglicoles (Myrj®) sobre la velocidad de disolución de comprimidos de sulfanilamida. Comprueban que, si bien los tensioactivos de bajo balance hidrófilo-lipófilo disminuyen la velocidad de disolución del principio activo, los tensioactivos con alto balance hidrófilo-lipófilo, cualquiera sea su concentración, no tienen gran influencia en la velocidad de disolución del fármaco.

1.7.2. EFECTO DE LAS CONDICIONES DE FABRICACIÓN.

Como lo han hecho notar muchos investigadores, las condiciones de fabricación así como la tecnología empleada en la obtención de las formas farmacéuticas, especialmente sólidas, pueden influir en alto grado en la velocidad de liberación de los principios activos y, en consecuencia, afectar sustancialmente su actividad farmacológica.

Entre los factores a los cuales el formulador farmacéutico debe prestar atención, se encuentran todos aquellos relacionados con las características físicas y químicas, a las cuales ya hemos pasado revista anteriormente: polimorfismo, tamaño granulométrico, efecto de estereoisomería, solubilidad, etc.

1.7.2.1. INFLUENCIA DE LA GRANULOMETRIA.

Ya nos hemos referido al efecto del tamaño de partículas de un sólido puro en la disolución, mencionándolo como uno de los factores más importantes. Sin embargo, ¿hasta donde la granulometría puede ser respetada en un proceso de manufactura, conservando las propiedades granulométricas iniciales?

Existen numerosos trabajos que dan cuenta que en las formas farmacéuticas sólidas es posible respetar el tamaño granulométrico inicial después de procesos como la granulación y la compresión. Sin embargo, no son pocos los trabajos que señalan que es muy difícil conservar las características de disolución de un principio activo durante estos procesos. En efecto, debemos considerar que durante el proceso de compresión especialmente, el principio activo puede

experimentar transformaciones, particularmente de tipo físico, como variaciones del tamaño granulométrico por ruptura o por aglomeración de las partículas (161). En estudios, realizados en formulaciones de ácido acetilsalicílico (161), hemos comprobado que la velocidad de disolución de las mezclas empleando diferentes tipos granulométricos del fármaco, disminuye a medida que el tamaño de partículas aumenta. Sin embargo, después de la compresión, se produce el efecto inverso y son los comprimidos de granulometría fina aquellos que tardan más en disolverse.

En cuanto al efecto del tamaño del granulado a comprimir, Finholt y cols. (15) señalan que, en formulaciones de fenacetina la velocidad de disolución de este fármaco es inversamente proporcional al tamaño del granulado. Idénticos resultados han obtenido otros investigadores en comprimidos de oxitetraciclina (192).

1.7.2.2. EFECTO DEL METODO DE GRANULACION.

Según el método de granulación pueden obtenerse comprimidos de diversa resistencia mecánica, lo que influye, indudablemente, en la velocidad de cesión del principio activo.

Solvang y Finholt (16) han comparado formulaciones de comprimidos de fenobarbital, preparados por vía húmeda y por granulación seca, y han encontrado que la velocidad de disolución es semejante en ambos tipos de granulados. En cambio, al emplear fenobarbital sódico, se obtiene una velocidad de disolución mayor en los comprimidos preparados por compresión directa. Un resultado similar obtienen Chalmers y Elworthy (178) con granulados de oxitetraciclina preparados por compresión por vía seca y por granulación con solución de PVP al 2,5%.

En un trabajo publicado por Terrier y cols. (194) se pone de manifiesto, igualmente, que el tipo de granulador empleado en la granulación de la mezcla para comprimidos, puede ejercer una influencia determinante sobre la velocidad de disolución del principio activo a causa, probablemente, de las diferencias de porosidad que se logra con las diferentes técnicas utilizadas.

Recientemente, Ertel y cols. (195) han publicado un trabajo sobre el efecto del tiempo de amasado en la velocidad de disolución. Sus conclusiones llevan a que un tiempo de amasado insuficiente puede resultar en una mala distribución de la solución ganulante dentro de la masa de polvos, mientras que un amasado excesivo origina gránulos densos, no porosos. Señalan que existe un tiempo de amasado para el cual la disolución es mínima.

1.7.2.3. INFLUENCIA DEL MODO DE INCORPORACION DE LOS COADYUVANTES.

Según los resultados experimentales obtenidos por Ganderton (196) la adición de almidón de papas en la fase externa de un granulado de fenindiona, lactosa y almidón, ejerce un efecto mucho más marcado en la velocidad de disolución del principio activo que cuando se agrega el almidón en fase interna. Sin embargo, Jaminet y cols. (160), así como Pipel y cols. (197), encuentran que en la mayoría de los comprimidos a los que se les incorpora el desintegrante en la fase interna, la cinética de disolución aumenta. Este mismo efecto lo han encontrado otros investigadores (198). Gordon y cols. (199), al emplear Ac-Di-Sol como agente de desintegración encuentran resultados semejantes en comprimidos de naproxen. El estudio de estos investigadores muestra que cuando un fármaco poco soluble representa el 92,5% de la formulación, el super desintegrante promueve la disolución del fármaco en forma más eficiente cuando se incorpora en forma intragranular.

La adición de los agentes lubricantes y el tiempo de mezclado y tienen también importancia por su consecuencia en la velocidad de disolución de los principios activos. Así, algunos autores como Shah y cols. (200) han informado acerca de este efecto en comprimidos de ácido salicílico con lactosa y 1% de estearato de magnesio. Al mezclar 10 minutos, la velocidad de disolución resultó ser significativamente mayor que cuando el mezclado era de 100 minutos. Se podría explicar este efecto, en los lubricantes hidrófobos, como que a mayor tiempo de mezclado existe un mejor y completo recubrimiento de las partículas de principio activo o del granulado, creándose una monocapa hidrofóbica que retarda el tiempo de disolución. A idénticos resultados han llegado otros autores con otros fármacos como ácido acetilsalicílico (201), prednisona (202) y nitrofurantoina (203).

1.7.2.4. INFLUENCIA DE LA FUERZA DE COMPRESION.

Van Ooteghem y cols. (204) han observado en mediciones con un contador de Coulter que durante la compresión es muy difícil mantener las características granulométricas de los principios activos. Estos autores han observado que partículas finas muestran una fuerte tendencia a la aglomeración, en tanto que las partículas más grandes se rompen, dando origen a partículas más finas.

Por otra parte, Polderman y Braakman (205) comprobaron que la velocidad de disolución aumenta inicialmente en forma paralela con el aumento de la fuerza de compresión, llega a un máximo y después, decrece hasta un nivel constante.

Ganderton y cols. (196) señalan que, con una débil fuerza de compresión, disminuye la velocidad de disolución del principio activo. Con una fuerza de compresión más elevada la velocidad de disolución aumenta hasta un nivel máximo y luego desciende nuevamente. Estos autores atribuyen este comportamiento a una diferente velocidad de penetración del líquido al interior de los comprimidos para lograr su disgregación primaria, seguida de una fragmentación de los gránulos en la que se libera el principio activo al medio de disolución.

Khan y Rhodes (166) han indicado que cuando se emplea resina catiónica como desintegrante se logra, con fuerzas crecientes de compresión sobre el fosfato dicálcico hidratado, una mejor velocidad de disolución. En cambio, si el desintegrante es celulosa microcristalina, el efecto observado es una disminución de dicha velocidad.

Cid y Jaminet (205) en un estudio acerca del efecto de la fuerzas crecientes de compresión sobre formulaciones a base de ácido acetilsalicílico, han encontrado que, con muy débiles fuerzas de compresión, existe una aglomeración de partículas, originando una disminución de la velocidad de disolución comparativa con aquella obtenida en la mezcla sin comprimir. Enseguida, a fuerzas de compresión mayores, existe una ruptura de cristales originando nuevas superficies, con el consiguiente aumento de la velocidad de disolución. Este aumento de disolución continúa hasta que se llega a un máximo donde las partículas comienzan a fusionarse, en forma irreversible, provocando un descenso de la velocidad de disolución del fármaco. En determinaciones de porosidad de estos comprimidos utilizando un porosímetro de mercurio se ha observado, además, que la superficie total de los poros aumenta inicialmente en función de las fuerzas crecientes de compresión, alcanza un máximo y luego disminuye. Los comprimidos caracterizados por una superficie total de poros elevada son, igualmente, los que poseen la velocidad de disolución más alta en los cuales los cristales presentan el mayor grado de ruptura. Este efecto lo podemos ver en la tabla 1.10.

Tabla 1.10. Correlación entre fuerza de compresión, porosidad y velocidad de disolución en comprimidos de ácido acetilsalicílico (de ref. 205).

Fuerza de compresión (kg/cm ²)	Porosidad (m ² / g)	Velocidad de disolución (% disuelto en 10 min.)
395	4,34	47,80
790	4,70	54,75
1.080	4,94	58,86
1.580	4,62	27,73
1.975	4,72	27,47
2.160	4,70	19,61
2.560	4,25	19,63

Igualmente, Higuchi y cols. (206) han señalado que la superficie específica de un comprimido aumenta con la compresión a causa de la fragmentación de las partículas, logra un máximo y luego disminuye debido a la aglomeración de partículas bajo las fuerzas de compresión.

Kitamori y Makino (207) han trabajado sobre este mismo problema y han encontrado que no siempre existe una ruptura de partículas. Si bien este fenómeno lo han evidenciado en la compresión del cloranfenicol, observan en este último caso que la velocidad de disolución permanece constante para diferentes fuerzas de compresión.

Por otra parte, Parrott y Munfrod (208) señalan que, al emplear diluyentes insolubles como fosfato dibásico de calcio, la disolución es independiente de la fuerza de compresión, lo cual no sucede si el fármaco es soluble.

1.7.2.5. EFECTO DEL REPROCESO.

Es práctica común reprocesar partidas de comprimidos o cápsulas cuando éstas no cumplen con algún determinado control de laboratorio. El efecto de este reproceso, la mayoría de las veces, si no se adoptan las precauciones del caso, se traducen en una disminución de la velocidad de disolución por reducción de la velocidad de penetración del líquido al interior de los comprimidos (209). Este efecto puede estar subordinado al tipo de desintegrante utilizando y el modo de incorporación (210).

1.7.2.6. INFLUENCIA DEL ENVEJECIMIENTO.

Los principales aspectos del problema de la cesión de principios activos después del almacenamiento prolongado de comprimidos, han sido estudiados por numerosos investigadores. No cabe duda que el problema de la inestabilidad biofarmacéutica es un aspecto que debe abordarse desde la formulación del producto farmacéutico, en conjunto con la estabilidad química y física de éste. Un producto farmacéutico sólido debe cumplir con los requerimientos de las farmacopeas, en cuanto a disolución, no sólo al comienzo sino durante todo el tiempo que va a estar almacenado hasta llegar al usuario.

En general, estos estudios han sido llevados a cabo en formas farmacéuticas sometidas a ensayos de envejecimiento acelerado en estufas a diversas temperaturas. Alam y Parrott (211) estudiaron comprimidos de hidrocortizida. Sus resultados revelan que en los comprimidos granulados con goma arábiga aumenta la dureza y la velocidad de disolución del medicamento, después de un año de almacenamiento a temperaturas de 37°, 50° y 80°, disminuye considerablemente. En cambio, en comprimidos en los cuales se emplea PVP como

aglutinante, la velocidad de disolución no experimenta cambios significativos. Sin embargo, Matsui y cols. (212) en un trabajo sobre el envejecimiento de cinco formulaciones de tolbutamida y cinco de clorpropamida del mercado canadiense, afirman que si la humedad relativa es de 75%, al cabo de un año sólo dos formulaciones de tolbutamida presentaban una disminución significativa de la cinética de disolución, acción que ellos atribuyen a la granulación con PVP.

Levy y cols. (162) concluyen que, en comprimidos de ácido salicílico preparados por doble compresión, el envejecimiento retarda la velocidad de disolución, en tanto que Jacob y Plein (174) no encuentran diferencias significativas en la liberación de fenobarbital en comprimidos envejecidos durante 16 días a 55°.

El efecto del envejecimiento de comprimidos en la eficiencia de la disolución de tres "superdesintegrantes": glicolato sódico de almidón (Primogel, Explotab), PVP ("crosspovidona") y carboximetilcelulosa sódica reticulada (Ac-Di-Sol), fue investigado en comprimidos obtenidos por compresión directa con 1% de ácido p-aminobenzoico (PABA) como trazador. Los resultados indicaron que luego de 14 meses de almacenamiento a 30°, no hubo cambios significativos en la disolución (213).

Cid y cols. en un trabajo no publicado aún han demostrado en algunas formulaciones que si bien éstas al comienzo cumplen con los requerimientos de disolución de la USP., luego de un tiempo de almacenamiento caen por debajo de las especificaciones oficiales, como se ve en la fig. 1.24.

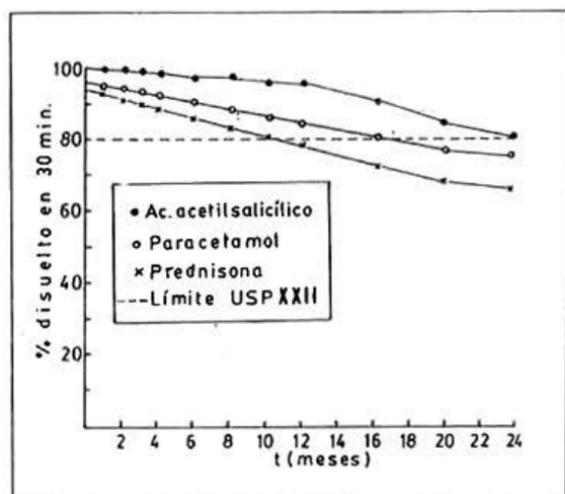


Fig. 1.24

Molokhia y cols. (214), estudiando el efecto del almacenamiento en la dureza, desintegración y disolución de comprimidos, llegan a concluir que:

a) un alto contenido de humedad inicial puede inducir un aumento de la dureza luego de un almacenamiento prolongado y la magnitud de tal aumento es dependiente de las propiedades físicas de la base y del contenido de humedad.

b) el aumento de dureza puede incrementar el tiempo de desintegración y disminuir la velocidad de liberación del fármaco, y

c) comprimidos con un bajo contenido inicial de humedad son poco afectados por el almacenamiento.

Este efecto de la humedad residual en la deficiente estabilidad biofarmacéutica de comprimidos de fenitofina sódica ha sido puesto en evidencia en un reciente trabajo acerca de los factores que influyen la disolución de este fármaco (215).

Como conclusión general, puede afirmarse que los comprimidos tienden a endurecerse debido a la humedad residual del granulado y que mientras mayor es la humedad remanente, mayor es el endurecimiento. Chowan (216, 217) sugiere que el mecanismo causante sería la recristalización del fármaco soluble y/o los excipientes solubles en los espacios vacíos dejados por la pérdida de humedad. Obviamente, las propiedades físicas de la combinación droga-excipiente desempeñan un papel importante.

1.7.2.7. INFLUENCIA DE LA FORMACION DE COMPLEJOS.

En las formulaciones farmacéuticas son numerosas las posibilidades de interacción entre los propios medicamentos y entre éstos y los coadyuvantes, lo que puede dar origen a una deficiente liberación de los principios activos.

La mayoría de las interacciones que tienen lugar en los preparados farmacéuticos pertenecen al tipo llamado "complejos moleculares", formados por la unión de dos o más moléculas orgánicas mediante débiles fuerzas dador-receptor, del tipo ácido-base de Lewis, o por puentes de hidrógeno. Numerosas posibilidades de formación de estos complejos han sido estudiadas desde hace algunos años en sistemas farmacéuticos. Por ejemplo, el cloranfenicol, el fenol y el ácido hidroxibenzoico forman complejos moleculares con las amidas por ser el grupo carbonilo de las amidas un dador de electrones (218, 219). Las interacciones más frecuentes han sido mostradas con macromoléculas tales como la polivinilpirrolidona (220, 221), los polietilenglicoles (222, 223) y el propilenglicol (224). Singh y cols. (225) han demostrado estas interacciones en comprimidos de fenobarbital con polietilenglicol y la formación de un complejo de solubilidad reducida.

También se ha señalado que los almidones son capaces de formar complejos

con el ácido benzoico y sus derivados (226). Así mismo, se ha demostrado que las tetraciclinas forman complejos con el óxido de magnesio, el hidróxido de aluminio y el carbonato de calcio (227).

El tipo de sal o éster es un factor que es determinante en la biodisponibilidad de los fármacos. Se han observado diferencias en la velocidad de disolución y de absorción gastrointestinal de diferentes ésteres de tetraciclina (20) y de tolbutamida (21) como consecuencia de su menor solubilidad en los fluidos gastrointestinales.

Todos estos tipos de complejos, por su acción retardadora de la disolución se emplean en productos de liberación prolongada. Es así como es frecuente encontrar complejos de fármacos con PVP o derivados celulósicos que cumplen con este propósito (229).

Por el contrario, otros complejos pueden dar lugar a una mejor solubilidad de ciertos principios activos. Muy conocido es el caso del complejo cafeína-benzoato de sodio. Ultimamente se han descrito complejos de fármacos insolubles o poco solubles con ciclodextrinas. Estas últimas son oligosacáridos cíclicos que consisten en un número variable de unidades de D-glucosa, generalmente 6 a 8, que dejan una cavidad central que puede alojar fármacos en forma de complejos de "inclusión", de mayor solubilidad en agua (230,232).

Mediante este tipo de complejos se ha demostrado el aumento de la velocidad de disolución de numerosos fármacos como el paracetamol, la warfarina, el diazepam, acetato de hidrocortisona (233) y tolbutamida (234).

1.7.2.8. INFLUENCIA DE LA FORMA FARMACEUTICA.

Se ha indicado por parte de numerosos autores el efecto de la forma farmacéutica en la velocidad de disolución y en la biodisponibilidad de medicamentos. Nelson (235) ha señalado mayor eficiencia de medicamentos administrados en forma de cápsulas que de comprimidos. Esto se ha comprobado en relación con varios fármacos como la fenoximetilpenicilina, la tolbutamida (236), el diazepam (237), etc. Sin embargo, Wood (238) ha encontrado que los comprimidos de ácido acetilsalicílico liberan el principio activo con más rapidez que las cápsulas. Teóricamente, un comprimido bien formulado debería ceder su principio activo de inmediato dando lugar a cinéticas de disolución más elevadas ya que, para que una cápsula libere su contenido, deberá primero permitir la disolución de la cubierta gelatinosa lo que ocurre, a veces, después de períodos prolongados (239).

Tal como sucede en los comprimidos, la disolución de fármacos a partir de cápsulas está influenciada por los coadyuvantes empleados, en especial los diluyentes, los lubricantes y, a veces, los tensioactivos (240). Evidentemente, el

efecto es variable y depende de las características del principio activo. Así, por ejemplo, se ha comprobado que en el caso del cloranfenicol, la adición de hasta aproximadamente un 50% de la lactosa como diluyente, no afecta la velocidad de disolución; en cambio, proporciones mayores influyen de manera notable en este proceso (160).

Un factor de gran importancia que hay que tener en consideración al evaluar la disolución de cápsulas, es la porosidad de la masa de polvo que ocupa el volumen de la cápsula. Esta porosidad depende de la compresión a que se somete el polvo durante el llenado y, como lo han señalado Newton y Rowley (241), la velocidad de disolución aumenta con la mayor porosidad del polvo y la permeabilidad al líquido circundante.

EJERCICIOS CAPITULO 1

- 1.1 Se realiza un estudio de disolución intrínseca de un nuevo fármaco empleando un equipo semejante al de Wood, en el cual el diámetro del cuño es de 12 mm. Al cabo de 30 minutos se encontró que habían disueltos 232 mg de fármaco disueltos. ¿Cuál es la velocidad de disolución intrínseca de este fármaco? 1
- 1.2 Al determinar la cantidad disuelta de un comprimido de ácido acetilsalicílico de 500 mg se encontró que a los 15 minutos se habían disueltos 425 mg. Suponiendo que el proceso de disolución es de primer orden y que el comprimido no presenta tiempo de latencia, calcular.
- La constante de velocidad de disolución
 - La cantidad de fármaco que había disuelta a los 5 minutos de iniciado el ensayo.
- 1.3 El estudio de una cinética de disolución de comprimidos experimentales de paracetamol dió los siguientes resultados de porcentaje disuelto en función del tiempo:

t (min)	% disuelto
5	34,9
10	57,7
15	72,5
20	82,1
30	92,4

Calcular la constante de velocidad de disolución y el $t_{50\%}$ de disolución.

- 1.4 Al realizar un estudio de disolución de cápsulas de fenitoína se obtienen los siguientes resultados:

t (min)	% disuelto
5	6,8
10	21,7
20	44,8
30	61,1
40	72,6
60	86,4

- a) ¿La cinética de disolución de este producto corresponde a un proceso de orden cero o uno?
- b) De acuerdo a estos resultados ¿cuáles serían los $t_{50\%}$ y $t_{90\%}$ de disolución?
- c) El producto ensayado ¿presenta tiempo de latencia? Si su respuesta es afirmativa ¿cuál es el valor de este tiempo?

1.5 La USP XXII especifica que las cápsulas de cloranfenicol deben presentar no menos de 80% disueltas (Q) a los 30 minutos, de acuerdo a la metodología señalada en la monografía correspondiente. De acuerdo a la tabla de aceptación de este mismo texto, ¿aprobaría Ud. una partida de este producto que en el control de disolución dió los siguientes resultados? Fundamente su respuesta.

Cápsula Nº	% disuelto
1	63,2
2	98,7
3	95,6
4	63,2
5	62,6
6	100,0

BIBLIOGRAFIA CAPITULO I.

- 1) Sperandio, G.J., Evanson, R.V. y Dekay, H.G., *J. Am Pharm. Assoc. Sci. Ed.*, 37: 71 (1948).
- 2) Campagna, F.A., Cureton, G., Mirigian, R.A. y Nelson, E., *J. Pharm. Sci.*, 52:605 (1963).
- 3) Cabana, B. y O'Neill, R., *Pharm. Forum*, 6:71 (1980).
- 4) Brodie B.B. y Hogben, C.A.M., *J. Pharm. Pharmacol.*, 9: 345 (1957).
- 5) Shore, P.A., Brodie, B.B. y Hogben C.A.M., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 119: 361 (1957).
- 6) Smolen, V.F., *J. Pharm. Sci.*, 62:77 (1973).
- 7) Wagner, J.G., *Drug Intell. Clin. Pharm.*, 2:244 (1968).
- 8) Noyes, A. y Whitney, W.R., *J. Am. Chem. Soc.* 19: 930 (1987).
- 9) Nernst, W.R., y Brunner, E., *Zeit. Phys. Chem.*, 47:52 (1904).
- 10) Wood, J., Syarto, J.E., y Letterman, H., *J. Pharm. Sci.*, 54: 1068 (1965).
- 11) Hixon, A.W., y Crowell, J.H., *Ind. Eng. Chem.*, 23:923 (1931).
- 12) Niebelgall, P.J., Milosovich G. y Goyan, J.E., *J. Pharm. Sci.*, 52:236 (1963).
- 13) Cid, E., *Cinética de Disolución de Medicamentos*, Secretaría General de la Organización de los Estados Americanos, Washington, D.C., 1981.
- 14) Sariuta, N. y Parrot, E., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 8:605 (1962).
- 15) Finholt, P., Kristiansen, H., Schmidt, O. y Wold, K., *Medd. Nor. Farm. Selsk.* 28:17 (1966).
- 16) Solvang, S., y Finholt, P.J. *Pharm. Sci.*, 59:49 (1970).
- 17) Wurster, D.E. y Seitz, J.A., *J. Pharm. Sci.*, 49:335 (1960).
- 18) Taylor, P.W. y Wurster, D.E., *J. Pharm. Sci.*, 54:1954 (1965).
- 19) Higuchi, T., Nelsón, E. y Wagner, J.G., *J. Pharm. Sci.*, 53:333 (1964).
- 20) Nelson, E., *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.*, 48:96 (1959).
- 21) Nelson, E., Knoeckel, E.L., Hamlin, W.E. y Wagner, J.G., *J. Pharm. Sci.*, 51: 509 (1962).
- 22) Halebian, J.K., *J. Pharm. Sci.*, 64: 1269 (1975).
- 23) Fuhrer, C., *Acta Pharm. Technol.*, 24: 129 (1978).
- 24) Higuchi, W.I., Lau, P.K., Higuchi, T., y Shell, J.W., *J. Pharm. Sci.*, 52: 150 (1963).
- 25) Tawashi, R., *SCIENCE*, 160 :76 (1968).
- 26) Tawashi, R., *J. Pharm. Pharmacol.*, 21 : 702 (1969).
- 27) Andersgaard, H. y Finholt, P., *Acta Pharm. suec.*, 11:239 (1974).
- 28) Cameroni, R., Coppi, G., Ganberini, G. y Forni, F., *II Fàrmaco*, ed. Sci. 31 : 615 (1976).
- 29) Kaneniwa, N. y Otsuka, M., *Chem. Pharm. Bull.*, 33: 1966 (1985).
- 30) Otsuka, M. y Kaneniwa, N.J. *Pharma. Sci.*, 675: 506 (1986).
- 31) Ibrahim, H.G., Pisano, F. y Bruno, A., *J. Pharm. Sci.*, 66: 669 (1977).
- 32) Ghielmetti, G.M, Breuzzere, T., Bianchi C. y Recusani, F., *J. Pharm. Sci.*, 65:905 (1976).
- 33) Bar, I. y Bernstein, J., *J. Pharm. Sci.*, 74: 255 (1985).
- 34) Mesley, R.J. y Houghton, E.E., *J. Pharm. Pharmacol.*, 19: 295 (1967).
- 35) Summer, M.P., Carles, J.E. y Enever, R.P., *J. Pharm. Pharmacol.*, 22: 615 (1970).

- 36) Mullins, J.D. y Macek, T.J. *Chem. Pharm. Bull.*, 10 : 1099 (1962)
- 37) Cid, E., Saavedra, I. Biagini, L. y Pizarro, L., (en publicación).
- 38) Nozawa, Y. Yamamoto, A., *Pharm. Acta Helv.*, 64:25 (1989).
- 39) Nozawa, Y y Mitsumoto, T., *Pharm. Acta Helv.*, 60: 175 (1988).
- 40) Stangner, W.C. y Guillory, J.K., *J. Pharm. Sci.*, 688:1005 (1979).
- 41) Poole, J.W.; Ocen, G., Silvero, J., Freyhof, J.H. y Roseman, B.S., *Curr. Ther. Res. Clin. Exptl.* 10: 292 (1968).
- 42) Poole, J.W. y Bahat, Ch. K., *J. Pharm. Sci.*, 57: 1945 (1968).
- 43) Eriksson, S.O., *Sven. Farm. Tidskr.*, 65 : 353 (1961).
- 44) Goldberg, I. y Becker, Y., *J. Pharm. Sci.*, 76: 744 (1987).
- 45) Lefebvre, C., Guyot- Hermann, A.M., Draguet-Brughmans M., Bouché, R. y Guyot, J.C., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 12:1913 (1986).
- 46) Tawashi, R., *J. Mond. Pharm.*, 4:371 (1968).
- 47) Saad, H.Y. e Huguchi, W.I., *J. Pharm. Sci.*, 54: 1303 (1965).
- 48) Piccolo, J. y Tawashi, R., *J. Pharm. Sci.*, 59: 56 (1970).
- 49) Atkinson, R.M., Bedford, C., Child, K.J. y Tomich, E.G., *Nature*, 193:588 (1962).
- 50) Gibbs, W., *Scientific Papers, Longemans, Nueva York, N.Y. vol. 1* (1906).
- 51) Freundlich, H., *Colloid and Cappillary Chemistry, Methmen, Londres* 1926).
- 52) Ostawald, W., *Z. Phys. Chem.*, 34: 503 (1909).
- 53) Hiestands, E.N, Higuchi, W.I. y Ho, H.F.N., En : *The Theory and practice of Industrial pharmacy.* Edit. Lachman, L., Lieberman, H.A. y Kanig, J.L., Lea & Febiger, Philadelphia, Penn. 1976.
- 54) Wurster, D.E. y Seitz, J.A., *J. Pharm. Sci.*, 49:335 (1960).
- 55) Morán, I., Gillard, J. y Roland, M., *J. Pharm. Belg.*, 26:115 (1971).
- 56) Rippie, E.G. y Johnson, J.R., *J. Pharm. Sci.*, 58:428 (1969).
- 57) Lieberman, H.A. y Lachman, L., en "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, vol. 3, Marcel Dekker, Inc, New York, 1981.
- 59) Sekigushi, K. y Obi, N., *Chem. Pharm., Bull.* 9: 866 (1961).
- 58) Chiou, W.L. y Riegelman, S., *Chem. Pharm., Bull.*, 9: 866 (1961).
- 60) Sekiguchi, K., Ito, K. y Nakamori, T., *Chem. Pharm., Bull.* 11: 1123 (1963).
- 61) Cid, E., Tesis de Doctorado en Ciencias Farmacéuticas, Lieja, Bélgica, 1971.
- 62) Eggers, D.F., Grefgory, N.W., Helsey, G.D., Rabinovitch, B.S., *Physical Chemistry*, Wiley Int., eds., New York, 1962.
- 63) Goldberg, A.M., Gibaldi, M. y Kanig, J.L., *J. Pharm. Sci.* : 55, 1145 (1966).
- 64) Ford, J.L., *Pharm. Acta Helv.*, 61:69 (1986).
- 65) Kanig, J.L., *J. Pharm. Sci.*, 53: 188 (1964).
- 66) Kreuchner, K., Fromming, K.H. y Hosemann, R., *Acta Pharm. Tech.*, 26:159 (1980).
- 67) Chiou, W.L. y Riegelman, S., *J. Pharm. Sci.*, 58: 1505 (1969).
- 68) Goldberg, A.H., Gibaldi, M., Kanig, J.L. y Mayersohn, M., *J. Pharm. Sci.*, 55: 581 (1966).
- 69) Cid, E. y Jaminet, F., *An. Real Acad. Farm. (España)*, 23: 361 (1973).
- 70) Vallen, L., Ynachick, V.A., y Maness, D., *J. Pharm. Sci.*, 66: 494 (1977).
- 71) Kim, K.H., Jarowski, C.I., *J. Pharm. Sci.*, 66:1536 (1977).
- 72) Takayama, K., Nambu, N., y Nakai, T., *Chem. Pharm. Bull.*, 30: 3013 (1982).

- 73) Sekikawa, H., Fukunda, W., Takaada, M., Ohatani, K., Arita, T., y Nakano, M., *Chem. Pharm. Bull.*, 31:1350 (1983).
- 74) Bates, T.R., *J. Pharm. Pharmacol.*, 21:711 (1983).
- 75) Ford, J.L., *Drug Dev. Ind. Pharm.* 13:1741 (1987).
- 76) Cid, E., Morán, I., Piña, E. y Vergara, A.M. resultados no publicados.
- 77) Cid, E. y Morán, I., *An. Real Acad. Farm. (España)*, 41: 487 (1974).
- 78) Alonso, J.J., Maicent, O., García-Arias, T. y Vila-Jato, J.L., *Int. J. Pharm.*, 42:27 (1988).
- 79) Chemtob, C., Chaumell, J.C., Bradley, F. y Mally, F., *Pharm. Acta Helv.*, 62:121 (1987).
- 80) Higuchi, W.I., Nir, N.A. y Desai, S.J., *J. Pharm. Sci.*, 54:1405 (1965).
- 81) Higuchi, T. e Ideda, M., *J. Pharm. Sci.*, 63:809 (1974).
- 82) Thakkar, A.L. Kuehn, P.B., Perrin, J. y Wilham, W.L., *J. Pharm. Sci.*, 61:1841 (1972).
- 83) Menard, F.A., Dedhiya, M.G. y Rhodes, C.T., *Pharm. Acta Helv.*, 63:303 (1988).
- 84) Kedzierewicz, F., Hoffman, M. y Maicent, P., *Int. J. Pharm.*, 58:221 (1990).
- 85) Uekama, K., Fujinaga, T., Hirayama, F., Otagiri, M., Yamasaki, M., Seo, H., Hashimoto, T. y Tsumoka, M., *J. Pharm. Sci.*, 72: 1338 (1983).
- 86) Uekama, K., Matsuo, N., Hirayama, F., Yamaguichi, T., Imamura, Y. y Ichigse, H., *Chem. Pharm. Bull.*, 27:398 (1979).
- 87) Chow, D. y Karara, A., *Int. J. Pharm.*, 28:956 (1986).
- 88) Uekama, K., *Pharm. Int.*, 6:61 (1985).
- 89) Pitha, J. y Pitha, J., *J. Pharm. Sci.*, 74:987 (1985).
- 90) Mekame, K., Otagiri, M., Irie, T., Seo, H. y Tsusuoka, M., *Int. J. Pharm.*, 23:35 (1985).
- 91) Szeman, J., Ueda, H., Szejtli, J., Fenyvesy, E., Machida, Y., y Nagai, T., *Chem. Pharm. Bull.*, 35:282 (1987).
- 92) Mekama, K., Hirashima, N., Horiuchi, Y., Hirayama, F., Ijitsu, T. y Ueno, M., *J. Pharm. Sci.*, 76:660 (1987).
- 93) Monkhouse, D.C. y Lach, J.L., *J. Pharm. Sci.*, 61:1430 (1972).
- 94) Monkhouse, D.C. y Lach, J.L., *J. Pharm. Sci.*, 61:1435 (1972).
- 95) Liao, Ch. y Jarowski, C.I., *J. Pharm. Sci.*, 73:401 (1984).
- 96) Yang, K.Y., Glemza, R. y Jarowski, C.I., *J. Pharm. Sci.*, 68:560 (1979).
- 97) Canal, T., Lovrecich, M., Denardo, M., y Rubessa, F., *Pharm. Acta Helv.*, 63:271 (1988).
- 98) Hersey, J.A., *Powder Technol.*, 11:41 (1975).
- 99) Malmquist, K. y Nystrom, C., *Acta Pharm. Suec.*, 21:21 (1984).
- 100) Hersey, J.A., *Aust. J. Pharm. Sci.*, 6:29 (1977).
- 101) Lai, F.K. y Hersey, J.A., *Int. J. Pharm.*, 36:1557 (1977).
- 102) Cabana, B.E., "The role of dissolution in new drug approval and assurance of drug bioavailability", presentado en la XX Annual National Industrial Pharmaceutical Research Conference, Junio 12-16, 1978, Lake Delton, Wisconsin.
- 103) Finholt, P. y Solvang, S., *J. Pharm. Sci.*, 58:1332 (1969).
- 104) USP XX, Appendix, pp. 1292 (1980).
- 105) Swarbrick, J., en "Biopharmaceutics. Current Concepts in the pharmaceutical Sciences. Lea & Febiger, Philadelphia, Penn. (1970).

- 106) Hersey, J.A., *Manufact. Chem. Aerosol News*, 40:32 (1969).
- 107) Elliot, G.H., *Pharm. J.*, 52:1039 (1963).
- 108) Levy, G., *J. Pharm. Sci.*, 52:1032 (1963).
- 109) Levy, G. y Sahli, B.A., *J. Pharm. Sci.*, 53:58 (1964).
- 110) Levy, G. y Tanski, W., *J. Pharm. Sci.*, 53:679 (1964).
- 111) Wood, J.H., Syarto, J.W. y Letterman, H., *J. Pharm. Sci.*, 54:1068 (1965).
- 112) Levy, G. y Hayes, B. A., *New England J. Med.*, 262:1053 (1960).
- 113) Wurster, D.E. y Polli, G.P., *J. Pharm. Sci.*, 50:403 (1961).
- 114) Wurster, D.E. y Polli, G.P., *J. Pharm. Sci.*, 53:311 (1964).
- 115) Gibaldi, M. y Feldman, S., *J. Pharm. Sci.*, 56: 1238 (1967).
- 116) Ferrary, A. y Khoury, A.J., *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 153:660 (1968).
- 117) Wahlich, J.C., *Pharm. Tech. Int.* 3:34 (1980).
- 118) Steinberg, W.H., Hutchins, H.H., Pinck, P.G. y Lazar, J.S., *J. Pharm. Sci.*, 54:625 (1965).
- 119) Steinberg, W.H. Hutchins, H.H., Pick, P.G. y Lazar, J.S., *J. Pharm. Sci.*, 54:761 (1965).
- 120) Shah, A.C., *J. Pharm. Sci.*, 60:1564 (1971).
- 121) Polderman, J.H. y Braakman, D.R., *J. Pharm. Pharmacol.*, 20:323 (1968).
- 122) Thomas, W.H., *J. Pharm. Pharmacol.* 25:27 (1973).
- 123) Harckman, M.R. y Brooks, M.A., *J. Pharm. Sci.*, 67:843 (1978).
- 124) Shah, A.C., Peot, C.B. y Ochs, J.F., *J. Pharm. Sci.*, 62:671 (1973).
- 125) Patel, D.M., *Pharm. Forum*, 6: 376 (1980).
- 126) Soltero, R.A., Hoover, J.M., Jones, T.F. y Standish, M., *J. Pharm. Sci.*, 78:35 (1989).
- 127) Langenbucher, F. y Rettig, H., *Drug Dev. Ind. Pharm.* 3:241 (1977)
- 128) Langenbucher, F., 5^{ème} Journée d'actualités biopharmaceutiques de Clermont-Ferrand, Mars 1980.
- 129) Cox, D.C., Douglas, C.C., Ferrand, W.B., Kirchoefer, R.D., Myrich, J.W., y Wells, C.E., *Guidelines for Dissolution Testing*, *Pharm. Technol.* 2:40 (1978).
- 130) Hanson, W.A., *Handbook of Dissolution Testing*, *Pharmaceutical Technology Publications*, Springfield, Oregon, 1982.
- 131) Takker, K., Naik, N., Gray, V. y Sun, S., *Pharm. Forum* 6: 177 (1980).
- 132) Cox, D.C. y Furman, W.B., 71:451 (1982).
- 133) Prasad, V.K., Shah, V.P., Hunt, J., Purich, E., Knight, P. y Cabana, B., *J. Pharm. Sci.*, 71:42 (1983).
- 134) Beyer, W. y Smith, D., *J. Pharm. Sci.*, 60:2350 (1971).
- 135) Cartensen, J.T., Lai, T. y Prasad, V.K., *J. Pharm. Sci.*, 66:607 (1977).
- 136) Cartensen, J.T., Lai, T. y Prasad, V.K., *J. Pharm. Sci.*, 67: 1303 (1978).
- 137) Savage, T.S. y Wells, C.E., *J. Pharm. Sci.*, 71:670 (1982).
- 138) Cox, D.C., Wells, C.E., Furman, W.B., Savage, T.S. y King, A.C., *J. Pharm. Sci.*, 71:395 (1982).
- 139) Cox, D.C. y Furman, W.B., *J. Pharm. Sci.*, 73:1125 (1983).
- 140) Wagner, J.G., *J. Pharm. Sci.*, 58:1253 (1969).
- 141) Khan, K.A. y Rhodes, C.T., *Pharm. Acta Helv.*, 47:1238 (1975).
- 142) Khan, K.A., J., *Pharm. Pharmacol.*, 27:48 (1975).
- 143) El- Yazigi, A. J., *Pharm. Sci.*, 70:535 (1981).

- 144) Laakso, R., Kristoffersson, E. y Marvola, M., *Int. J. Pharm.*, 19:35 (1984).
- 145) USP. Subcommittee on Biopharmaceutics. *Pharmacopoeial Forum*, 4160, July-August, 1988.
- 146) Aiache, J.M. y Beyssac, S.T.P. *Pharma*, 6: 678 (1990).
- 147) Barr, W. H., *Drug Inf. Bull.*, 3:27 (1969).
- 148) Riegelman, S., *Drug Inf. Bull.*, 3:59 (1960).
- 149) Henschel, V. y Jaminet, F., *J. Pharm. Belg.*, 27:743 (1982).
- 150) Wagner, J.G., *Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics*. Drug Intelligence Publications, Hamilton, Illinois, 1971.
- 151) Levy, G., *J. Pharm. Sci.*, 50:388 (1961).
- 152) Katchen, B. y Synchronowicz, S., *J. Pharm. Sci.*, 56: 1100 (1967).
- 153) Cressman, W.A., Janicki, C.A., Johnson, P.C., Doluisio, J.T. y Braun, G.A., *J. Pharm. Sci.*, 58:1516 (1969).
- 154) Lin, S.Y.L. y Yan, J. Ch., *Microencapsulation*, 2:315 (1985).
- 155) Lin, S.Y. y Yan, J. Ch., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 14:805 (1988).
- 156) Whitey, R.J. y Mainville, C.A., *J. Pharm. Sci.*, 58:1120 (1969).
- 157) Ponce D'León, L.F., Buitrago, G.A.P. y Suárez, G.B.C., *Rev. Colomb. Ciencias Químico-Farmacéuticas*, 17:21 (1989).
- 158) Roland, M., *J. Pharm. Belg.*, 22:67 (1967).
- 159) Underwood, J., y Cadwallader, D.E., *J. Pharm. Sci.*, 61:239 (1972).
- 160) Jaminet, F., Delattre, L. y Delporte, J-P., *Pharm. Acta Helv.*, 44:418 (1969).
- 161) Cid, E. y Jaminet, F., *J. Pharm. Belg.*, 26:38 (1971).
- 162) Levy, G., Antkowiak, J.M., Procknal, J.A. y White, D.C., *J. Pharm. Sci.*, 52:1047 (1963).
- 163) Gould, P.L. y Tan, S.B., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 12:1929 (1986).
- 164) Rudnick, E.M., Kanig, J.L. y Rhodes, C.T., *J. Pharm. Sci.*, 74:647 (1985).
- 165) Lerk, C.F., Bolhuis, G.K. y de Boer, A.H., *J. Pharm. Sci.*, 68:205 (1979).
- 166) Khan, K.H. y Rhodes, C.T., *J. Pharm. Pharmacol.*, 23:2615 (1971).
- 167) Khan, K.H. y Rhodes, C.T., *Canad. J. Pharm. Sci.*, 10:62 (1975).
- 168) Yen, J.K.C., *Canad. Pharm. J.*, 97:492 (1964).
- 169) Caramella, C., Colombo, P., Conte, V., Ferrari, F., Gazzanagi, A., La Manna, A. y Peppas, N. A., *Int. J. Pharm.*, 44: 177 (1988).
- 170) Chalmers, A.A. y Elworthy, P.H., *J. Pharm. Pharmacol.*, 28:234 (1976).
- 171) Mendell, E.J., *Manuf. Chem. Aerosol News*, 43:31 (1972).
- 172) Peronen, T., Peronen, P.P. y Purvuren, T., *Pharm. Weekbl.*, 11:13 (1989).
- 173) Peronen, T., Peronen, P. y Ketolainen, J., *Int. J. Pharm. Sci.*, 70: 611 (1981).
- 174) Fassihi, J., *J. Pharm. Pharmacol.*, 39:130P (1987).
- 175) Jacob, J.T. y Plein, E.M., *J. Pharm. Sci.*, 57:802 (1968).
- 176) Esebobo, S. y Pilpel, N., *J. Pharm. Pharmacol.*, 28:8 (1976).
- 177) Outshorn, M.C.B., Podgieter, F.J., Deblaey, C.J. y Polderman, J., *J. Pharm. Pharmacol.*, 23:583 (1971).
- 178) Chalmers, A.A. y Elworthy, P.H., *J. Pharm. Pharmacol.*, 28:228 (1976).
- 179) Martínez, E., Román, F. y Garzón, A., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 8:949 (1982).
- 180) Marlowe, E. y Shangraw, R.F., *J. Pharm. Sci.*, 56:498 (1967).
- 181) Krówczyński, L. y Stózek, T., *Diss. Pharm. Pharmacol.*, 20 :665 (1968).
- 182) Levy, G. y Gumtow, R.H., *J. Pharm. Sci.*, 52:1139 (1963).

- 183) Ahmed, M. y Enever, R.P., *J. Pharm. Pharmacol.*, 28:5P (1976).
- 184) Finholt, P., Pedersen, R.H., Solvang, S. y Wold, K., *Medd. Nor. Farm. Selsk.*, 28:238 (1966).
- 185) Cid, E. y Jaminet, F., *J. Pharm. Belg.*, 26:360 (1971).
- 186) Strickland, W.A., Nelson, E., Busse, L.W. e Higuchi, T., *J. Am. Pharm. Assoc. Sc. Ed.*, 45:51 (1956).
- 187) Wolff, J.F., Dekay, H.G. y Jenkins, G.L., *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.*, 36:407 (1947).
- 188) Cid, E. y Jaminet, F., *J. Pharm. Belg.*, 22:369 (1971).
- 189) Cid, E., Dresse, A. y Jaminet, F., *Pharm. Acta Helv.*, 46:377 (1971).
- 190) Heng, P.S.W., Wan, L.S.W., Wan, L.S.C. y ang, T.S.H., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 16:951 (1990).
- 191) Duchene, D., Puisieux, F. y Lchir, A., *Ann. Pharm. Franc.*, 28:289 (1970).
- 192) Duchene, D., Djiane, A. y Puisieux, F., *Ann. Pharm. Franc.* 28:289 (1970).
- 193) Esebobo, S. y Pipel, N., *J. Pharm. Sci.*, 66: 852 (1977).
- 194) Terrier, J.L., Duchene, D., Clerc, U. y Puisieux, F., *Ann. Pharm. Franc.*, 30:827 (1972).
- 195) Ertel, K.D., Zoglio, M.A., Ritschel, W.A. y Cartensen J.T., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 16:963 (1990).
- 196) Ganderton, D., Hadgraft, J.W., Rispin, W.T. y Thompson, A.G., *Pharm. Acta Helv.*, 42:152 (1967).
- 197) Pilpel, N., Otuyemi, S.O. y Kurup, T.R.R., *J. Pharm. Pharmacol.*, 30:214 (1978).
- 198) Chowhan, Z.T. y Yang, J- Ch., *J. Pharm. Sci.*, 72:983 (1983).
- 199) Gordon, M.S., Chaterjee, B y Chowhan, Z.T., *J. Pharm. Sci.*, 79:43 (1990).
- 200) Shah, A.C. y Molodozenice, M.R., *J. Pharm. Sci.*, 66:1377 (1977).
- 201) Johansson, M.E. y Nicklasson, M., *J. Pharm. Pharmacol.*, 38:51 (1986).
- 202) Chowhan, Z.T. y Chi, L.H., *J. Pharm. Sci.*, 75:534 (1986).
- 203) Pezoa, R., Morasso, M.I., Ludwig, B. y Arancibia, A., *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 14:475 (1988).
- 204) Van Ooteghem, M., Boni, R. y Herbots, H., *Cesk. Farm.*, 18:122 (1969).
- 205) Cid, E. y Jaminet, F., *Pharm. Acta Helv.*, 46:167 (1971).
- 206) Higuchi, T. Elowe, L.N. y Busse, L.W., *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 43:685 (1954).
- 207) Kitamori, M. y Makino, T., *J. Pharm. Pharmacol.*, 31:501 (1979).
- 208) Parrott, E.L. y Mufrod, J., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 16:1081 (1990).
- 209) Gould, P.L. y Tan, S.B., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 11:441 (1985).
- 210) Gould, P.L. y Tan, S.B., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 12:1929 (1986).
- 211) Alam, A.S. y Parrot, E.L., *J. Pharm. Sci.*, 60: 263 (1971).
- 212) Matsui, F., Curran, N.M., Lovering, E.G. y Robertson, D.L., *Can. J. Pharm. Sci.*, 16:11 (1981).
- 213) Gordon, M.C. y Chowhan, Z.T., *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 16:437 (1990).
- 214) Molokhia, A.M. Al- Shora, H.I. y Haammad, A.A., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 13:1933 (1987).
- 215) Cid, E., Morán, I. y Sarkis, N., trabajo en publicación.
- 216) Chowhan, Z.T., *J. Pharm. Sci.*, 69:1 (1980).
- 217) Chowhan, Z.T. y Palagyi, S. J., *Pharm. Sci.*, 67:1385 (1978).

- 218) Kostenbauder, H.B. e Higuchi, T., *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 45:418 (1956).
- 219) Kostenbauder, H.B. e Higuchi, T., *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 45:810 (1956).
- 220) Higuchi, T. y Kuramoto, R., *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 43:393 (1954).
- 221) Higuchi, T. y Kuramoto, R., *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 43:393 (1954).
- 222) Higuchi, T. y Lach., J.L., *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 43:465 (1954).
- 223) Guttman, D.E. e Higuchi, T., *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 44:668 (1955).
- 224) Guttman, D.E. e Higuchi, T., *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 44:659 (1955).
- 225) Singh, D., Guillory, J.K., Sokoloski, T.D. y Benet, L.Z., *J. Pharm. Sci.*, 55:63 (1966).
- 226) Goudäch, M.W. y Guth, E.P., *J. Pharm. Sci.*, 54:298 (1965).
- 227) Scleiner, J. y Altmeiner, W.A., *Surgery*, 114:9 (1962).
- 228) Christiansen, E.K., Kerkoffs, H.P.M. y Huizinga, T., *Pharm. Weekbl. Ned.*, 102:463 (1967).
- 229) Hogan, J.E., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 15: 975 (1988).
- 230) Duchene, D., Vaution, C. y Glomot, F., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 12:2193 (1966).
- 231) Duchene, D. y Wouessidjewe, D., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 17:2487 (1990).
- 232) Celebi, N. y Nagai, T., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 14:63 (1988).
- 233) Lin, S., Kao, Y-H. y Yang, J. Ch., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 14:99 (1988).
- 234) Gandhi, R.B. y Karara, A.H., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 14:657 (1988).
- 235) Nelson, E., *Clin. Pharmacol. Ther.*, 33:673 (1962).
- 236) Nelson, E., Long, S., y Wagner, J.G., *J. Pharm. Sci.*, 53: 1224 (1964).
- 237) Wagner, J.G., Gerard, E.S. y Kayser, D.F., *Clin. Pharmacol. Ther.*, 7:610 (1966).
- 238) Wood, J.H., *J. Pharm. Sci.*, 54:1207 (1965).
- 239) Tannebaum, P.J., Rosen, E., Flanagan, T. y Crisley, A.P., *Clin. Pharmacol. Ther.*, 9:598 (1968).
- 240) Paikoff, M. y Drumm, G., *J. Pharm. Sci.*, 54:1693 (1965).
- 241) Newton, J.M. y Rowley, G., *J. Pharm. Pharmacol.*, 22:163 S (1970).

CAPITULO II
FARMACOCINETICA

CAPITULO II

FARMACOCINETICA

El objetivo principal de este capítulo es el de presentar los conceptos básicos de la farmacocinética que permitan comprender los métodos aplicados a la evaluación "in vivo" de los productos farmacéuticos. Luego, en este capítulo se abordará el uso de modelos y parámetros farmacocinéticos que describen el proceso de absorción, distribución y eliminación de fármacos, que posteriormente nos serán de utilidad en la determinación de la biodisponibilidad y bioequivalencia de formas medicamentosas.

La palabra farmacocinética fue empleada por primera vez por Dost (1) en 1953 para describir los procesos de velocidad de cambio de las concentraciones de fármacos en el organismo humano o animal. El propósito de la farmacocinética, como lo establece Wagner (2), es "el estudio de las velocidades de cambio de la concentración de fármacos y de sus metabolitos en los fluidos biológicos, tejidos y excretas, así como también el de la respuesta farmacológica y la construcción de modelos adecuados para la interpretación de tales datos".

Si quisiéramos realizar una distinción entre la farmacodinamia y la farmacocinética, podríamos expresar que la primera se preocupa de lo que le sucede al organismo o cómo responde éste al introducirle un fármaco; por el contrario, la farmacocinética estudia lo que le sucede al fármaco al ser introducido al organismo. Luego, la farmacocinética estudia la velocidad de los procesos de absorción, distribución, metabolización y eliminación de los fármacos en el ser vivo.

La descripción de la distribución y eliminación de fármacos desde el organismo se menciona frecuentemente como "disposición de fármacos".

En la actualidad, la farmacocinética constituye una herramienta fundamental para:

- 1) Estudiar mecanismos de absorción de fármacos.
- 2) Cuantificar los procesos de absorción, distribución, metabolización y excreción de fármacos,
- 3) Predecir niveles plasmáticos en regímenes de dosis múltiples a partir de

niveles plasmáticos medidos luego de una administración única,

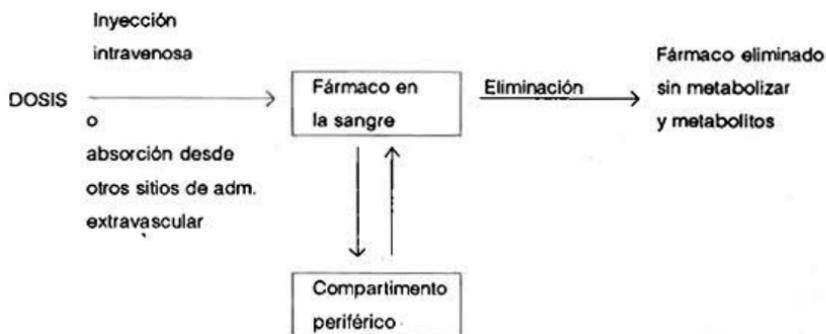
4) Optimizar el manejo terapéutico en pacientes individuales,

5) Establecer relaciones entre niveles plasmáticos de fármacos y su respuesta farmacológica o toxicológica,

6) Establecer bioequivalencias entre productos farmacéuticos.

La farmacocinética se caracteriza fundamentalmente, entre otros aspectos, por la construcción de modelos que representan un sistema de compartimentos en el organismo y en los cuales se supone que se distribuye el fármaco una vez ingresado a él. Un compartimento puede ser un grupo de tejidos con características fisiológicas y fisicoquímicas similares, tales como flujo sanguíneo, afinidad por fármacos, etc., que examinaremos más adelante. Después de su introducción al torrente circulatorio, por un proceso de absorción o bien por medio de una inyección intravenosa, el fármaco se distribuye en estos compartimentos. Este proceso de distribución es, por lo general, rápido y se caracteriza por ser reversible. De este modo, el fármaco presente en la sangre se encuentra en estado de equilibrio con otros líquidos, tejidos y órganos de distribución. Como consecuencia de este equilibrio, los cambios de concentración del fármaco en la sangre indican cambios de concentración en otros compartimentos. En cambio, la transferencia de fármacos de la sangre a la orina o a otros compartimentos de excreción, así como los procesos de biotransformación de los fármacos en el plasma o tejidos a productos metabólicos, la mayoría de las veces inactivos, suelen ser irreversibles. Esta irreversibilidad da lugar al proceso denominado eliminación, que comprende todos aquellos mecanismos que determinan la remoción del fármaco desde el organismo ya sea por excreción urinaria, metabolismo o eliminación por otras vías (pulmones, sudor, etc.).

El conjunto de procesos que intervienen en la distribución del fármaco en el cuerpo puede ser esquematizado de la siguiente manera:



Esta serie de procesos que se suceden tras la administración de un fármaco a un individuo: absorción, distribución, metabolización y eliminación, ha recibido el nombre de "sistema ADME". Ritschel (3), para enfatizar que el proceso de liberación del fármaco desde un producto medicamentoso que se administra por vía extravascular es el que determina la absorción y, por lo tanto, los pasos subsiguientes (distribución, metabolismo y eliminación) propone el empleo de la expresión "sistema LADME".

2.1. PARAMETROS FARMACOCINETICOS.

La elaboración de modelos farmacocinéticos presenta la ventaja de poder usar el razonamiento matemático, lo que permite definir un cierto número de parámetros a los cuales se les puede atribuir diferentes valores numéricos con el objeto de aproximarse al máximo a los hechos biológicos. Cabe señalar que los modelos de los cuales se parte no constituyen más que una hipótesis de trabajo que debe ser comprobada mediante diferentes experiencias. Si existe una concordancia entre los parámetros determinados experimentalmente y el modelo escogido, se podrá considerar la hipótesis de partida como válida y será posible sacar conclusiones respecto a la cinética del fenómeno estudiado.

Así como una molécula definida se caracteriza por poseer sus propias constantes fisicoquímicas, en el plano biológico un medicamento posee constantes que dan cuenta de su comportamiento en el organismo. Según la definición de farmacocinética, en cualquier momento deben existir relaciones de proporcionalidad entre las cantidades de fármaco presente en los diferentes compartimentos. Sobre este postulado se funda la elaboración de constantes biológicas de los fármacos.

2.1.1 Volumen de distribución aparente.

El concepto de volumen de distribución fue introducido por Domínguez (4) para establecer un parámetro matemático que relacione la cantidad de fármaco en el cuerpo con la concentración plasmática. Se define habitualmente como el volumen de líquido del cuerpo en el cual el fármaco aparentemente se disuelve. Representa un factor que debe tomarse en cuenta para estimar la cantidad de fármaco en el cuerpo a partir de la concentración de éste en la sangre u otro compartimento de distribución.

Generalmente se supone que el fármaco se equilibra rápidamente en el cuerpo, lo cual es real para la mayoría de los fármacos. Sin embargo, cada tejido individual puede contener una diferente concentración del fármaco debido a diferente afinidad de éste por aquel tejido. Como el volumen de distribución no tiene un significado verdaderamente fisiológico, en términos de espacio

anatómico, se emplea el término de volumen de distribución aparente. (Vd).

La cantidad de fármaco en el cuerpo no se determina directamente. Lo que se hace es sacar una muestra de sangre a intervalos periódicos y se analiza la concentración del fármaco (C). Si conocemos el Vd, podremos conocer la cantidad de fármaco en el cuerpo (Q) mediante la relación siguiente:

$$Q = C \cdot Vd \quad [2.1]$$

Si administramos un fármaco por vía intravenosa, éste se distribuye y se equilibra con todos los tejidos. Una vez que se logra el equilibrio esta relación no cambia, de modo que el volumen de distribución puede obtenerse de la relación:

$$Vd = \frac{Q}{C} = \frac{\text{Cantidad de fármaco en el cuerpo}}{\text{Concentración Plasmática}} \quad [2.2]$$

Respecto a aquellos fármacos con los cuales el equilibrio se alcanza en forma muy rápida, sólo puede definirse un volumen de distribución, pero si la distribución depende del tiempo, como cuando se realiza en órganos y tejidos de difícil acceso para el fármaco, el volumen de distribución es función del tiempo que tarda en obtenerse el equilibrio. Por lo general, en estos casos es posible definir dos volúmenes de distribución: uno cuando el fármaco alcanza el equilibrio con los tejidos altamente irrigados y otro para el equilibrio total.

La relación antes señalada, que da el valor del volumen de distribución, en la práctica no puede ser aplicada a la mayoría de los fármacos ya que en el organismo, considerado como un compartimento abierto, el fármaco apenas ingresa al torrente circulatorio y a los tejidos de distribución, empieza a eliminarse. En consecuencia, la concentración plasmática va cambiando con el tiempo. Sólo aquellas sustancias que son eliminadas del plasma con mucha lentitud pueden ser tratadas de esta manera, como sucede con el Azul de Evans. Este colorante no se distribuye a otros tejidos u órganos y queda confinado solamente en el volumen plasmático, de modo que, si se conoce la cantidad de fármaco inyectado por vía intravenosa y la concentración plasmática, al cabo de un tiempo prudencial para permitir la distribución homogénea en el torrente circulatorio, puede determinarse el volumen de distribución de esta sustancia, el cual, en este caso, es igual al volumen plasmático. Si además se conoce el valor del hematocrito, puede calcularse el volumen sanguíneo.

Problema 2.1 A un individuo se le inyecta 1g. de Azul de Evans por vía intravenosa. Luego de 10 minutos, se le extrae una muestra de sangre y se

determina la concentración plasmática del colorante la cual resulta ser de 0,33 g/L. Suponiendo que este colorante se ha distribuido completamente y que su eliminación es extremadamente lenta ¿cuál sería el volumen plasmático y cuál el volumen sanguíneo sabiendo que el hematocrito en este individuo es de 43%?

Respuesta:

$$V_d = V_p = \frac{1g}{0,33 g/L} = 3L$$

Si el hematocrito es de 43% el volumen plasmático es del 57% luego:

$$\frac{100}{57} = \frac{X}{3}$$

$$X = 5,26 L$$

En la práctica, el V_d de un fármaco puede calcularse administrando una inyección intravenosa de éste; luego se determina la concentración plasmática a diferentes tiempos después de la inyección y la serie de concentraciones se representa gráficamente en función del tiempo en papel semilogarítmico o bien se elabora un gráfico de coordenadas cartesianas que exprese el logaritmo de la concentración plasmática, como se ilustra en la figura 2.1.

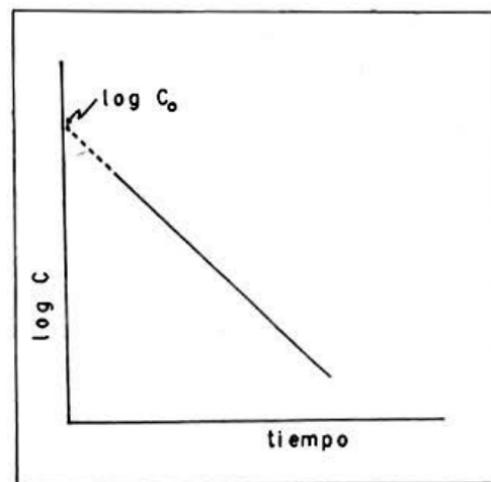


Figura 2.1. Gráfico semilogarítmico de concentración plasmática en función del tiempo.

La extrapolación de la recta obtenida hasta tiempo inicial nos proporciona la concentración inicial (C_0). Finalmente, basta dividir la dosis administrada por el valor C_0 :

$$Vd = \frac{\text{Dosis}}{C_0} \quad [2.3]$$

Sin embargo, como lo ha hecho notar Nelson (5), el valor del volumen de distribución determinado de esta forma, puede ser muy distinto del volumen real si existen dos compartimentos de distribución con volúmenes diferentes y más aún si el volumen del compartimento periférico o extravascular es grande y la velocidad para alcanzar el equilibrio es baja. El error depende de los valores relativos de los volúmenes de ambos compartimentos y de las velocidades de intercambio entre ellos.

El volumen de distribución aparente también puede calcularse si se conocen otros parámetros farmacocinéticos como la constante de velocidad de eliminación (K) y el área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo desde tiempo cero hasta infinito (ABC).

$$Vd = \frac{\text{Dosis}}{K(ABC)} \quad [2.4]$$

El cálculo del Vd mediante la ecuación [2.4] es un método modelo-independiente, ya que no se considera ningún modelo particular.

Como habíamos indicado antes, el volumen de distribución aparente no tiene significado fisiológico directo y no se refiere al volumen real de algún compartimento. Depende de muchos factores, entre otros, del flujo sanguíneo en los diferentes tejidos, el coeficiente de partición lípido/agua del fármaco, de la afinidad de éste con las proteínas plasmáticas o las proteínas tisulares, etc. Es por esto que el volumen de distribución aparente es una constante típica del fármaco y su accesibilidad a los compartimentos depende de las características fisicoquímicas de éstos. Ya habíamos visto que si el fármaco queda confinado en cierto sector del cuerpo, el volumen de distribución es igual al volumen de ese espacio, como sucede con el Azul de Evans. En cambio, la antipirina se distribuye en toda el agua del organismo, por lo que el volumen de distribución de este fármaco indicará la cantidad de líquido corporal, propiedad que se aprovecha para determinar la retención de agua en el cuerpo o el estado de deshidratación del individuo.

La fijación del fármaco a las proteínas del plasma no tiene tanto efecto en el Vd como la fijación a las proteínas tisulares, más bien por la manera de

determinar esta constante pues, como hemos visto, la determinación se realiza mediante la concentración plasmática del principio activo, incluyendo aquel fijado en las proteínas.

Si el fármaco posee una constante de afinidad a las proteínas tisulares mayor que la constante de afinidad por las proteínas plasmáticas, el Vd será alto. Es lo que sucede por ejemplo con la digoxina que tiene un Vd de alrededor de 600 litros (6) y a la vez explica el hecho de encontrar concentraciones plasmáticas bajas luego de una administración de este fármaco, ya que es fijado, principalmente, por el tejido cardíaco. Los antidepresivos tricíclicos tienen una alta afinidad por los tejidos y el Vd puede llegar a ser de alrededor de 12.000 litros (7).

Si el volumen de distribución se divide por el peso corporal del individuo adulto, de estatura y peso normales, se obtiene el coeficiente de distribución,

$$\Delta' = \frac{Vd}{\text{Peso corporal}} \quad [2.5]$$

Este coeficiente tiene la ventaja de que si se multiplica por el peso corporal de determinado paciente, se obtiene el volumen de distribución del fármaco respecto a ese paciente. Es también útil para determinar las dosis individuales para una concentración sanguínea particular ya que $\text{Dosis} = Vd \times C$.

2.1.2 Constantes de velocidad.

En farmacocinética, las constantes de velocidad son factores que caracterizan la velocidad de cambio de la concentración del fármaco en un compartimento determinado. Representan la velocidad a la cual el fármaco entra a un compartimento, se distribuye y se elimina. Estas son las llamadas constantes de velocidad de absorción, distribución y de eliminación, respectivamente. Existen otras constantes de velocidad que permiten describir procesos como aquellos que dan cuenta de la velocidad de metabolización del fármaco.

Las constantes de velocidad, en farmacocinética, son generalmente de primer orden, es decir, dependen de la concentración del fármaco en los diferentes fluidos o tejidos de distribución y se expresan en unidades de tiempo recíproco (hr^{-1} ó min^{-1}).

La constante de velocidad de eliminación, K, llamada también constante de disposición total, representa la eliminación total del fármaco desde el cuerpo. Incluye, por lo tanto, la eliminación por excreción urinaria, biliar, por biotransformación y todos los mecanismos posibles de remoción del fármaco desde el organismo. Todos estos procesos individuales están descritos por constantes propias de velocidad y K es simplemente la suma de todas estas constantes:

$$K = k_e + k_m + k_p \dots \quad [2.6]$$

La propiedad aditiva de las constantes de velocidad es de gran importancia ya que permite el cálculo de constantes desconocidas y la fracción total de los fármacos removidos desde el cuerpo por una vía específica. Por ejemplo, la fracción total de fármaco metabolizado se expresa por:

$$F = \frac{k_m}{K} \quad [2.7]$$

Intimamente relacionada con la constante de velocidad de eliminación se encuentra la vida media biológica, período de semieliminación o tiempo medio de eliminación, $t_{1/2}$, que representa el tiempo necesario para que la cantidad de fármaco presente en el cuerpo se reduzca a la mitad. La relación entre K y $t_{1/2}$ es, para un proceso cinético de primer orden:

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{K} \quad [2.8]$$

El $t_{1/2}$ es, por lo tanto, una constante biológica propia del fármaco, que lo caracteriza desde el punto de vista cinético.

La mayoría de los procesos que ocurren en el organismo, tales como la absorción, la distribución y la metabolización dependen, en parte, de la cantidad de fármaco presente en el cuerpo. El aumento de concentración del fármaco puede traducirse en la saturación de algunos de estos procesos y el cambio de cinética, la cual puede pasar de una cinética de primer orden a una de orden cero. Esto es lo que se denomina "cinética dependiente de la dosis". Por ejemplo, Levy (8) ha mostrado que la eliminación de salicilatos, tras la administración de ácido acetilsalicílico, se realiza mediante una cinética de primer orden hasta una dosis de aproximadamente 360 mg en adultos, con una vida media de eliminación de aproximadamente 3 horas. Cuando se excede esta dosis, la conjugación del ácido salicílico con glicina alcanza un máximo y la eliminación se efectúa conforme a una cinética de orden cero, con una vida media de eliminación de 9 horas para una dosis de 2g. Por este motivo, la vida media de eliminación experimenta variaciones con la edad. En los recién nacidos, por la escasa capacidad de metabolizar fármacos, la vida media biológica suele ser más prolongada que en los adultos. Lo mismo sucede en los casos de insuficiencia hepática con los fármacos que se eliminan por metabolización en el hígado, debido a una reducción de la velocidad de metabolización.

La constante de velocidad de absorción (k_a), es otro parámetro importante en farmacocinética. Es una constante que depende de la propiedad de absorbabilidad intrínseca del fármaco y puede ser alterada por las características de la formulación, resultando su efecto en una modificación de los parámetros de biodisponibilidad del producto. Tal como su nombre lo indica, expresa la velocidad a la cual el fármaco llega al torrente circulatorio. Esta constante puede ser modulada para dar origen a preparados de acción programada o prolongada.

2.1.3. Depuración.

El concepto de depuración o aclaramiento ("clearance") implica, esencialmente, un proceso de eliminación de un fármaco desde el organismo sin referencia al mecanismo del proceso. Generalmente, el cuerpo o un órgano se contemplan como un compartimento de fluido con un volumen definido. A partir de este concepto, la depuración se define como "el volumen de fluido que es depurado o purificado de un fármaco por ese órgano en la unidad de tiempo". Por ejemplo, la ampicilina tiene un volumen de distribución de 23 litros en un paciente de 60 kg y su depuración total es de 16 ml/min. Esto quiere decir que 16 ml de esos 23 litros son depurados de este antibiótico por minuto.

La depuración es una propiedad aditiva: su valor total es la suma de la depuración de cada uno de los órganos eliminadores.

La mayoría de los fármacos o sus metabolitos se eliminan a través del riñón. La depuración renal se refiere al volumen de plasma que es depurado del fármaco en la unidad de tiempo por este órgano.

El proceso por el cual un fármaco es excretado por vía renal puede incluir los siguientes procesos:

- Filtración glomerular
- Secreción tubular
- Reabsorción tubular

La filtración glomerular es un proceso pasivo, por el cual se eliminan pequeñas moléculas incluyendo aquellas disociadas (ionizadas) y no disociadas (no ionizadas). Las proteínas, por poseer un tamaño molecular elevado, no son filtradas por el riñón. Por lo tanto, los fármacos unidos a proteínas tampoco lo hacen.

La secreción tubular es un proceso de transporte activo, en el cual interviene un portador específico; se requiere energía ya que el fármaco es transportado en contra de un gradiente de concentración. Este sistema portador tiene capacidad limitada y puede saturarse. Fármacos con la misma estructura pueden competir por el mismo sistema portador. Otra característica es que la secreción activa es dependiente del flujo plasmático renal.

La reabsorción ocurre después que el fármaco ha filtrado a través de los

glomérulos y puede ser un proceso activo o pasivo. Si un fármaco es completamente reabsorbido, como la glucosa, el valor de la depuración de este fármaco es aproximadamente cero. Para fármacos que son parcialmente reabsorbidos, los valores de la depuración serán menores que la velocidad de filtración glomerular de 130 ml/min.

Algunas sustancias son secretadas en alto grado por los túbulos renales de modo que el plasma es depurado completamente en una sola pasada por el riñón. Tales sustancias sirven como una medida del flujo plasmático renal. El ácido p-aminohipúrico y la penicilina se aproximan a este ideal; su depuración es de alrededor de 650 ml/min. Como el volumen plasmático es casi la mitad del volumen sanguíneo, el flujo sanguíneo renal a través de ambos riñones es cercano a los 1.300 ml/min, medido mediante el ácido p-aminohipúrico.

El carbohidrato inulina, que no se une apreciablemente a las proteínas plasmáticas, filtra a través del glomérulo y no es reabsorbido ni secretado por los túbulos. Su depuración es, por esta característica, una medida de la velocidad de filtración glomerular. Esta, en un individuo normal es de alrededor de 130 ml/min. La depuración de la glucosa, en condiciones normales, es nula, ya que se reabsorbe completamente a nivel tubular como se dijo anteriormente. La urea en el filtrado glomerular difunde fuera de los túbulos a medida que su concentración aumenta, por reducción progresiva del volumen del filtrado a causa de la reabsorción de agua. La depuración de urea endógena ha sido empleada con frecuencia como una medida de la función renal.

La determinación de la depuración de urea está sujeta a varios errores a causa de su reabsorción variable por los túbulos renales y por factores exógenos que pueden afectar el nivel plasmático de urea. Las dietas proteicas pueden causar errores, así como los estados hemorrágicos intestinales. Los vómitos y la deshidratación se citan también como causas frecuentes de errores en esta determinación.

Por este motivo, la determinación más exacta es la de la depuración de inulina que, como ya hemos señalado, filtra por el glomérulo sin ser reabsorbida ni secretada por los túbulos. Esta determinación es compleja desde el punto de vista analítico, por lo que se prefiere emplear la creatinina que presenta menos complicaciones. Esta sustancia también filtra libremente por el glomérulo. Sin embargo, una pequeña fracción es también secretada por los túbulos renales, lo cual puede ocasionar una sobreestimación de la verdadera velocidad de filtración glomerular. Esto sucede especialmente cuando esta velocidad desciende a niveles inferiores a 30 ml/min. Por esta razón, en pacientes en que la depuración de creatinina es de 10 ml/min o menos, se considera que la velocidad de filtración glomerular es prácticamente nula.

La depuración renal (Cl) puede obtenerse a partir de datos de excreción

renal, ya que:

$$Cl_r = \frac{dE/dt}{C_m} \quad [2.8]$$

donde dE/dt es la velocidad de excreción renal del fármaco y C_m la concentración plasmática medida en la mitad de intervalo de tiempo en que se obtienen las muestras de orina. En un gráfico de dE/dt en función de C_m , la depuración renal está determinada por la pendiente de la recta obtenida. Otra manera de calcular la depuración renal consiste en determinar la cantidad total del fármaco excretado por la orina y dividir esta cantidad por el área total bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo.

$$Cl_r = \frac{E_{\infty}}{\int_0^{\infty} C dt} \quad [2.9]$$

También la depuración hepática es importante en farmacocinética. El hígado es el principal órgano eliminador de fármacos. Situado entre el tracto gastrointestinal y la circulación general, recibe la mayor parte de la sangre que proviene de dicho tracto y, por lo tanto, los fármacos absorbidos allí pasarán primero por el hígado. Por la gran capacidad metabolizante de este órgano, puede reducirse la biodisponibilidad de fármacos administrados por vía oral, es decir, la fracción de la dosis oral que llega intacta a la circulación sistémica. Esta eliminación presistémica de un fármaco es lo que se llama "efecto del primer paso" y es particularmente importante en los fármacos que son "extraídos" en alto grado por el hígado, como el propranolol, la lidocaína, el propoxifeno, etc.

Una expresión ampliamente utilizada es la "relación de extracción hepática" o "porcentaje de extracción hepática", que es el porcentaje de fármaco irreversiblemente metabolizado a cada paso por el hígado:

$$\text{Relación de extracción hepática} = \frac{\text{Depuración metabólica media}}{\text{Flujo sanguíneo hepático}} \quad [2.10]$$

$$\text{Depuración metabólica media} = \frac{f K V_d}{\lambda} \quad [2.11]$$

donde f = fracción de la dosis metabolizada y

λ = constante que expresa la relación entre la concentración sanguínea y la plasmática

La eliminación hepática puede estar limitada por el flujo sanguíneo y por la capacidad intrínseca del órgano para eliminar fármacos. En algunos fármacos, la relación de extracción hepática es cercana a la unidad, como en caso del propranolol, la lidocafina y otros fármacos altamente metabolizados. El hígado tiene una gran capacidad intrínseca de metabolizar estos fármacos y en ellos la depuración hepática llega a ser prácticamente igual al flujo sanguíneo hepático: 1,34 L/hr por kg. (1.5 L/min en un individuo de alrededor de 70 kg.).

Por otro lado, hay fármacos cuya relación de extracción hepática se aproxima a cero, como sucede con la antipirina y la warfarina. Aquí, la limitante no es el flujo sanguíneo sino la escasa o nula capacidad del hígado o de las enzimas hepáticas para metabolizar estos fármacos.

También es preciso considerar el efecto de la unión a proteínas, ya que la velocidad del metabolismo depende del fármaco libre. La depuración de un fármaco escasamente extraído es sensible a los cambios de unión a proteínas de la sangre; por ejemplo, la warfarina, en la cual la depuración es directamente proporcional a la fracción del fármaco no unido a las proteínas del plasma.

La depuración total de un fármaco es el resultado de la eliminación de éste por todos los mecanismos eliminatorios del organismo: excreción renal, hepática, pulmonar, etc. y, por lo tanto, está relacionado con la constante de velocidad de eliminación total, la cual, como se ha señalado antes, es la suma de todas las constantes de velocidad de eliminación individuales de los mecanismos que se encargan de esta función.

La ecuación que relaciona la depuración total con la constante de velocidad de eliminación total es:

$$Cl = K \cdot Vd \quad [2.12]$$

También puede expresarse la depuración total en función de la vida media biológica o tiempo medio de eliminación:

$$Cl = \frac{0.693 \cdot Vd}{t_{1/2}} \quad [2.13]$$

Luego

$$t_{1/2} = \frac{0.693 \cdot Vd}{Cl} \quad [2.14]$$

De la ecuación [2.14] se puede ver que si la depuración total decrece, lo cual puede suceder en casos de insuficiencia renal, el $t_{1/2}$ del fármaco aumenta.

2.2. ANALISIS COMPARTIMENTAL

La interpretación de los datos experimentales se realiza con la ayuda de modelos basados en compartimentos. La utilización de modelos en farmacocinética supone al organismo dividido en diferentes regiones o sistemas de compartimentos que se comunican reversiblemente entre sí, en los cuales el fármaco se distribuye después de su entrada al torrente circulatorio. Si se considera que cada fluido, órgano, tejido o cada célula o grupo de células poseen diferentes características fisicoquímicas y distintos grados de afinidad por los fármacos, podemos imaginar que en realidad el organismo humano o animal consiste en múltiples compartimentos en que, cada uno de ellos, actuaría como un compartimento individual. Sin embargo, en el organismo animal solamente se tiene acceso a dos fluidos en los cuales es posible investigar la distribución de fármacos: la sangre y la orina. Sólo en forma ocasional puede utilizarse otro fluido u órgano al emplear métodos con trazadores radioactivos que se fijan específicamente en determinados tejidos. Un compartimento no es una región fisiológica real o anatómica sino que se considera como un tejido o un grupo de tejidos que tienen similar flujo sanguíneo y afinidad por un fármaco. La distribución del fármaco dentro de un compartimento es rápida y homogénea y se considera como "bien agitado", de modo que la concentración del fármaco representa una concentración promedio y donde cada molécula tiene igual probabilidad de abandonar el sistema. Los modelos compartimentales están basados en suposiciones lineales empleando ecuaciones diferenciales lineales. Además son abiertos, en el sentido de que el fármaco puede ser eliminado del sistema.

El modelo llamado "mamilar" es el modelo compartimental más empleado en farmacocinética. El modelo consiste de uno o más compartimentos periféricos, conectados a un compartimento central. El compartimento central representa el plasma y los tejidos altamente irrigados o perfundidos que se equilibran rápidamente con el fármaco. Cuando un fármaco se administra por vía intravenosa, éste penetra directamente en el compartimento central. La eliminación del fármaco ocurre desde este compartimento central ya que los órganos involucrados en la eliminación, principalmente los riñones y el hígado, son tejidos altamente irrigados.

En farmacocinética, el modelo mamilar puede diferenciarse de otro tipo de modelo compartimental llamado "catenario". Este tipo de modelo consiste en una serie de compartimentos unidos uno a otro como los eslabones de una cadena, como se muestra en la figura 2.2. Por el contrario, los modelos mamilares consisten en una serie de compartimentos rodeando al compartimento central como satélites de éste. El modelo catenario no representa adecuada-

mente lo que se supone sucede en el organismo donde los compartimentos periféricos de éste están directamente conectados al compartimentos sanguíneo.

Las figura 2.3 muestra los diversos tipos de modelos compartimentales, donde el compartimento 1 representa el plasma o compartimento central y los compartimentos 2 y 3 a los compartimentos periféricos.

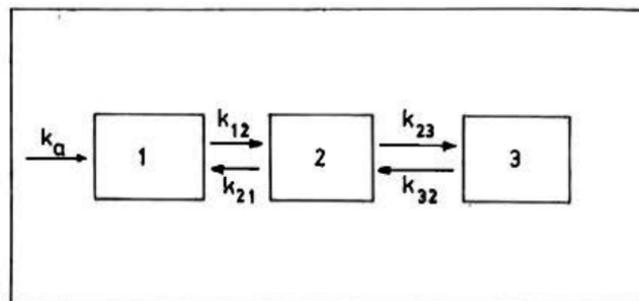


Figura 2.2. Modelo Catenario

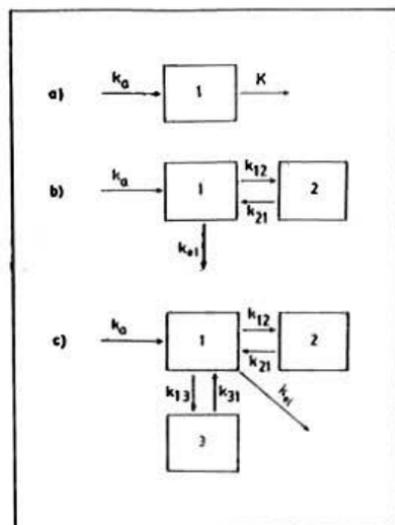


Figura 2.3. tipos de modelos compartimentales abiertos con inyección intravenosa rápida (bolo)

a) modelo monocompartimental abierto con absorción de primer orden

b) modelo bicompartmental abierto con absorción de primer orden

c) modelo tricompartmental

El modelo más simple es el llamado "modelo abierto de un compartimento", el cual supone al organismo como un todo homogéneo en el cual se distribuye el fármaco en forma semejante y casi instantánea cuando entra ya sea por un proceso de absorción o bien directamente por medio de una inyección intravenosa. Este tipo de compartimento estaría formado principalmente por el volumen sanguíneo y los tejidos altamente irrigados, tales como el hígado, los pulmones, los riñones, etc. Este modelo supone también que las velocidades de intercambio entre las diferentes partes del mismo compartimento, por ejemplo, desde la sangre hacia el hígado, así como el proceso inverso, serían idénticas.

Por otra parte, es posible visualizar también modelos de dos o más compartimentos, representados por tejidos u órganos en los cuales el intercambio es más lento. Estos constituyen los compartimentos periféricos, formados por el tejido adiposo, los tegumentos, los huesos y otros tejidos de gran afinidad por ciertos fármacos. En estos tejidos el intercambio de los fármacos con la sangre no se realiza a la misma velocidad que con los del mismo compartimento.

2.2.1. EL MODELO ABIERTO DE UN COMPARTIMENTO

El modelo monocompartimental abierto puede ejemplificarse por el modelo a de la figura 2.3, que representa el caso en el cual el fármaco ingresa al sistema circulatorio por cualquier sitio extravascular: gastrointestinal, rectal, piel, etc. implicando una absorción representada por una cinética de primer orden, caracterizada por la constante de velocidad de absorción k_a .

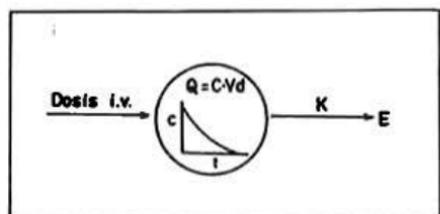
A pesar de que este modelo es limitado en cuanto al número de fármacos que puede representar adecuadamente, constituye el modelo más sencillo en farmacocinética y posee la ventaja de que sus principios pueden ser aplicados a esquemas más complejos. El modelo básico puede variar respecto al comportamiento cinético, al tipo de administración y mecanismo de eliminación, por lo que se consideran por separado los casos en los cuales la entrada del fármaco al torrente circulatorio se realiza mediante una inyección intravenosa rápida, una infusión intravenosa a velocidad constante o a una administración que implique una absorción de primer orden.

2.2.1.1 CALCULO DE PARAMETROS FARMACOCINETICOS EN EL CASO DE UNA ADMINISTRACION INTRAVENOSA RAPIDA (BOLO)

A. A partir de Datos de concentración sanguínea.

El esquema más sencillo es el que representa una eliminación conforme a una cinética de primer orden luego de una inyección intravenosa del fármaco.

Como la administración puede considerarse instantánea y la distribución en el organismo es rápida, la farmacocinética puede describirse como un simple proceso de transferencia entre dos compartimentos, tal cual se presenta en el esquema siguiente:



donde Q representa la cantidad de fármaco en el organismo considerado como un solo compartimento con un volumen V_d ; E es la cantidad total de fármaco eliminado por diferentes vías. Además, según este esquema, el fármaco se elimina en forma inalterada, es decir, no ha experimentado modificaciones por biotransformación (metabolismo) a su paso por el organismo.

La velocidad de eliminación del fármaco desde el organismo corresponde a una cinética de primer orden, ya que es función de la concentración del medicamento en el volumen total del compartimento. La ecuación que describe el proceso de cambio de la cantidad de fármaco en el compartimento sanguíneo en función del tiempo es:

$$\frac{dQ}{dt} = -KQ \quad [2.15]$$

en que dQ/dt es la velocidad de cambio de la cantidad de fármaco en el organismo y el signo negativo en el segundo miembro de la ecuación indica que la cantidad decrece con el tiempo. La integración de la ecuación [2.15] entre los límites de tiempo cero y t conduce a:

$$Q = Q_0 e^{-kt} \quad [2.16]$$

donde Q_0 representa la cantidad inicial de fármaco en el organismo (dosis

administrada) y Q , la cantidad de fármaco a un tiempo t . Esta ecuación también puede expresarse en forma logarítmica como:

$$\log Q = \log Q_0 - \frac{Kt}{2,303} \quad [2.17]$$

Es difícil determinar las cantidades de fármaco, simbolizado por Q y Q_0 , si no se conoce exactamente el volumen de fluido de distribución del individuo. Por otra parte, lo que se mide en la sangre es la concentración de fármaco. Aquí es donde la noción de volumen aparente de distribución encuentra su utilidad práctica, ya que permite expresar concentraciones en cantidades y viceversa:

$$C = Q/Vd \quad [2.18]$$

$$Q = C Vd \quad [2.19]$$

Por lo tanto:

$$\log C = \log C_0 - \frac{Kt}{2,303} \quad [2.20]$$

De este modo, al elaborar un gráfico del logaritmo de la concentración plasmática en función del tiempo, se obtiene una recta cuya pendiente es $-K/2,303$, con una ordenada en el origen igual al logaritmo de la concentración a tiempo cero, como se indica en la figura 2.4.

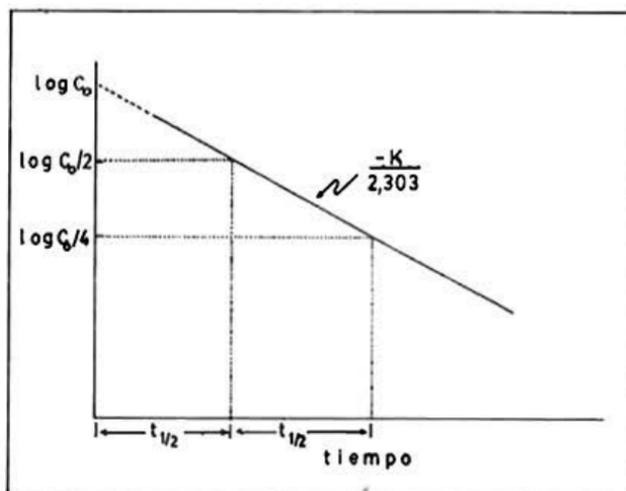


Figura 2.4. Cálculo de la constante de velocidad de eliminación en un gráfico semilogarítmico de concentración plasmática en función del tiempo.

En consecuencia, como se conoce la dosis inyectada, puede calcularse el volumen de distribución aparente del fármaco, de acuerdo a la ecuación [2.1].

Otra manera de calcular K consiste en emplear el concepto de tiempo medio de eliminación del fármaco, el cual puede ser obtenido en forma gráfica a partir de la figura 2.4.

En consecuencia:

$$K = \frac{0,693}{t_{1/2}} \quad [2.21]$$

Problema 2.2 Calcular la constante de velocidad de eliminación, el volumen de distribución aparente y la vida media de eliminación de un fármaco que, al ser inyectado en una dosis de 200 mg por vía intravenosa, se distribuye de acuerdo a un modelo monocompartimental. Los datos de concentración plasmática en función del tiempo son:

t (hr)	C (mg/ml)
0,25	19,3
0,5	18,6
0,75	17,9
1,0	17,2
1,5	16,0
2,0	14,8
3,0	12,7
4,0	10,9
6,0	8,1

Si se realiza un gráfico de C versus t, se verá que la eliminación del fármaco es exponencial. Luego, otro gráfico de log C versus t será lineal y la pendiente (m) de la recta es igual a $-K/2,303$. En este caso, la pendiente es igual a $-0,065$ por lo que $K = m \times 2,303 = -0,15 \text{ hr}^{-1}$.

Al prolongar la recta hacia la ordenada, el intercepto nos da el valor de $\log C_0 = 2,995$ y antilog n = 20 mg/ml.

$$\text{Como } Vd = \frac{\text{Dosis}}{C_0}$$

$$Vd = \frac{200 \text{ mg}}{20 \text{ mg/L}} = 10 \text{ Litros}$$

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{0,15} = 4,6 \text{ horas}$$

B. A partir de datos de excreción urinaria.

En los estudios farmacocinéticos, es corriente la determinación de parámetros de la cantidad acumulativa de fármacos que se excretan por la orina durante un tiempo adecuado para que todo el fármaco se elimine por esta vía. En la aplicación de este tipo de métodos deben satisfacerse varios requisitos:

a) el fármaco debe excretarse por el riñón por lo menos en un 10% en forma inalterada, (no metabolizada) con el fin de asegurar la precisión del método.

b) salvo excepciones, debe recolectarse la orina hasta que todo el fármaco no metabolizado o sus metabolitos sean excretados, sin perder ninguna fracción. Se considera apropiado, para fines prácticos, recolectar la orina por lo menos hasta 7 vidas medias de eliminación donde, teóricamente, se ha eliminado el 99,2 % de la dosis administrada.

c) se supone que la velocidad de excreción urinaria del fármaco corresponde a un proceso cinético de primer orden.

Si se considera el modelo representado por el esquema, que simboliza la eliminación de un fármaco que no ha experimentado biotransformación, la velocidad con que éste se elimina queda expresada por la ecuación diferencial:

$$\frac{dE}{dt} = KQ \quad [2.22]$$

donde dE/dt representa la velocidad de excreción instantánea del fármaco en estudio. Si el valor de Q , expresado por la ecuación [2.16], se substituye en la ecuación [2.22] se obtiene:

$$\frac{dE}{dt} = KQ_0 e^{-Kt} \quad [2.23]$$

La integración de la ecuación [2.23] conduce a:

$$E = Q_0 (1 - e^{-Kt}) \quad [2.24]$$

En esta ecuación, $1 - e^{-Kt}$ representa la fracción acumulativa de fármaco excretado por la orina. Por ejemplo, si se considera un período de eliminación igual al tiempo medio de eliminación ($t_{1/2}$), la fracción de fármaco eliminado sería de 0,5, es decir, se ha eliminado el 50%. En $2 t_{1/2}$, se elimina el 75%, y así sucesivamente, para luego de $7 t_{1/2}$ encontrar que la fracción eliminada es 0,992,

o sea, se ha eliminado el 99,2% del fármaco en forma inalterada.

En términos prácticos, como veremos más adelante, para un período superior a 7 vidas medias de eliminación se considera que el fármaco se ha eliminado totalmente, o que se ha llegado a la excreción a tiempo infinito.

La ecuación 2.24 reordenada queda como

$$1 - \frac{E}{Q_0} = e^{-Kt} \quad [2.25]$$

y expresada en forma logarítmica:

$$\log \left(1 - \frac{E}{Q_0} \right) = \frac{-Kt}{2,303} \quad [2.26]$$

E, representa la cantidad acumulativa del fármaco no metabolizado excretado por la orina hasta un tiempo t. La relación E/Q_0 es la fracción de la dosis excretada, por lo que $1 - E/Q_0$ es la fracción que queda por excretarse y que puede ser expresada como porcentaje no excretado al ser multiplicada por 100. De la ecuación (2.26) se deduce que el gráfico que representa el logaritmo de fracción de la dosis no excretada (o el log del porcentaje no excretado), en función del tiempo, es una recta cuya pendiente es igual a $-K/2,303$, como se indica en la figura 2.5.

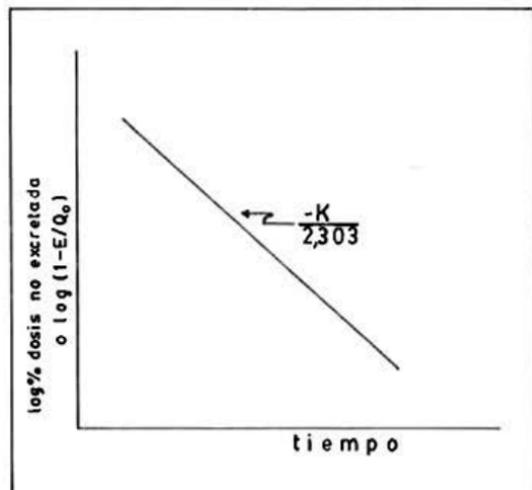
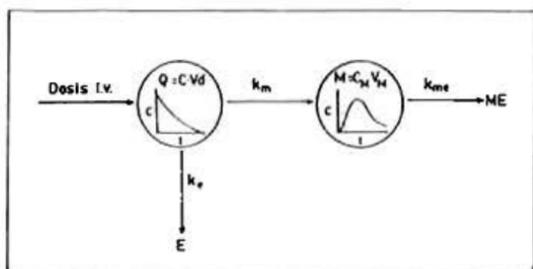


Fig. 2.5. Gráfico semi-logarítmico del porcentaje de la dosis de fármaco no excretado en función del tiempo, para calcular la constante de velocidad de eliminación total.

La mayoría de los fármacos se excretan parcial o totalmente metabolizados. En estos casos podemos considerar un esquema como el siguiente:



que indica que el fármaco, además de ser excretado por la orina en forma inalterada, experimenta también una transformación metabólica por un proceso cinético de primer orden, descrito por la constante de velocidad k_m . Los metabolitos en este sistema se eliminan también por vía urinaria.

En este esquema, ME es el metabolito excretado por la orina; M, el metabolito en el volumen de distribución y k_m es la constante de velocidad de excreción urinaria del metabolito. Luego, la constante de velocidad de eliminación total del proceso es:

$$K = k_e + k_m \quad [2.27]$$

donde k_e es la constante de velocidad de excreción urinaria del fármaco no metabolizado.

Si se considera primero la cantidad del fármaco que se excreta inalterado por la orina, E, la velocidad de cambio del mismo puede expresarse por la ecuación diferencial siguiente:

$$\frac{dE}{dt} = k_e Q \quad [2.28]$$

la que por integración conduce a:

$$E = \frac{k_e}{K} Q_0 (1 - e^{-Kt}) \quad [2.29]$$

Si se recolecta la orina durante un tiempo prolongado, e^{-Kt} adquiere un valor muy pequeño, de modo que para $t = \infty$ esta forma exponencial toma un valor nulo. Así, la ecuación [2.29] queda:

$$E_{\infty} = \frac{k_o}{K} Q_0 \quad [2.30]$$

en la cual E_{∞} es la cantidad de fármaco inalterado que se excreta por la orina a tiempo infinito. La ecuación [2.30] puede expresarse también como:

$$\frac{E_{\infty}}{Q_0} = \frac{k_o}{K} \quad [2.31]$$

donde k_o/K (ó E_{∞}/Q_0) corresponde a la fracción de la dosis excretada sin metabolizar por la orina.

Se puede concluir pues, que el proceso mediante el cual el fármaco desaparece del torrente sanguíneo está regido por dos constantes de velocidad y que la fracción que se elimina sin modificación es igual a la constante de velocidad de excreción de la porción no modificada dividida por la suma de las dos constantes de eliminación, k_o y k_m . Si estas dos últimas constantes fueran exactamente iguales, la cantidad eliminada sin metabolizar sería igual al 50% de la dosis.

En la ecuación [2.29], al substituir keQ_0/K por E_{∞} (ecuación [2.30]), se obtiene:

$$E = E_{\infty}(1 - e^{-Kt}) \quad [2.32]$$

y, por lo tanto:

$$1 - \frac{E}{E_{\infty}} = e^{-Kt} \quad [2.33]$$

que en forma logarítmica queda como:

$$\log \left(1 - \frac{E}{E_{\infty}} \right) = \frac{-Kt}{2,303} \quad [2.34]$$

o bien, luego del reordenamiento de la ecuación [2.33]:

$$\log (E_{\infty} - E) = \log \frac{k_o}{K} Q_0 - \frac{Kt}{2,303} \quad [2.35]$$

Por consiguiente, al representar gráficamente el logaritmo de la diferencia entre la cantidad de fármaco excretado a tiempo infinito y la cantidad excretada

a cada intervalo en función del tiempo de cada recolección, se obtiene una línea recta en la cual la pendiente es $-K/2,303$, de donde puede calcularse el valor de la constante de eliminación total, K . Como la ordenada en el origen o intercepto de este gráfico viene dada por $\log k_e Q_0/K$, de su valor, conociendo K y la dosis inyectada Q_0 , se puede calcular k_e , la constante de excreción del fármaco sin metabolizar. Finalmente, por la ecuación [2.27] podremos obtener el valor de k_m , la constante de velocidad de metabolización.

La necesidad de conocer exactamente el valor de E_∞ , o sea, la cantidad, total de fármaco eliminado por la orina, hace imprescindible que la recolección de ésta se realice hasta que la excreción sea completa. Por este motivo, el método no puede aplicarse si se pierde una muestra de orina o no se llega a la excreción total, ya que la cantidad recolectada no representa el verdadero valor de la cantidad excretada. Como lo habíamos señalado anteriormente, en términos prácticos se considera como excreción total, lo excretado después de transcurridas siete vidas medias de eliminación del producto.

Otro método aplicable al estudio de parámetros farmacocinéticos, aprovechando la excreción urinaria de fármacos, es el que recurre al cálculo de la velocidad de excreción (9). La ecuación [2.22] expresa la velocidad instantánea de excreción urinaria de un fármaco. Esta velocidad no puede ser medida, pero para intervalos cortos de tiempo, dE/dt puede estimarse como aproximadamente igual a $\Delta E/\Delta t$, donde ΔE es el cambio de E en un intervalo de tiempo Δt :

$$\frac{dE}{dt} \approx \frac{\Delta E}{\Delta t} = k_e Q_0 e^{-k_e t} \quad [2.36]$$

Ecuación que en forma logarítmica pasa a:

$$\log \frac{\Delta E}{\Delta t} = \log k_e Q_0 - \frac{Kt}{2,303} \quad [2.37]$$

$\Delta E/\Delta t$ representa la velocidad promedio de excreción, la cual no puede ser medida, pero se supone que alcanza su valor más aproximado en la mitad del intervalo de tiempo de recolección de las muestras de orina. Por este motivo, la forma correcta de obtener los parámetros farmacocinéticos por este método consiste en representar gráficamente el logaritmo de $\Delta E/\Delta t$ versus el tiempo intermedio de los intervalos de recolección de las muestras examinadas, (t_m), como se indica en la figura 2.6:

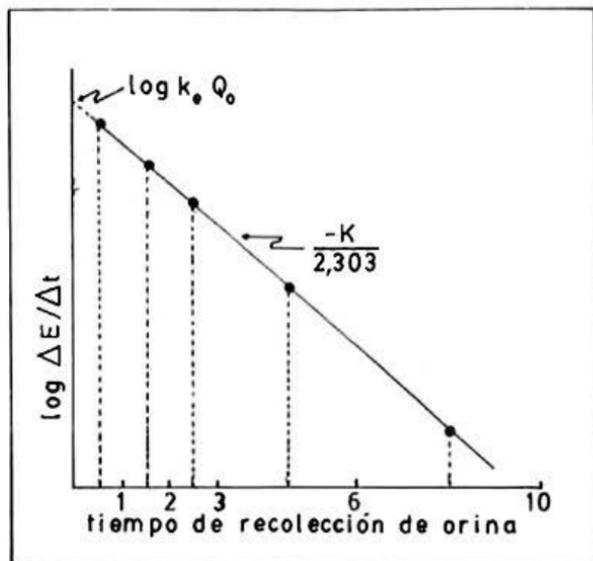


Fig 2.6 Gráfico semilogarítmico de la velocidad de excreción urinaria de un fármaco no metabolizado en función del tiempo intermedio de la recolección de muestras de orina.

Este método puede ocasionar errores en la determinación de las constantes si los períodos de recolección urinaria son muy prolongados, pero si éstos no son superiores a la vida media biológica del fármaco, el error no excede de un 2%. Evidentemente, los problemas surgen cuando las vidas medias biológicas son muy cortas, ya que a veces es imposible conseguir una recolección urinaria en forma tan seguida. Sin embargo, este método presenta la ventaja de que no es necesario llegar hasta la eliminación total del fármaco.

Tal como se aprecia en la figura 2.6, la pendiente de la recta obtenida es igual $-K/2,303$, lo que permite calcular la constante de disposición total de fármaco. Como la ordenada en el origen da el valor de $k_e Q_0$, se puede obtener fácilmente el valor de k_e y después el de k_m , aplicando la ecuación [2.27].

La velocidad de excreción urinaria también permite medir la depuración renal de un fármaco que se elimina sin experimentar metabolización, ya que:

$$Cl_r = \frac{\Delta E/\Delta t}{C_m} \quad [2.38]$$

En donde C_m es la concentración plasmática medida en la mitad del intervalo de recolección de muestras de orina. Luego, si se elabora un gráfico de la

velocidad de excreción urinaria en varios intervalos, en función de C_m , se tiene que la depuración renal corresponde a la pendiente de la línea recta obtenida, como se ilustra en la figura 2.7.

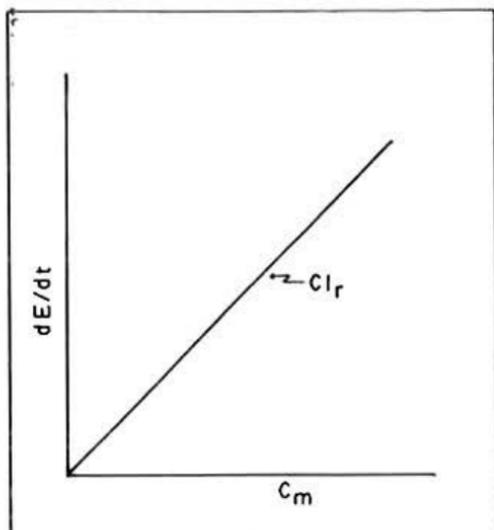


Fig 2.7. Relación entre la velocidad de excreción urinaria de un fármaco no metabolizado y la concentración plasmática medida en la mitad del intervalo de recolección de muestras de orina.

Como puede apreciarse, la velocidad de excreción urinaria es proporcional a la concentración plasmática medida en la mitad del intervalo de recolección de las muestras de orina, por lo que la depuración renal puede obtenerse dividiendo la velocidad de excreción urinaria en un determinado intervalo, por la concentración plasmática correspondiente al tiempo intermedio de dicho intervalo.

Metabolitos en el plasma y en la orina.

De acuerdo al esquema 2, el fármaco desaparece del volumen de distribución (sangre o plasma) debido a dos mecanismos: uno por excreción urinaria de una parte del fármaco en forma no metabolizada, que ya hemos considerado, y otro por transformación del fármaco en metabolito, M. Los niveles de metabolito en el cuerpo son función de las velocidades de formación y de eliminación de aquél y pueden ser utilizados para evaluar las características farmacocinéticas de un principio activo independientemente de si es activo o no.

La variación de metabolitos en el compartimento sanguíneo se expresa por la ecuación diferencial siguiente:

$$\frac{dM}{dt} = k_e Q - k_{me} M \quad [2.39]$$

que por integración nos conduce a:

$$M^i = \frac{k_e Q_0}{k_{me} - K} (e^{-Kt} - e^{-k_{me}t}) \quad [2.40]$$

donde M representa la cantidad de metabolito en el plasma a un tiempo t. Esta ecuación se puede expresar en términos de concentración, dividiendo ambos miembros por el volumen de distribución del metabolito en el compartimento, V_m :

$$\frac{M}{V_m} = C_M = \frac{k_e Q_0}{V_M (k_{me} - K)} (e^{-Kt} - e^{-k_{me}t}) \quad [2.41]$$

Esta ecuación biexponencial representa la evolución de la concentración plasmática del metabolito respecto al tiempo. Por lo general, k_{me} posee un valor más elevado que K, por lo cual llega un momento en que $e^{-k_{me}t}$ se anula. Luego:

$$C_M = \frac{k_m Q_0}{V_M (k_{me} - K)} e^{-Kt} \quad [2.42]$$

que expresada en forma logarítmica queda:

$$\log C_M = \log \frac{k_m Q_0}{V_M (k_{me} - K)} - \frac{Kt}{2,303} \quad [2.43]$$

Al comparar las ecuaciones [2.19] y [2.43] resalta el hecho de que la pendiente de la fase de eliminación del metabolito y la del fármaco inalterado son iguales ($-K/2,303$), es decir, ambos se eliminan a la misma velocidad, como se ilustra en la figura 2.8.

Si los metabolitos se eliminan por la orina, los datos de excreción urinaria pueden servir para determinar la cinética de eliminación del fármaco y del metabolito. Conforme al esquema 2, la velocidad de eliminación de los metabolitos por la orina, para intervalos cortos, está dada por la ecuación diferencial siguiente:

$$\frac{dME}{dt} = \frac{\Delta E}{\Delta t} = k_{me} M \quad [2.44]$$

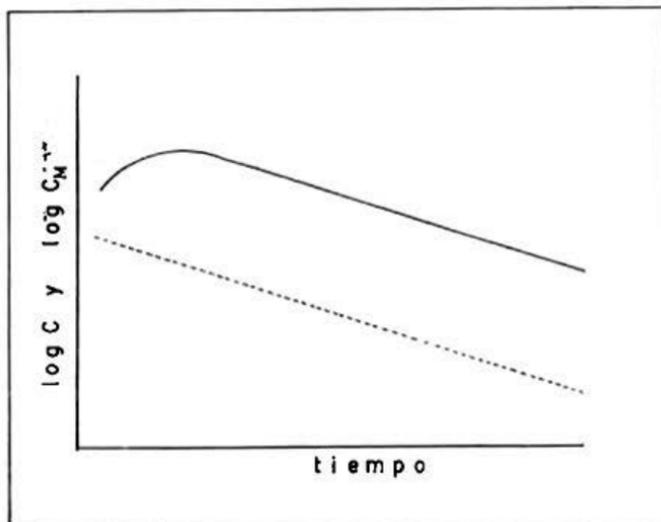


Fig. 2.8. Evolución de la concentración plasmática versus tiempo de un metabolito (—) y del fármaco precursor (- - -), luego de una inyección intravenosa.

Substituyendo M por el valor de la ecuación [2.40] se obtiene:

$$\frac{\Delta ME}{\Delta t} = \frac{k_{me} k_m Q_0}{K_{me} - K} (e^{-Kt} - e^{-k_{me}t}) \quad [2.45]$$

Suponiendo que $k_{me} > K$, en un tiempo finito se tiene:

$$\frac{\Delta ME}{\Delta t} = \frac{k_{me} k_m Q_0}{k_{me} - K} e^{-Kt} \quad [2.46]$$

o bien:

$$\log \frac{\Delta ME}{\Delta t} = \log \frac{k_{me} k_m Q_0}{k_{me} - K} - \frac{Kt}{2,303} \quad [2.47]$$

Por lo tanto, un gráfico que exprese el logaritmo de la velocidad de excreción urinaria del metabolito en función del tiempo intermedio de las recolecciones de las muestras urinarias, proporciona un método para calcular la constante de eliminación del fármaco.

Ahora, si en la ecuación [2.44] se reemplaza M por el valor de la ecuación [2.40] y se integra, vamos a obtener:

$$ME = k_{me} k_m Q_0 \left[\frac{1}{k_{me} K} + \frac{1}{k_{me}(k_{me}-K)} e^{-Kt} - \frac{1}{K(k_{me}-K)} e^{-k_{me}t} \right] \quad [2.48]$$

la que reordenada conduce a:

$$ME = \frac{k_{me} Q_0}{K} \left[1 + \frac{1}{k_{me}-K} (K e^{-k_{me}t} - k_{me} e^{-Kt}) \right] \quad [2.49]$$

la cual para tiempo infinito se reduce a la expresión:

$$ME_{\infty} = \frac{k_{me} Q_0}{K} \quad [2.50]$$

donde $(ME)_{\infty}$ representa la cantidad de metabolito que se excreta por la orina a tiempo infinito.

Introduciendo este valor en la ecuación [2.49] y reordenando se llega a:

$$(ME)_{\infty} - ME = \frac{ME}{k_{me} - K} (k_{me} e^{-Kt} - K e^{-k_{me}t}) \quad [2.51]$$

Luego, si se considera nuevamente que $k_{me} > K$, se obtiene una expresión de la cual, en la representación semilogarítmica de $(ME)_{\infty} - ME$ en función del tiempo, se puede determinar la constante de disposición total, K , de la recta de declinación exponencial.

En estos dos últimos casos se ha considerado $k_{me} > K$, lo cual casi siempre refleja la realidad, ya que los metabolitos son más polares que el fármaco precursor y, por lo tanto, más fácilmente excretados. Esto sucede especialmente en el caso de conjugaciones al estado de glucurónidos y sulfatos, así como con glicina, pero no cuando la biotransformación se realiza por oxidación o acetilación, donde $k_{me} < K$ (9).

En estos casos, en la fase de declinación exponencial de la curva se obtiene k_{me} en lugar de K , ya que el metabolito en el plasma se elimina más lentamente que el fármaco no metabolizado.

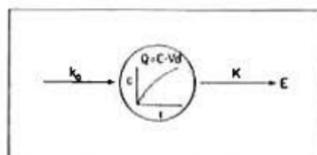
2.2.1.2. CALCULO DE PARAMETROS FARMACOCINETICOS AL ADMINISTRAR UNA INYECCION INTRAVENOSA CONTINUA (INFUSION)

A. A partir de datos de concentración sanguínea.

En aquellos casos en que la velocidad de entrada del fármaco al torrente sanguíneo se realiza de acuerdo con un proceso cinético de orden cero, como es el caso de una infusión intravenosa de administración continua, a velocidad constante, y cuando la velocidad de eliminación desde el sistema es de tipo exponencial, la cantidad de fármaco tiende a acumularse hasta alcanzar un estado de equilibrio estacionario. Este equilibrio significa que la cantidad de fármaco en el sistema ha aumentado hasta un valor máximo, que se mantiene constante, lográndose un nivel de equilibrio estacionario ("plateau"). En este estado estacionario, la velocidad de eliminación se iguala con la velocidad de entrada del fármaco al volumen de distribución.

El estado estacionario puede ser alterado si se modifica la velocidad de eliminación o ambos parámetros. Cualquiera de estos cambios da lugar a un nuevo estado estacionario.

Si se aplica este principio a una administración intravenosa a velocidad constante, se tendrá un modelo como el esquematizado a continuación:



La ecuación diferencial que describe el proceso de cambio de Q en función del tiempo es:

$$\frac{dQ}{dt} = k_0 - KQ \quad [2.52]$$

La forma integrada de esta ecuación es:

$$Q = \frac{k_0}{K} (1 - e^{-Kt}) \quad [2.53]$$

Como la velocidad de eliminación se expresa por la concentración del fármaco en el compartimento sanguíneo más que por la cantidad total del fármaco que contenga, la ecuación [2.53] se puede expresar en función de la concentración dividiendo ambos términos por el volumen de distribución:

$$\frac{Q}{V_d} = C = \frac{k_0}{V_d K} (1 - e^{-Kt}) \quad [2.54]$$

Esta ecuación demuestra que con una infusión a velocidad constante se debe alcanzar el "nivel estacionario" a t infinito, ya que el término $(1 - e^{-Kt})$, para este tiempo se reduce a la unidad. En consecuencia:

$$Q_{\infty} = \frac{k_0}{K} \quad [2.55]$$

$$C_{\infty} = \frac{k_0}{VdK} \quad [2.56]$$

donde Q_{∞} y C_{∞} representan la cantidad y la concentración del fármaco en el estado estacionario, respectivamente.

Si en la ecuación [2.54] se reemplaza el valor de C_{∞} de la ecuación [2.56] se obtiene:

$$C = C_{\infty} (1 - e^{-Kt}) \quad [2.57]$$

o bien:

$$\frac{C}{C_{\infty}} = 1 - e^{-Kt} \quad [2.58]$$

Ecuación en la cual C/C_{∞} es la fracción del estado estacionario que se alcanza a un tiempo t . De esta manera es posible calcular el tiempo en que se logra una fracción determinada del estado estacionario si se administra una infusión intravenosa. Si se representa la fracción del estado estacionario en función de las vidas medias de eliminación, se obtendrá un gráfico como el de la figura 2.9 de la página siguiente.

La ecuación [2.58] puede expresarse también como:

$$\log \left(1 - \frac{C}{C_{\infty}} \right) = \frac{-Kt}{2,303} \quad [2.59]$$

Por lo que en el caso de una infusión intravenosa, una vez alcanzado el estado de equilibrio estacionario, al representar gráficamente la fracción que falta para alcanzar este estado, expresado en forma logarítmica, en función del tiempo se puede obtener la constante de velocidad de eliminación a partir de la pendiente de la recta que se origina, como lo indica la figura 2.10.

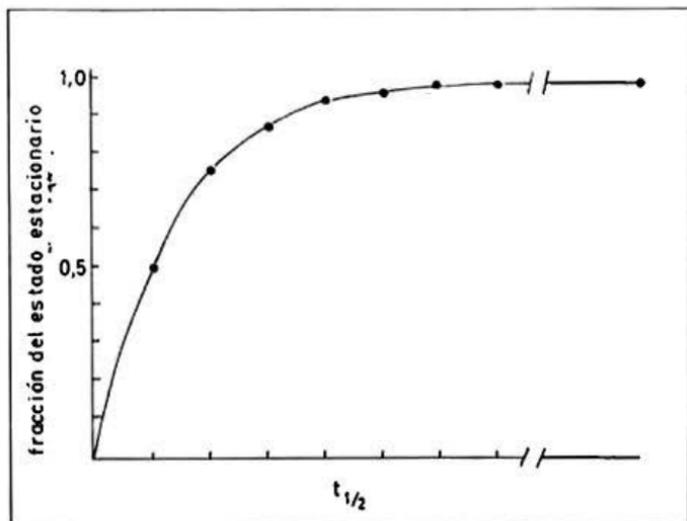


Fig. 2.9. Acumulación de fármaco en el organismo durante la administración continua, a velocidad constante.

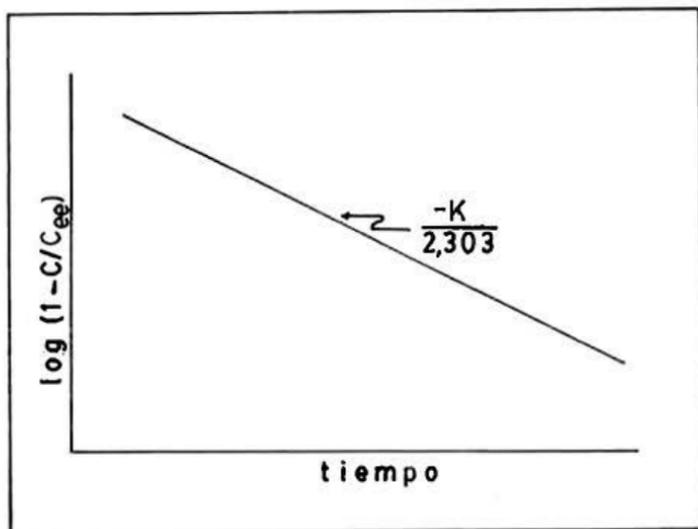


Fig. 2.10. Gráfico semilogarítmico de la fracción que falta para el estado estacionario en función del tiempo.

Todas estas ecuaciones tienen una aplicación práctica muy importante, ya que si se conoce el V_d y K o la vida media biológica de un fármaco, puede calcularse el valor del nivel estacionario que se alcanzará con una velocidad de infusión conocida. También puede calcularse la velocidad de infusión para mantener un nivel terapéutico del fármaco dentro de una fracción del estado estacionario.

Problema 2.3. Si mediante una infusión intravenosa se administra lidocaína a un paciente, hasta alcanzar un nivel terapéutico afectivo de 3 mg/L y se desea mantener constante este nivel durante un tiempo determinado, ¿cuál deberá ser la velocidad de administración (k_0), sabiendo que la vida media biológica de este fármaco es de 1,7 horas y que su volumen de distribución aparente en una persona de 70 kg. es de alrededor de 120 litros ?

Respuesta:

$$K = \frac{0,693}{t_{1/2}} = \frac{0,693}{1,7} = 0,408 \text{ hr}^{-1}$$

Luego:

$$k_0 = 3 \text{ mg/L} \times 0,408 \text{ hr}^{-1} \times 120 \text{ L} = 147 \text{ mg/hr}$$

De modo que en este paciente, si se administra una infusión a una velocidad de 147mg/hr ó 2,45mg/min, se habrá logrado el estado estacionario de 3mg/L al cabo de 7 vidas medias biológicas. Si se quisiera, por razones prácticas lograr este nivel inmediatamente, deberá inyectarse en un bolo intravenoso una dosis igual a $Q=C_{\infty} V_d = 360 \text{ mg.}$ y luego mantener el nivel logrado con una infusión a una velocidad de 2,45 mg/min.

La ecuación [2.54] es útil también para calcular el volumen de distribución aparente de fármacos administrados mediante infusión intravenosa, conociendo K , k_0 y la concentración plasmática que se va logrando a diversos tiempo de infusión, ya que el gráfico de C versus $(1 - e^{-Kt})$ es una recta cuya pendiente es k_0/V_dK , como se indica en la figura 2.11.

Al suspenderse la infusión, la concentración plasmática desciende exponencialmente, tal como sucede tras una inyección intravenosa instantánea. La ecuación que describe el proceso de eliminación es similar a lo expresado por la ecuación (2.19), sólo que la concentración a tiempo inicial C_0 , pasa a ser C_{∞} :

$$C = C_{\infty} e^{-Kt} \quad [2.60]$$

o bien:

$$\log C = \log \frac{k_0}{VdK} - \frac{Kt'}{2,303} \quad [2.61]$$

ecuaciones en las cuales t' es el tiempo que transcurre desde la suspensión de la infusión. Si esta se suspende antes de alcanzar el estado estacionario, la ecuación que describe la variación de C respecto al tiempo es:

$$C = \frac{k_0}{VdK} (1 - e^{-Kt}) e^{-Kt} \quad [2.62]$$

De manera que al interrumpir la infusión, dentro del estado estacionario o antes de alcanzar éste, la evolución de la velocidad de eliminación puede obtenerse de la recta de la eliminación de primer orden del gráfico del logaritmo de la concentración versus tiempo.

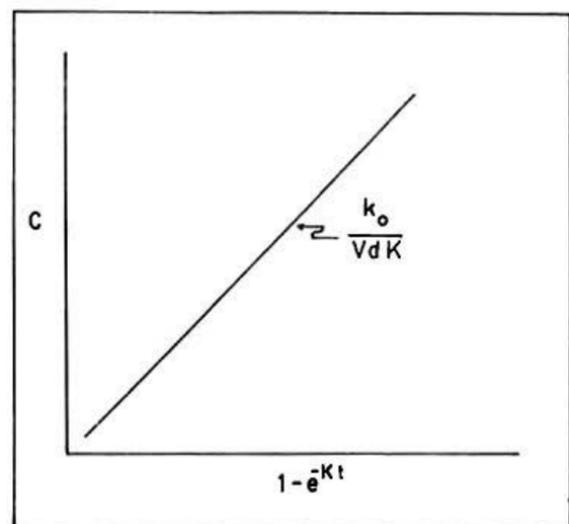


Fig. 2.11.

B. A partir de datos de excreción urinaria.

La cinética de eliminación también puede ser evaluada a partir de datos de excreción urinaria de fármaco administrado mediante una infusión intravenosa. La ecuación diferencial que expresa la aparición del fármaco no metabolizado en la orina es:

$$\frac{dE}{dt} = k_e Q \quad [2.63]$$

Como Q , en el caso de una infusión queda determinada por la ecuación [2.53], esta ecuación puede expresarse por:

$$\frac{dE}{dt} = \frac{k_e k_0}{K} (1 - e^{-Kt}) \quad [2.64]$$

La integración de esta ecuación conduce a:

$$E = \frac{k_e k_0 t}{K} - \frac{k_e k_0}{K^2} (1 - e^{-Kt}) \quad [2.65]$$

ecuación que describe la cantidad de fármaco no metabolizado que se elimina por la orina durante la fase de acumulación. Cuando se alcanza el estado de equilibrio estacionario, a $t = \infty$, la ecuación [2.65] se reduce a:

$$E = \frac{k_e k_0 t}{K} - \frac{k_e k_0}{K^2} \quad [2.66]$$

que puede expresarse también como:

$$E = \frac{k_e k_0 t}{K} - \frac{k_e k_0}{K} \cdot \frac{1}{K} \quad [2.67]$$

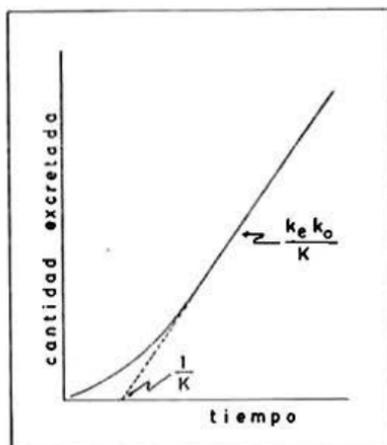


Fig. 2.12. Cantidad acumulativa de fármaco no metabolizado eliminado por la orina durante una infusión intravenosa.

Por lo tanto, si se representan gráficamente los valores de la cantidad acumulativa de un fármaco excretado por la orina en función del tiempo, se obtiene una curva que, en su parte inicial, es exponencial y luego lineal en el momento en que se alcanza el estado de equilibrio estacionario. La pendiente de la recta es $k_0 k_e / k_0$ y la intersección en el eje de las abscisas es $1/K$, como lo indica la figura 2.12. Con este método es fácil calcular k_0 y K , ya que k_0 es conocida.

Problema 2.4. Se inyecta un fármaco mediante una infusión intravenosa a una velocidad de 25 mg/min. (1,5 g/hr) hasta alcanzar el estado estacionario. Al medir la cantidad de fármaco no metabolizado en forma acumulativa durante 14 horas desde el inicio de la infusión, se obtienen los siguientes valores:

t(h)	E(mg)
0,5	0,25
1	0,30
2	0,50
4	1,30
6	2,20
8	3,60
10	5,40
12	7,30
14	9,10

Determinar la constante de velocidad de eliminación total de este fármaco, la constante de velocidad de excreción del fármaco no metabolizado y la constante de velocidad de metabolización.

Respuesta:

Al realizar un gráfico de E versus t, encontramos que éste es similar al mostrado en la fig. 2.12. Si se determina la pendiente de la parte lineal, por ejemplo desde las 8 a las 14 horas de excreción se obtienen los siguientes resultados:

a) pendiente (m) = 0,92

b) intercepto en la ordenada = -3,77

Luego, podemos calcular K, ya que

$$\frac{3,77}{0,92} = 4,01 = \frac{1}{K}$$

Entonces $K = 0,244 \text{ hr}^{-1}$

También podemos calcular este valor desde el gráfico en el intercepto con el eje de las abscisas.

$$\text{Como } m = \frac{k_e k_0}{K}; k_e = \frac{0,92K}{k_0} = \frac{0,92 \cdot 0,244}{1,5} = 0,15 \text{ hr}^{-1}$$

$$\text{y } k_m = K - k_e = 2,29 \text{ hr}^{-1}.$$

Un método alternativo para calcular parámetros farmacocinéticos en un proceso de orden cero con eliminación de primer orden ha sido descrito por Bialer (10).

En el caso de una infusión intravenosa en un modelo monocompartimental, la determinación de los parámetros farmacocinéticos está basada en el cálculo de K y en el conocimiento de k_0 . Durante la infusión por un tiempo t , la expresión general para la concentración plasmática es la dada por la ecuación [2.54] vista anteriormente. En el caso en que no se alcance el estado estacionario, la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) se alcanza simultáneamente con el cese de la infusión. En este caso, el $t_{m\acute{a}x}$ sería igual al tiempo que dura la infusión.

$$T = t_{m\acute{a}x} = \frac{D}{k_0} \quad [2.68]$$

y la $C_{m\acute{a}x}$:

$$C_{m\acute{a}x} = \frac{k_0}{VdK} (1 - e^{-Kt_{m\acute{a}x}}) \quad [2.69]$$

Cuando la infusión continúa más allá del tiempo requerido para lograr el estado estacionario, esa infusión dura más tiempo que el tiempo mínimo requerido para lograr la concentración máxima del estado estacionario. Luego, para $T > t_{m\acute{a}x}$ se tendría:

$$C_{m\acute{a}x} = \frac{k_0}{VdK} = C_{\infty} \quad [2.70]$$

En el caso de no haber alcanzado el estado estacionario, se puede definir n como la relación entre el $t_{m\acute{a}x}$ y el tiempo medio de eliminación:

$$n = \frac{t_{m\acute{a}x}}{t_{1/2}} = \frac{T}{t_{1/2}} \quad [2.71]$$

Como $t_{1/2}$ es igual a $\ln(2/K)$, de las ecuaciones [2.69], [2.70] y [2.71], puede producirse una relación $C_{ec}^{m\acute{a}x}$, como función de D, Vd, y n:

$$C_{ec}^{m\acute{a}x} = \frac{D}{n \cdot Vd \ln 2} (1 - e^{-n \ln 2}) = \frac{D}{n \cdot Vd \ln 2} (1 - 2^{-n}) \quad [2.72]$$

(Ya que $e^{\ln x} = x$)

El producto de $t_{m\acute{a}x} C_{ec}^{m\acute{a}x}$ es igual a P:

$$P = T \times C_{ec}^{m\acute{a}x} = t_{m\acute{a}x} C_{ec}^{m\acute{a}x} = \frac{n \ln 2}{K} \cdot \frac{D}{n \cdot Vd \ln 2} (1 - 2^{-n}) = \frac{D}{Cl} (1 - 2^{-n}) = ABC (1 - 2^{-n}) \quad [2.73]$$

En los casos en que se alcanza el estado estacionario, la ecuación para el producto P es más simple ya que P es igual a ABC, el área bajo la curva de concentración sanguínea en función del tiempo:

$$P = TC_{ec}^{m\acute{a}x} = \frac{D}{k_0} \cdot \frac{k_0}{VdK} = ABC \quad [2.74]$$

La ecuación para C_{ec} (ec. [2.71]) no es modelo dependiente y puede aplicarse también a un modelo multicompartmental. Independientemente del número de compartimentos existentes en el modelo, el ABC puede calcularse alternativamente por el producto de la duración de la infusión y la concentración al estado estacionario, siempre que éste se haya alcanzado.

Del gráfico de C vs t, se puede obtener $t_{m\acute{a}x}$ y $C_{m\acute{a}x}$ en forma visual y el ABC se calcula mediante la regla trapezoidal.

Por lo tanto, en un estado no estacionario es posible calcular n determinando la relación del producto de P/ABC. Conociendo n y la dosis administrada, uno puede calcular Vd (sin conocer K o k_0) usando la ecuación siguiente obtenida de la ecuación [2.72]:

$$Vd = \frac{D}{C_{m\acute{a}x} \cdot n \ln 2} (1 - 2^{-n}) \quad [2.75]$$

La misma relación observada entre P y el ABC (ec. [2.73]) existe también entre $C_{m\acute{a}x}$ y C_{ec} como lo demuestra la ecuación [2.76] obtenida de las ecuaciones [2.69], [2.70] y [2.72].

$$C_{m\acute{a}x} = C_{\infty} (1 - e^{-Kt_{m\acute{a}x}}) = C_{\infty} (1 - 2^{-n}) \quad [2.76]$$

La relación entre las igualdades dadas por las ecuaciones [2.73] y [2.76] puede ser resumida en una ecuación que permite obtener el ABC ya que:

$$t_{m\acute{a}x} = \frac{ABC}{C_{\infty}} \quad [2.77]$$

Este método puede aplicarse para obtener el ABC en el estado estacionario así como n , ya que este último parámetro es de gran utilidad para determinar el tiempo en que debe continuarse la infusión para alcanzar el estado estacionario. Esto puede hacerse para calcular C_{∞} hipotética para cualquier $t_{m\acute{a}x}$ y obtener la información de cuán lejos está el $C_{m\acute{a}x}$ de C_{∞} en el estado estacionario. Cuando $n=6$, hemos llegado ya al estado estacionario. Si $n < 6$, este estado estacionario aún no se ha logrado.

2.2.1.3 FARMACOCINETICA EN UN PROCESO DE ABSORCION DE PRIMER ORDEN

La velocidad de absorción así como su magnitud, por ejemplo el porcentaje de la dosis absorbida, son factores importantes a considerar en farmacocinética con el objeto de determinar la bioequivalencia de preparados farmacéuticos.

Excepción hecha de los casos antes descritos, en los cuales la administración del fármaco se realiza directamente en el torrente sanguíneo mediante una inyección intravenosa, en todas las otras formas de administración (oral, rectal, percutánea, intramuscular, etc.), donde existe una administración extravascular, el principio activo ingresa al torrente circulatorio a una velocidad y cantidad desconocidas. Esto significa que la dosis puede experimentar un cierto número de alteraciones antes de entrar a la circulación sistémica, lo que la mayoría de las veces causa una reducción de la cantidad disponible para ser absorbida. Otras veces, sólo afecta la velocidad con que se realiza el proceso de absorción, pero casi siempre se manifiestan ambas situaciones.

Existen varias causas por las cuales una dosis administrada por vía extravascular y, especialmente por la vía oral, no llega en su totalidad la circulación sistémica. En primer lugar debemos destacar lo expresado en el capítulo anterior, donde se analizaron los factores involucrados en la cinética de disolución. Si la disolución no es completa, evidentemente habrá una fracción del fármaco que se eliminará por las heces conjuntamente con los excipientes. Puede existir, por otro lado, una inactivación del principio activo por los fluidos gastrointestinales, una formación de complejos con componentes fisiológicos

del tracto gastrointestinal (mucina), con alimentos, otros fármacos administrados concomitantemente o bien, un efecto de eliminación persisténcia o efecto del primer paso.

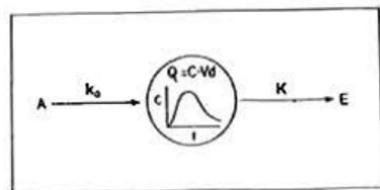
Luego, la absorción sistémica de fármacos desde el tracto gastrointestinal o de cualquier otro sitio de administración extravascular depende de la forma farmacéutica y de la anatomía y fisiología del sitio de absorción. Factores como el área superficial del intestino, la velocidad de vaciado estomacal, la motilidad gastrointestinal y el flujo sanguíneo en el sitio de absorción, pueden afectar la velocidad y magnitud del proceso. A pesar de todas estas variaciones, la velocidad de absorción puede ser descrita matemáticamente como un proceso de primer orden o de orden cero. Muchos modelos farmacocinéticos suponen una absorción de primer orden aún cuando una cinética de orden cero mejora significativamente el modelo, verificado experimentalmente.

Para medir la velocidad de absorción existen varios métodos y veremos algunos de ellos.

2.2.1.4. DETERMINACION DE LA CONSTANTE DE VELOCIDAD DE ABSORCION A PARTIR DE DATOS DE CONCENTRACION SANGUINEA.

A. Método de los Residuales.

Cuando se administra un fármaco por vía oral u otra vía que no sea la intravenosa, cabe suponer que se realiza una transferencia de un compartimento a otro por un proceso cinético de primer orden. La secuencia más simple de los procesos que ello entraña puede representarse por el esquema siguiente:



en el cual A representa el fármaco que está siendo absorbido desde el tracto gastrointestinal; Q el fármaco que aparece en la sangre; k_a la constante de velocidad de absorción de primer orden; E y K tienen el mismo significado mencionado en los modelos anteriores.

La velocidad con que desaparece el fármaco desde el tracto gastrointestinal puede ser descrita mediante una expresión de primer orden:

$$\frac{dA}{dt} = -k_a A \quad [2.78]$$

Esto significa que la dosis administrada disminuye con el tiempo, en tanto que en la sangre la concentración va aumentando hasta llegar a un máximo para luego comenzar a decrecer en forma exponencial cuando toda la dosis es absorbida. En este caso, el paso desde el tracto gastrointestinal a la sangre es irreversible, por lo que para $t = \infty$, el valor en el primero es nulo ya que la transferencia es virtualmente completa.

La ecuación [2.78] integrada toma la forma:

$$A_t = A_0 e^{-k_a t} \quad [2.79]$$

o bien, en su forma logarítmica:

$$\log A_t = \log A_0 - \frac{k_a t}{2.303} \quad [2.80]$$

en las cuales A_t es la cantidad de fármaco que queda en el tracto gastrointestinal a tiempo t y A_0 sería la cantidad inicialmente administrada, es decir, la dosis si ésta hubiera sido totalmente absorbida.

Estas ecuaciones expresan la disminución de A en función del tiempo y es muy difícil emplearlas para determinar la constante de velocidad de absorción k_a y la cantidad que va quedando, por la imposibilidad de medir ésta en las condiciones normales de trabajo. Sólo es factible de emplearse en casos de administración de compuestos con trazadores radiactivos o en trabajos con animales, por ejemplo ratas, donde puede exponerse el estómago o el intestino, introducir una solución e ir evaluando la cantidad remanente en función del tiempo.

La variación del fármaco en el compartimento sanguíneo es más compleja, pues representa el balance entre lo que ingresa y lo que se elimina. Es decir, por un lado va llegando fármaco al torrente circulatorio, pero por otro lado va siendo eliminado por diferentes mecanismos. Sin embargo, la sangre tiene la ventaja de constituir un compartimento al cual se puede tener acceso: se toman muestras sanguíneas y se evalúa la cantidad de fármaco en cualquier momento del experimento.

La variación de la cantidad de fármaco en la sangre está dada por la ecuación siguiente:

$$\frac{dQ}{dt} = k_a A - KQ \quad [2.81]$$

Estos dos procesos, el de absorción y el de eliminación del fármaco,

corresponden a procesos cinéticos de primer orden.

Al substituir en la ecuación [2.81] el valor de A dado en la ecuación [2.79], se obtiene:

$$\frac{dQ}{dt} = k_a A_0 e^{-k_a t} - KQ \quad [2.82]$$

La integración de esta ecuación conduce a:

$$Q = \frac{k_a A_0}{k_a - K} (e^{-Kt} - e^{-k_a t}) \quad [2.83]$$

Si se dividen ambos términos por el volumen de distribución aparente, se obtiene esta misma ecuación expresada en términos de concentración. Como A_0 corresponde a la dosis administrada, es preciso tomar en cuenta que no toda ella puede ser absorbida, como se ha explicado anteriormente. Por ello, es más apropiado emplear el término "fracción de la dosis absorbida", FD. En una administración oral, esta fracción adquiere valores inferiores a 1, por las razones antes anotadas.

Conforme a estas consideraciones, la ecuación [2.83] puede expresarse de la manera siguiente:

$$C = \frac{k_a FD}{Vd(k_a - K)} (e^{-Kt} - e^{-k_a t}) \quad [2.84]$$

La mayoría de las veces k_a posee un valor que es de mayor magnitud que K, por lo que a través del tiempo, $e^{-k_a t}$ adquiere un valor nulo y la ecuación [2.84] se reduce a:

$$C = \frac{k_a FD}{Vd(k_a - K)} e^{-Kt} \quad [2.85]$$

Ecuación que puede expresarse en forma logarítmica como:

$$\log C = \log \frac{k_a FD}{Vd(k_a - K)} - \frac{Kt}{2.303} \quad [2.86]$$

Esta última ecuación expresa la evolución de la concentración plasmática respecto al tiempo una vez que la absorción cesa y el único proceso de velocidad involucrado es el de eliminación, en tanto que la ecuación [2.84] representa todo

el proceso de absorción y de eliminación. Esto se encuentra representado en la figura 2.13.

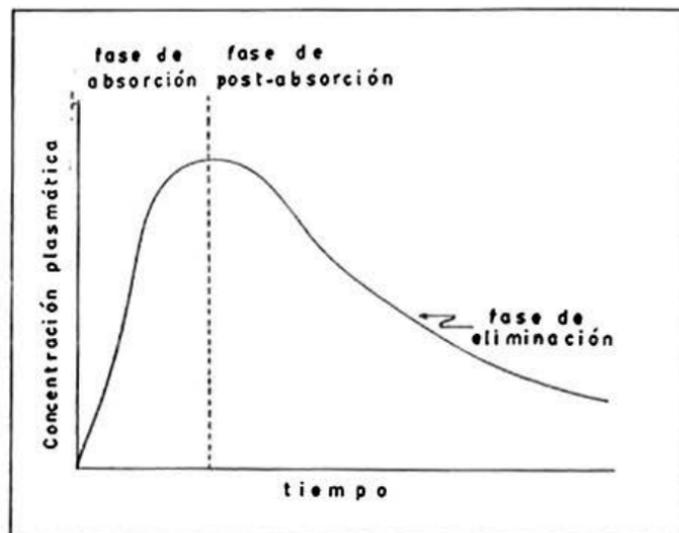


Fig. 2.13 Evolución de la concentración sanguínea de un fármaco que se introduce al organismo por vía extravascular por un proceso cinético de primer orden.

Si a la ecuación [2.75] se le resta la ecuación [2.84], se obtiene la concentración residual C_R :

$$C_R = \frac{k_a FD}{Vd(k_a - K)} e^{-k_a t} \quad [2.87]$$

o bien:

$$\log C_R = \frac{k_a FD}{Vd(k_a - K)} - \frac{k_a}{2,303} t \quad [2.88]$$

Esto significa que el gráfico semilogarítmico de C versus t origina una línea recta cuya pendiente es igual a $-k_a/2,303$, de donde es posible calcular la constante de velocidad de absorción del fármaco.

Determinar la concentración residual implica conocer la concentración teórica en la recta de extrapolación hacia el eje de las ordenadas de la fase de decrecimiento exponencial una vez que la absorción cesa, a los mismos tiempos experimentales a los cuales se obtienen las concentraciones sanguíneas y

calcular la diferencia entre las concentraciones extrapoladas y las experimentales. La diferencia C_R se lleva a un gráfico semilogarítmico, como se indica en la figura 2.14.

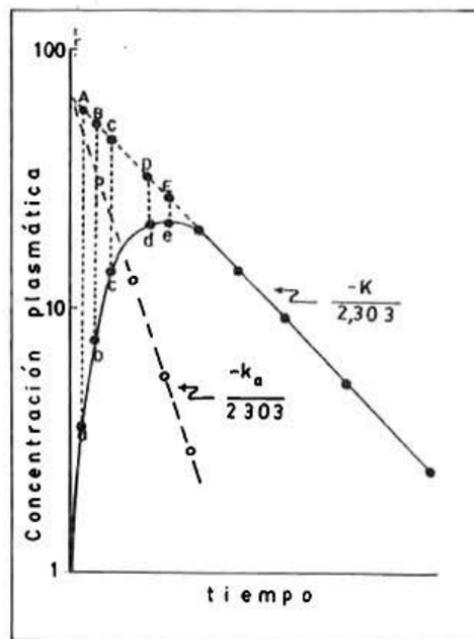


Figura 2.14 Método de los residuos para obtener la constante de velocidad de absorción de primer orden.

En este gráfico, A-a; B-b; C-c; D-d y E-e son las concentraciones residuales para los tiempos 1, 2, 3, 4 y 5, respectivamente.

Problema 2.5. Luego de la administración de un comprimido de 100 mg de un fármaco, se obtuvieron los siguientes niveles plasmáticos

t(hr)	C (mg/ml)
1	0,20
2	0,26
3	0,32
5	0,42
7	0,48

t(hr)	C (mg/ml)
9	0,54
13	0,53
15	0,49
18	0,40
22	0,30
25	0,21

Calcular la constante de velocidad de eliminación, la vida media de eliminación y la constante de velocidad de absorción.

Respuesta: La constante de disposición total (o de velocidad de eliminación) puede determinarse de la fase de eliminación exponencial, por ejemplo desde las 15 a las 25 horas.

Esto da un $K = 0,083 \text{ hr}^{-1}$

$$\text{luego, } t_{1/2} = \frac{0,693}{0,083} = 8,35 \text{ hr}$$

En el gráfico de $\log C$ versus t , encontramos que los valores extrapolados son:

t(hr)	C(mg/ml)	$C_{\text{extrp.}}$ (mg/ml)	C_R
1	0,2	1,61	1,41
2	0,20	1,48	1,22
3	0,32	1,36	1,04
5	0,42	1,16	0,74
7	0,48	0,97	0,49

Un gráfico de $\log C_R$ versus t da una pendiente

$$m = 0,0764$$

$$\text{luego } k_a = 0,0764 \times 2,303 = 0,176 \text{ hr}^{-1}$$

Las ecuaciones [2.76] y [2.78] poseen el mismo intercepto. Sin embargo, cuando se administran formas farmacéuticas sólidas, como comprimidos, grageas o cápsulas, estos valores no suelen coincidir debido a una cesión retardada del fármaco y, por lo tanto, de su absorción, ya que se necesita cierto tiempo para que la absorción comience. Este tiempo de latencia, t_0 , puede determinarse si se

conoce k_1 y K , a partir de la ecuación siguiente:

$$t_0 = \frac{2,303 \log A/B}{k_1 - K} \quad [2.89]$$

donde A es el intercepto de la ecuación [2.88] y B la de la ecuación [2.86].

En los casos donde se aprecia un tiempo de latencia, la ecuación que describe el proceso de absorción y eliminación de un fármaco administrado por vía oral o por cualquier otra vía que implique una absorción de primer orden es:

$$C = \frac{k_1 FD}{Vd(k_1 - K)} \left[e^{-K(t - t_0)} - e^{-k_1(t - t_0)} \right] \quad [2.90]$$

para $t > t_0$

Si se conociera la fracción de la dosis absorbida se podría calcular el volumen de distribución del fármaco a partir del valor del intercepto (n), de la ecuación [2.86], ya que:

$$Vd = \frac{k_1 FD}{n(k_1 - K)} \quad [2.91]$$

De la integración de la ecuación [2.74] de $t=0$ a $t=\infty$, se obtiene:

$$\int_0^{\infty} C dt = \frac{FD}{Vd K} \quad [2.92]$$

en la cual $\int_0^{\infty} C dt$ es el área bajo la curva de concentración sanguínea o plasmática de $t=0$ a $t=\infty$.

Por lo tanto, el Vd es igual a:

$$Vd = \frac{FD}{K \int_0^{\infty} C dt} \quad [2.93]$$

Desafortunadamente, suele ser difícil determinar la fracción absorbida a menos que se comparen las áreas bajo la curva, luego de administrar una inyección intravenosa del fármaco. Por este motivo, en el mejor de los casos sólo se consiguen aproximaciones del volumen de distribución cuando se administra un fármaco por vía oral y se supone una absorción completa o casi completa como sucede en el caso de administrar una solución del fármaco.

Como lo habíamos expresado anteriormente k_1 , la mayoría de las veces es de

mayor magnitud que K . En algunas oportunidades esto no se cumple y K es mayor que k_a , lo cual da origen a un modelo llamado "flip-flop". Cuando esto ocurre, en un gráfico de concentración versus tiempo, la fase terminal representa la velocidad de absorción, en tanto que a través del método de los residuales se obtiene la constante de velocidad de disposición total del proceso. Esto lo vemos ejemplificado en la figura 2.15.

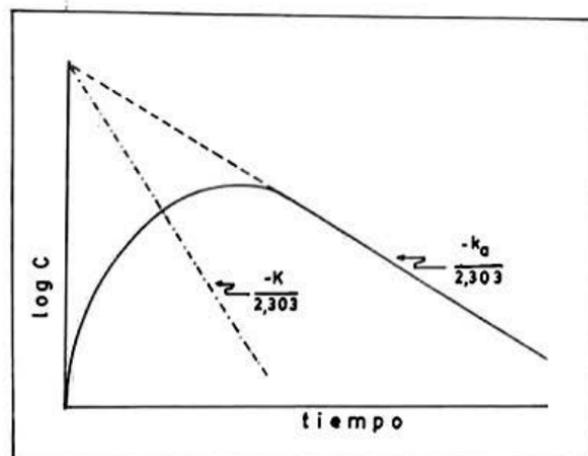


Fig. 2.15. Modelo "flip-flop".

Este tipo de modelo puede ser identificado al administrar una dosis intravenosa y una oral. La constante de la fase terminal para la administración intravenosa no coincide con la obtenida de la fase terminal de la administración oral, pero sí es coincidente con la constante obtenida de acuerdo a los residuales.

B. Método de Wagner y Nelson.

Uno de los métodos que indiscutiblemente ha alcanzado mayor difusión, por su fácil aplicación, es el método desarrollado por Wagner y Nelson (11, 12), para calcular la constante de velocidad de absorción y la cantidad de fármaco absorbida después de una administración oral.

El fundamento del método se basa en un balance de material y no supone ningún modelo especial ni orden cinético del proceso de absorción.

Si se considera que la cantidad total absorbida de un fármaco a tiempo t es igual a lo que se tiene en el cuerpo más la que se ha eliminado por metabolismo, excreción urinaria u otros mecanismos, se tiene que:

$$A = Q + E$$

Luego, la variación de A se encuentra definida por:

$$\frac{dA}{dt} = \frac{dQ}{dt} + \frac{dE}{dt} \quad [2.94]$$

Como $Q=CxVd$ y $dE/dt=VdKxC$, la substitución en la ecuación [2.84] conduce a:

$$\frac{dA}{dt} = Vd \frac{dC}{dt} + VdK C \quad [2.95]$$

la cual por integración nos da la cantidad de fármaco absorbida hasta tiempo t.

$$A_t = Vd C_t + VdK \int_0^t C dt \quad [2.96]$$

Dividiendo ambos términos de la ecuación [2.96] por Vd, se obtiene:

$$\frac{A_t}{Vd} = C_t + K \int_0^t C_t dt \quad [2.97]$$

Esta es la expresión denominada "Ecuación de Wagner y Nelson", en la que A_t/Vd es la cantidad absorbida hasta tiempo t y $\int_0^t C_t dt$ es el área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo desde $t=0$ a $t=t$. Cuando la absorción termina, A_t/Vd adquiere un valor constante puesto que ya no queda más fármaco para ser absorbido y, por lo tanto, el valor máximo de la función es:

$$\frac{A_{\infty}}{Vd} = K \int_0^{\infty} C_t dt \quad [2.98]$$

Si se representan los valores de A_t/Vd en función de t, se obtiene una curva que adopta una forma asintótica en el momento en que termina el proceso de absorción, como lo indica la figura 2.16, ya que $A_t/Vd = 1 - e^{-k_1 t}$ como se verá en la ecuación [2.104], si la absorción corresponde a un proceso cinético de primer orden.

De aquí que la fracción absorbida en función del tiempo es:

$$\frac{A_t/Vd}{A_{\infty}/Vd} = \frac{A_t}{A_{\infty}} = \frac{C_t + K \int_0^t C_t dt}{K \int_0^{\infty} C_t dt} \quad [2.99]$$

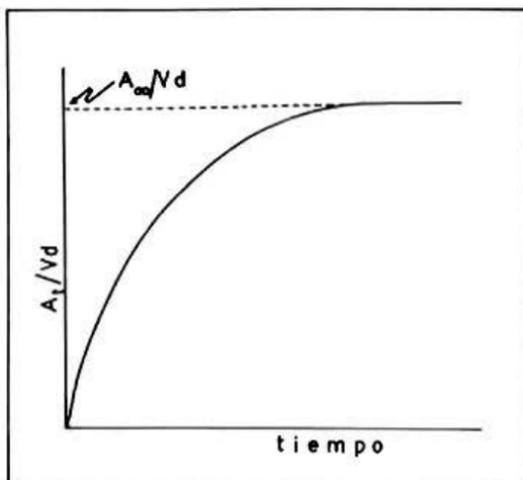


Figura 2.16. Representación gráfica de la cantidad absorbida en función del tiempo.

La ecuación [2.79] vista anteriormente expresa la desaparición del fármaco desde el tracto gastrointestinal. En ella, A_0 representa la cantidad inicial de fármaco en el tracto gastrointestinal o en cualquier punto de absorción (no oral), que puede ser absorbida o que está disponible para la absorción y que corresponde a la cantidad absorbida a un tiempo infinito, esto es:

$$A_0 = \frac{A_{\infty}}{V_d} \quad [2.100]$$

Por lo que, de acuerdo a la ecuación [2.79], la cantidad que queda por absorberse será:

$$A_1 = \frac{A_{\infty} e^{-k_a t}}{V_d} \quad [2.101]$$

Por otra parte, la cantidad de fármaco que queda en el tracto gastrointestinal a cualquier tiempo es:

$$A_1 = \frac{A_{\infty}}{V_d} - \frac{A_1}{V_d} \quad [2.102]$$

Por lo que, efectuando los reemplazos respectivos en la ecuación [2.101] se

obtiene:

$$\frac{A_{\infty}}{Vd} - \frac{A_t}{Vd} = \frac{A_{\infty}}{Vd} e^{-k_a t} \quad [2.103]$$

o bien:

$$1 - \frac{A_t}{A_{\infty}} = e^{-k_a t} \quad [2.104]$$

que expresada en forma logarítmica da:

$$\log \left(1 - \frac{A_t}{A_{\infty}} \right) = \frac{-k_a t}{2,303} \quad [2.105]$$

donde $1 - A_t/Vd$ es la fracción que queda por absorberse.

Luego, al representar el logaritmo de la cantidad de fármaco que queda por absorberse, o del porcentaje no absorbido, en función del tiempo, se obtiene una línea recta con pendiente igual a $-k_a/2,303$, de donde es posible calcular la constante de velocidad de absorción de primer orden.

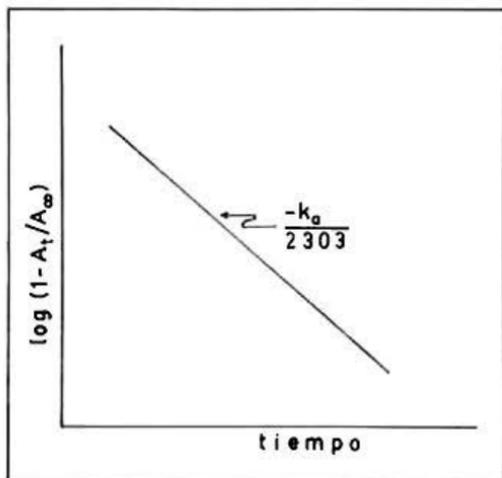


Figura 2.17. Gráfico semilogarítmico de la fracción que queda por absorberse en función del tiempo

En algunas oportunidades, los gráficos del logaritmo del porcentaje no absorbido no resultan ser lineales y sí lo son al ser representados en forma de gráficos rectilíneos o de coordenadas cartesianas. En estos casos, probablemente, nos encontramos frente a un proceso de absorción de orden cero con eliminación de primer orden, lo que es frecuente en aquellos productos de acción prolongada donde el fármaco se va cediendo a una velocidad constante.

Cálculo del área bajo la curva (ABC).

La ecuación de Wagner y Nelson está basada en el cálculo de las áreas bajo las curvas de absorción, es decir, aquella área delimitada por el gráfico obtenido al representar la concentración plasmática en función del tiempo.

En los estudios de biodisponibilidad, donde su aplicación encuentra su mejor expresión, es de gran importancia la determinación exacta de estas áreas ya que, en virtud de la ley de Dost (13), "la relación del área bajo la curva de concentración sanguínea en función del tiempo, luego de una administración oral, y la que se obtiene después de una inyección intravenosa de la misma dosis del fármaco es una medida de la absorción del fármaco administrado".

Para la determinación del área bajo la curva se pueden emplear varios métodos:

i) Los niveles sanguíneos o plasmáticos se representan en función del tiempo en papel milimétrico. Las curvas se recortan y se pasan en una balanza analítica.

ii) Se puede determinar mediante un planímetro en las curvas dibujadas en un papel milimétrico.

iii) Se puede emplear un método de cálculo mediante la regla trapezoidal: la curva se divide en secciones que se aproximan a trapecios en su forma (figura 2.18) y se calcula el área de cada una de ellas. Se pueden emplear dos métodos: el método trapezoidal lineal y el método trapezoidal logarítmico.

a) Método trapezoidal lineal.

Para el área trapezoidal lineal se emplea la ecuación siguiente:

$$\text{Área del trapecio} = \frac{y_1 + y_2}{2} (x_2 - x_1)$$

El área bajo la curva hasta tiempo t_n sería:

$$(\text{ABC})_0^{t_n} = \frac{C_0 + C_1}{2} (t_1 - t_0) + \frac{C_1 + C_2}{2} (t_2 - t_1) + \dots + \frac{C_{n-1} + C_n}{2} (t_n - t_{n-1})$$

El área bajo la curva se expresa mediante la concentración indicada en la ordenada multiplicada por el tiempo. En la figura 2.18 se ha expresado la

concentración plasmática en mg/L y el tiempo en horas, por lo que la dimensión del área bajo la curva será de mg/L x hr.

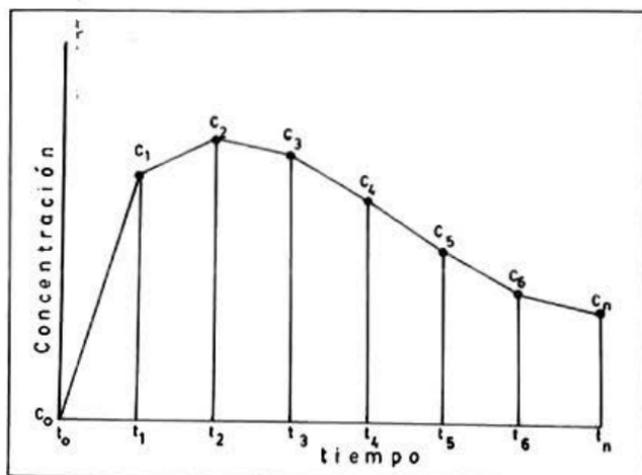


Fig. 2.18. Cálculo del ABC mediante el método trapezoidal lineal.

Para una correcta interpretación de la cantidad absorbida, el ABC debe calcularse hasta un tiempo infinito, ya que la fase de eliminación puede representar un valor importante del área total, especialmente en aquellos fármacos que poseen vidas medias de eliminación muy largas. Por lo general, los experimentos se detienen a tiempos anteriores a la desaparición total del fármaco en la sangre, debido a lo cual es preciso calcular el área desde el tiempo final del experimento hasta $t = \infty$.

Para realizar el cálculo hay que conocer el valor de la constante de velocidad de eliminación del fármaco. En el caso de una inyección intravenosa, el área bajo la curva se obtiene de la integración de la ecuación que describe la evolución de concentración plasmática en función del tiempo.

$$C = C_0 e^{-Kt} \quad [2.20]$$

la cual integrada toma la forma:

$$\int_0^{\infty} C dt = \frac{C_0}{K} \quad [2.106]$$

Esto significa que el área total bajo la curva, en una administración intravenosa rápida, se determina dividiendo la concentración inicial por la constante de velocidad de eliminación. Del mismo modo, al dividir cualquier valor de concentración plasmática en la fase de eliminación, tras una administración oral, se obtiene el área bajo la curva desde ese punto hasta infinito. Por lo general se utiliza el último punto experimental de la curva, C_n , de modo que el área t_0 a t_n es:

$$(ABC)_{t_0}^{t_n} = \frac{C_n}{K} \quad [2.107]$$

b) *Método trapezoidal logarítmico.*

En el área de los trapecios, vista anteriormente, se supone que tanto la fase de absorción como la de eliminación son procesos lineales entre dos puntos de concentración sanguínea. Sin embargo la absorción así como la eliminación son, por lo general, procesos exponenciales por lo que al aplicar el método trapezoidal lineal se comete un error de sobrestimación del área en la fase de eliminación y de subestimación en la fase de absorción. La medida exacta del área bajo la curva se realiza mediante la aplicación del método trapezoidal logarítmico, empleando la relación siguiente:

$$(ABC)_{t_1}^{t_2} = \frac{(C_1 - C_2)(t_2 - t_1)}{\ln(C_1/C_2)}$$

El porcentaje de error al emplear el método lineal es igual a:

$$\text{Error (\%)} = \frac{(ABC)_{lin.} - (ABC)_{log}}{(ABC)_{log}} \times 100 \quad [2.108]$$

La magnitud del error cometido al aplicar este método lineal, depende de dos factores: del intervalo de toma de las muestras sanguíneas y de la vida media de eliminación del fármaco. Mientras mayor es el intervalo de obtención de las muestras de sangre, mayor será también el error cometido en el cálculo. Si la vida media de eliminación es larga, el error es bajo, pero si ésta es corta, el error aumenta, como ha sido demostrado por Chiou (14) quien ha expresado la relación entre las diferencias de los tiempos de obtención de las muestras sanguíneas ($t_2 - t_1$) y el $t_{1/2}$ como n . Luego, al calcular el porcentaje de error en función de n , se obtienen los valores señalados en la tabla siguiente:

Tabla 2.1. Porcentaje de error cometido en el método trapezoidal lineal, de acuerdo al intervalo de la toma de muestra sanguínea y de la vida media de eliminación.

n	% de error
0,10	+ 0,0371
0,25	+ 0,251
0,50	+ 0,998
0,75	+ 2,240
1,00	+ 3,950
1,50	+ 8,840
2,00	+ 15,500
3,00	+ 33,700
4,00	+ 57,100
5,00	+ 84,400

$$n = \frac{(t_2 - t_1)}{t_{1/2}}$$

Aún cuando el cálculo del área bajo la curva por el método trapezoidal logarítmico nos proporciona un valor correcto de área, éste es inaplicable en dos situaciones. Una de ellas ocurre con el tiempo inicial y la concentración inicial donde los valores son cero. La otra limitación se presenta cuando existen dos concentraciones plasmática iguales en la fase de eliminación, o cuando una concentración a tiempo posterior es más alta que la anterior, lo que sucede cuando existe un reciclaje hepático del fármaco. En la primera situación descrita, que corresponde a la fase de absorción, donde los tiempos de extracción de muestras sanguíneas son cortos, el error cometido al aplicar el método lineal es despreciable. Por lo tanto, lo aconsejable es que se emplee el método lineal hasta la concentración máxima y desde allí aplicar el método logarítmico.

A modo de ejemplo mostramos en la figura 2.19, en la página siguiente, un perfil de concentración plasmática en función del tiempo de una dosis de 600 mg de amiodarona a un individuo, durante un estudio de biodisponibilidad de comprimidos de este fármaco.

El área bajo la curva obtenida por los métodos trapezoidal lineal y logarítmico se muestra en la tabla 2.2., donde se pueden observar las variaciones que se producen al aplicar uno u otro método.

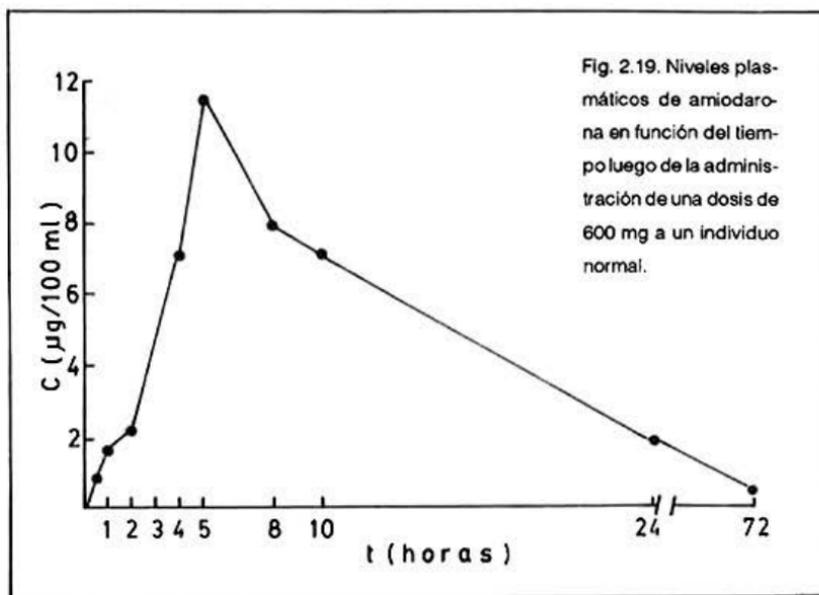


Tabla 2.2. Area bajo la curva calculada por el método trapezoidal lineal y el método trapezoidal logarítmico, luego de la administración de 600 mg de amiodarona a un individuo sano.

ABC (µg/100 ml x hr)	lineal	logarítmico	%error
0-t	2.100,55	1.782,72	+ 17,83
t-∞	7,63	7,63	0
total	2.108,18	1.790,35	+ 17,75
10-24 hr	721,70	659,21	+ 9,48
24-72 hr	643,20	325,37	+ 97,68

Aplicación del método de Wagner y Nelson.

La ecuación de Wagner y Nelson puede aplicarse a los datos de concentraciones sanguíneas de un fármaco luego de una administración extravascular. En el ejemplo presentado a continuación se han tomado los valores de concentración plasmática de salicilatos después de la administración rectal de ácido acetilsalicílico a conejos (15). Los datos tabulados conforme a la ecuación de Wagner y Nelson se consignan en la tabla siguiente:

Tabla 2.3 Ejemplo de cálculos en el método de Wagner y Nelson para datos de concentración sanguínea (b) en función del tiempo (a).

(a)	(b)	(c)	(d)	(e)
Tiempo (hr)	C ($\mu\text{g/ml}$)	$\{ABC\}_{0,t}$ ($\mu\text{g/ml} \times \text{hr}$)	$K(ABC)_{0,t}$	A_t/V_d ($\mu\text{g/ml}$)
0.25	4,497	0,562	0,053	4,550
0.50	8,267	2,158	0,202	8,469
1.0	9,705	6,651	0,623	10,328
2.0	10,568	16,788	1,157	12,139
3.0	9,693	26,919	2,520	12,213
4.0	8,778	36,155	3,384	12,162
5.0	7,991	44,539	4,169	12,160
7.0	6,635	59,165	5,538	12,173

En la tabla, la columna (b) representa la concentración plasmática medida a los tiempos indicados en (a); la columna (c) agrupa las áreas bajo la curva en forma acumulativa, calculada por el método de los trapecios lineales y la columna (e) contiene la cantidad absorbida (b+d).

De acuerdo con estos valores, se puede concluir que dos horas después de administrado el fármaco, éste se absorbió completamente o, por lo menos, que ya no se absorbe más. El promedio de las últimas 5 horas para A_{∞}/V_d es de 12,169. Sin embargo, la manera más correcta de obtener el valor de la cantidad total absorbida es recurrir al método de los mínimos cuadrados de los valores asintóticos, con lo cual se consigue un valor de 12,164. Si se representan los valores logarítmicos de $1-A_t/A_{\infty}$ en función del tiempo, resulta una recta con pendiente negativa, de donde se puede obtener el valor de la constante de velocidad de absorción del fármaco en estudio.

El área bajo la curva desde tiempo inicial hasta 7hr está dada por la columna (c): 59,165 $\mu\text{g/ml} \times \text{hr}$. El área desde 7hr hasta tiempo infinito se obtiene dividiendo 6,635 $\mu\text{g/ml}$, la concentración plasmática a las 7hr, por la constante de velocidad de eliminación, calculada de la recta exponencial obtenida a partir de las 3 horas, en un gráfico de $\log C$ en función del tiempo. Este valor resulta ser de 0,0936 hr^{-1} :

$$(ABC)_{7,\infty}^r = \frac{6,635}{0,0936} = 70,886 \mu\text{g/ml} \times \text{hr}$$

De modo que el área total bajo la curva es de 130,051 $\mu\text{g/ml} \times \text{hr}$.

Wagner (16), ha derivado una expresión para calcular los parámetros de absorción en procesos de dosis múltiples:

$$\frac{A_t}{V_d} = C_n + \int_0^t C_n dt - C_n^0 \quad [2.109]$$

donde C_n^0 es la concentración sanguínea a tiempo cero del intervalo.

Esta ecuación es similar a la ecuación de Wagner y Nelson para una dosis, excepto que C_n reemplaza a C y hay un término adicional, C_n^0 en el lado derecho de la ecuación. Esto indica que para dosis múltiples, sólo debe sustraerse a cada valor de C_n el valor de C_n^0 .

Tal como lo hace notar Wagner, se obtienen valores incorrectos de A_t/V_d si C_n^0 se sustrae de cada C_n primero, seguido del cálculo usual. La cantidad total de fármaco absorbida por mililitro de volumen de distribución desde la dosis de interés a τ (tau), A_τ/V_d está dada por:

$$\frac{A_\tau}{V_d} = K \int_0^\tau C_n dt \quad [2.110]$$

donde τ es el intervalo al cual se repiten las dosis. Esta ecuación da el valor asintótico correcto de A_t/V_d cuando la dosis de interés para el cálculo se administra en el estado de equilibrio estacionario y cuando la dosis de interés es completa entre tiempo cero y τ . Si una o ambas condiciones no se cumplen y la absorción no es de orden cero, existe dificultad en obtener el valor asintótico preciso de la función.

La fracción absorbida a tiempo t es:

$$F = \frac{A_t/V_d}{A_\tau/V_d} = \frac{A_t}{A_\tau} \quad [2.111]$$

Para aplicar adecuadamente estas 3 últimas ecuaciones, el protocolo de los estudios farmacocinéticos deberá ser modificado. La mayoría de las modificaciones incluyen:

- La dosis de interés debe ser la última de una serie de dosis y deberá haberse alcanzado el estado estacionario.
- Deben existir muchas extracciones de muestras sanguíneas durante la fase de absorción.
- Las concentraciones sanguíneas deben continuarse más allá del término del intervalo de dosificación (τ) para que K no esté influenciado por una

absorción continua.

d) Al evaluar las áreas bajo la curva, lo mejor es usar la regla trapezoidal lineal en la fase de absorción y la regla trapezoidal logarítmica en la fase de postabsorción.

La cinética de absorción se puede determinar con gran precisión obteniendo la fracción absorbida (ecuación [2.101]) más que los valores de A_t/V_d (ecuación [2.99]). Si la absorción es de orden cero, la pendiente de la recta, cuando la fracción absorbida se lleva a un gráfico en función del tiempo, será la constante de velocidad de absorción de orden cero, independientemente del modelo compartimental (mono o bicompartimental). Cuando la absorción es de primer orden y el modelo es de un compartimento sigue la relación de los valores de la fracción absorbida ($1/1-e^{-k_a t}$).

Caso en que $k_a = K$.

Zhi (17) ha efectuado un interesante alcance para aquella situación en que k_a es igual a K . Este caso se puede producir en preparados de acción sostenida cuya optimización se realiza, justamente, para cumplir con esta igualdad de modo de mantener constante el nivel del fármaco en el organismo.

Si nos basamos en el clásico modelo monocompartimental con absorción de primer orden descrito anteriormente por la ecuación [2.84], cuando la velocidad de absorción se aproxima al valor de la velocidad de eliminación, esta ecuación se reduce a:

$$C = \frac{FDk'}{Vd} t e^{-k't} \quad [2.112]$$

donde k' representa una constante que reemplaza a k_a y K : $k' = k_a = K$.

Anteriormente, Bialer (18) había propuesto la siguiente relación:

$$t_{\max} C_{\max} = \frac{ABC}{e} \quad [2.113]$$

ecuación donde:

C_{\max} = concentración máxima alcanzada,

t_{\max} = tiempo al cual se alcanza la concentración máxima,

ABC = área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo (hasta tiempo infinito),

e = base de los logaritmos naturales.

En un caso como este, el ABC tiene la siguiente expresión, derivada de la ecuación [2.84]:

$$ABC = (ABC)_0^t = \frac{C_n}{k'} + \frac{C_n}{t_n (k')^2} \quad [2.114]$$

Es interesante hacer notar que en el modelo con velocidades de absorción y eliminación iguales, la única adición en la ecuación es el tercer término para la extrapolación hasta infinito.

Los valores de $t_{máx}$ y $C_{máx}$ en esta ecuación están dados por:

$$t_{máx} = \frac{1}{k'} \quad [2.115]$$

$$C_{máx} = \frac{FD e^{-1}}{Vd} \quad [2.116]$$

Al arreglar la ecuación [2.116] y tomando logaritmos, se obtiene una ecuación lineal semilogarítmica (19):

$$\ln \frac{C}{t} = \ln \frac{FD k'}{Vd} - k't \quad [2.117]$$

La linealidad de un gráfico de $\ln(C/t)$ versus t indica que existe una igualdad entre k_a y K . Si no existe linealidad, podemos afirmar que $k_a \neq K$. Sin embargo, esta relación no permite obtener los valores de k_a y de K cuando el gráfico no es lineal.

En el caso de una excreción urinaria de fármacos, la ecuación [2.129], que se verá más adelante, de acuerdo con la ecuación [2.112] se puede expresar como:

$$\frac{dE}{dt} = FDk' k_e t e^{-k't} \quad [2.118]$$

Esta ecuación también puede expresarse como:

$$\frac{dE/dt}{t} = FDk' k_e t e^{-k't} \quad [2.119]$$

que en forma logarítmica queda como:

$$\ln \left(\frac{dE/dt}{t} \right) = \ln (FD k' k_e) - k't \quad [2.120]$$

que puede aproximarse a:

$$\ln \frac{\Delta E / \Delta t}{t_m} = \ln (FDk'k_a) - k't_m \quad [2.121]$$

donde t_m es el punto medio del intervalo de recolección de las muestras de orina.

El gráfico de $\ln [(\Delta E / \Delta t) / t_m]$ vs t_m debería originar una recta desde cuya pendiente negativa puede obtenerse k' y del intercepto en la ordenada podríamos evaluar k_a , a condición que se conozca la fracción absorbida, F .

Otra manera de proceder, es integrar la ecuación [2.119] considerando $k' = k_e = k_a$, con lo cual se obtiene:

$$E = E_{\infty} [1 - (1 + k't)] e^{-k't} \quad [2.122]$$

Por reordenamiento de esta ecuación se llega a:

$$E_{\infty} - E = E_{\infty} (1 + k't) e^{-k't} \quad [2.123]$$

que expresada en forma logarítmica toma la forma:

$$\ln (E_{\infty} - E) = \ln E_{\infty} + \ln (1 + k't) - k't \quad [2.124]$$

En este caso, un gráfico del logaritmo de la cantidad de fármaco no metabolizado que permanece sin excretarse en función del tiempo, origina una curva de tiempo cero a infinito.

Según Kaltenbach (20), en un modelo monocompartimental con farmacocinética lineal, la cantidad absorbida, A_t , aumenta con el tiempo ya que responde a la ecuación:

$$A_t = FD (1 - e^{-k_a t}) \quad [2.125]$$

originando una curva similar a la de la figura 2.16. Como el $t_{m\text{áx}}$ es:

$$t_{m\text{áx}} = \frac{\ln ka/K}{k_a - K} \quad [2.126]$$

al combinar estas dos ecuaciones es posible calcular la fracción absorbida a $t_{m\text{áx}}$:

$$f_{t_{m\text{áx}}} = \frac{A_{t_{m\text{áx}}}}{FD} = 1 - \left(\frac{k_a}{K} \right)^{k_a / (k_a - K)} \quad [2.127]$$

Luego, el porcentaje de fármaco absorbido a $t_{máx}$ depende solamente de los valores de k_a y K ; por lo que, conociendo estas constantes se puede calcular el porcentaje absorbido a $t_{máx}$.

Cuando $k_a=2K$, el 75% de la dosis es absorbida. Cuando $k_a=8K$, la absorción llega a un 90%.

En el caso especial en que $k_a=K$, como habíamos visto anteriormente, $t_{máx}=1/k'$, luego, al substituir este valor por t en la ecuación [2.115] resulta:

$$f_{t_{máx}} = \frac{A_{t_{máx}}}{FD} = 1 - e^{-(k_a/k')} = 0,632 \quad [2.128]$$

Por lo tanto, cuando $k_a=K$, el 63,2% de la dosis es absorbida al $t_{máx}$.

2.2.1.5. DETERMINACION DE LA VELOCIDAD DE ABSORCION A PARTIR DE DATOS DE EXCRECION URINARIA.

A. Método de la velocidad de excreción.

Cuando el fármaco se excreta por la orina en forma parcialmente inalterada, ésta puede utilizarse como medida de los parámetros de absorción siempre que la cantidad de fármaco no metabolizado sea superior a un 10% de la dosis administrada, con el objeto de dar mayor precisión a los cálculos. La velocidad de excreción urinaria del fármaco inalterado está descrito por la ecuación:

$$\frac{dE}{dt} = k_e Q \quad [2.129]$$

El valor de Q en un proceso de absorción de primer orden está dado por la ecuación [2.73], de modo que al realizar la substitución de aquél por la ecuación [2.85], ésta queda como sigue:

$$\frac{dE}{dt} = \frac{k_e k_a FD}{k_a - k} (e^{-kt} - e^{-k_a t}) \quad [2.130]$$

Ya se ha señalado que, para intervalos cortos de recolección de muestras de orina, $dE/dt \approx \Delta E/\Delta t$. Como generalmente $k_a > K$, a un tiempo finito la ecuación [2.130] se reduce a:

$$\frac{\Delta E}{\Delta t} = \frac{k_e k_a FD}{k_a - K} e^{-kt} \quad [2.131]$$

Por lo tanto, al representar el logaritmo de $\Delta E/\Delta t$ en función del tiempo intermedio entre las recolecciones de orina, t_m , se obtiene una línea recta cuya pendiente es igual a $-K/2,303$. Si se aplica el método de los residuales, calculando la diferencia entre las ecuaciones [2.130] y [2.131], se obtiene:

$$\left(\frac{\Delta E}{\Delta t}\right)_R = \frac{k_o k_a FD}{k_a - K} e^{-k_a t} \quad [2.132]$$

la cual, en un gráfico semilogarítmico, origina una recta cuya pendiente es igual a $-k/2,303$, como se observa en la figura 2.20.

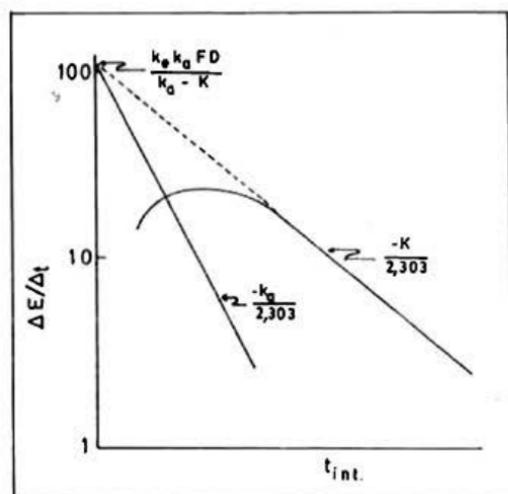


Figura 2.20. Gráfico semilogarítmico de la velocidad de excreción urinaria de un fármaco no metabolizado en función del tiempo medio de recolección de muestras de orina.

B. Método de la cantidad que queda por excretarse (Sigma menos).

La integración de la ecuación [2.129] nos da la cantidad de fármaco que se excreta por la orina sin experimentar cambios debido a metabolismo:

$$E = \frac{k_o KFD}{K} \left[\frac{1}{k_a} + \frac{e^{-k_a t}}{K - k_a} - \frac{Ke^{-k_a t}}{k_a (k - k_a)} \right] \quad [2.133]$$

Para tiempo infinito, esta ecuación se reduce a:

$$E_{\infty} = \frac{k_o FD}{K} \quad [2.134]$$

Si se reemplaza el valor de E_{∞} en la ecuación [2.106], se obtiene:

$$E = E_{\infty} k_a \left[\frac{1}{k_a} + \frac{e^{-k_a t}}{K - k_a} - \frac{K e^{-k_a t}}{k_a (K - k_a)} \right] \quad [2.135]$$

Un reordenamiento de esta ecuación conduce a:

$$E_{\infty} - E = \frac{E_{\infty}}{k_a - K} (k_a e^{-Kt} - K e^{-k_a t}) \quad [2.136]$$

Si se elabora un gráfico del logaritmo de $E_{\infty} - E$ en función del tiempo, se obtiene una curva biexponencial de cuyo segmento terminal se obtiene K , en el caso que $k_a > K$, ya que entonces la ecuación [2.136] se reduce a:

$$E_{\infty} - E = \frac{E_{\infty} k_a}{k_a - K} e^{-Kt} \quad [2.137]$$

en el momento en que la absorción se detiene. Por el método de los residuales puede obtenerse la constante de velocidad de absorción, ya que:

$$\log (E_{\infty} - E)_R = \log \frac{E_{\infty} K}{k_a - K} - \frac{k_a t}{2,303} \quad [2.138]$$

Estas relaciones están representadas en la figura 2.21.

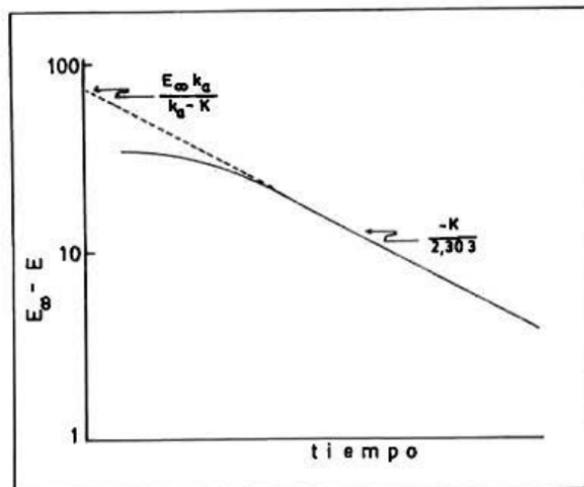


Figura 2.21. Gráfico semilogarítmico de la cantidad de fármaco que queda sin excretarse en función del tiempo, para determinar la constante de velocidad de absorción.

C. Método de Wagner y Nelson.

El método de estos autores (11,12) implica la recolección de muestras de orina hasta la eliminación total del fármaco inalterado o de los metabolitos totales si éstos representan adecuadamente al fármaco administrado. La ecuación de Wagner y Nelson para datos de excreción urinaria se expresa por:

$$f\dot{A} = \frac{1}{K} \frac{\Delta E}{\Delta t} + E_m \quad [2.139]$$

ecuación en la que fA representa la fracción del fármaco absorbida a tiempo t y E_m es la cantidad promedio de éste eliminado por la orina entre dos intervalos de recolección de las muestras de orina.

Si se representa la fracción de fármaco absorbida en función del tiempo, se obtiene una curva que a tiempo infinito se hace constante y asintótica con el eje de las abscisas. Este fA_∞ representa la cantidad de fármaco absorbido a tiempo infinito, de modo que la relación:

$$\frac{fA}{fA_\infty} = \frac{fA}{fD} \quad [2.140]$$

representa la fracción absorbida a cualquier tiempo t en relación con la fracción de la dosis total absorbida o disponible para la absorción.

En la ecuación [2.79], A_t representa la cantidad de fármaco que queda por absorberse a un tiempo t y A_0 es la dosis administrada que, si se ha introducido por vía oral, es mejor representarla por la fracción de la dosis absorbida, FD . Luego, la fracción que queda por absorberse a tiempo t es igual a $FD - fA$, por lo que la ecuación [2.79], realizando las substituciones correspondientes, queda representada por:

$$\frac{FD - fA}{fA_\infty} = \frac{fA}{fD} \quad [2.141]$$

o bien:

$$1 - \frac{fA}{fD} = e^{-k_e t} \quad [2.142]$$

lo que es igual a :

$$1 - \frac{fA}{fA_\infty} = e^{-k_e t} \quad [2.143]$$

que expresada logarítmicamente da:

$$\log \left(1 - \frac{fA}{fA_{\infty}} \right) = \frac{-k_e t}{2,303} \quad [2.144]$$

y al representar $\log(1-fA/fA_{\infty})$ en función de t , se obtiene una recta de pendiente negativa de valor $-k_e/2,303$. Para dar mayor exactitud a los resultados, conviene tomar t_m en lugar de t , es decir, el tiempo intermedio entre las recolecciones de orina, así como en la aplicación de la ecuación [2.139] se debe tomar la media aritmética entre las cantidades excretadas entre los intervalos, E_m .

Problema 2.6. Se administra una cápsula de 200 mg de un fármaco y se recoge la orina a intervalos regulares de tiempo. Se determina la cantidad de fármaco no metabolizado excretado por la orina. Calcular la constante de velocidad de eliminación, la fracción excretada sin metabolizar y la constante de velocidad de absorción por el método de Wagner y Nelson.

Los resultados de excreción urinaria se encuentran en las dos primeras columnas de la tabla 2.4 y las otras columnas son los resultados que se obtienen al aplicar el método de Wagner y Nelson:

Tabla 2.4. Ejemplo de aplicación de método de Wagner y Nelson para datos urinarios.

t(hr)	E(mg)	Δt	ΔE	$\Delta E/\Delta t$	E_m	t_m	$1/k (\Delta E/\Delta t)$	fa	$1-fA/fA_{\infty}$
0	0								
0,4	0,28	0,4	0,28	0,70	0,14	0,20	2,88	3,02	0,971
0,8	1,51	0,4	1,23	3,08	0,25	0,60	12,67	12,92	0,874
1,2	4,60	0,4	3,09	7,73	3,06	1,00	31,81	34,87	0,660
1,6	9,10	0,4	4,50	11,25	6,85	1,40	46,30	53,15	0,482
2,0	16,50	0,4	7,40	18,50	12,80	1,80	76,13	88,93	0,133
2,5	24,60	0,5	8,10	16,20	20,55	2,25	66,67	87,22	
3,0	30,20	0,5	6,00	12,00	27,40	2,75	49,38	76,78	
3,5	35,30	0,5	5,10	10,20	32,75	3,25	41,98	74,73	
4,0	40,50	0,5	5,20	10,40	37,90	3,75	43,80	81,70	
8,0	83,60	4,0	43,10	10,78	62,05	6,00	44,36	106,41	
12,0	96,20	4,0	12,60	3,15	89,90	10,00	12,96	102,86	
20,0	100,12	8,0	3,92	0,49	98,11	16,00	2,02	100,18	
30,0	100,86	10,0	0,74	0,07	100,49	25,00	0,29	100,78	

$K =$ se obtiene del gráfico de $\log \Delta E/\Delta t$ vs $t_m = 0,243 \text{ hr}^{-1}$

$fA_{\infty} = 102,56$, obtenido del promedio de los últimos 4 valores de fA , representa la fracción de fármaco excretado sin metabolizar.

Del gráfico de $\log(1-fA/fA_{\infty})$ vs t_m se obtiene $k_e = 1.143 \text{ hr}^{-1}$

2.2.2 REGIMENES DE DOSIFICACION

Para que un fármaco pueda ejercer una acción terapéutica, tiene que alcanzar en el sitio de acción una concentración efectiva y ésta debe mantenerse constante durante un tiempo adecuado, de modo que permita una terapia continua. Como se ha señalado anteriormente, el nivel sanguíneo no puede mantenerse constante debido a que, apenas ingresado al organismo, el fármaco comienza a ser eliminado por diferentes mecanismos de tal suerte que la concentración alcanzada inicialmente desciende a niveles subclínicos con una velocidad que es característica para cada fármaco. El sistema de administración ideal lo constituye, sin duda, la infusión intravenosa continua, en la cual el medicamento se administra de manera que el paciente recibe exactamente la cantidad que necesita para mantener el nivel sanguíneo requerido y obtener la respuesta deseada.

Todos los modelos o diseños de dosificación tratan de ceñirse a este principio, con el fin de administrar una dosis que eleve rápidamente el nivel plasmático del fármaco y, en seguida, mantenerlo sin fluctuaciones demasiado considerables como para provocar síntomas tóxicos o indeseables o que las fluctuaciones desciendan por debajo de los niveles terapéuticos. Existe, por lo tanto, una concentración apropiada del fármaco en los fluidos del organismo, la cual puede fluctuar dentro de márgenes estrechos de un individuo a otro. Esta concentración se denomina "concentración efectiva mínima" (CEM) y es una característica propia de cada fármaco.

Existe, además, una zona terapéutica definida por un nivel máximo, más allá de la cual se corre el riesgo de que se produzcan manifestaciones tóxicas, y un nivel mínimo bajo el cual no existiría una concentración adecuada para obtener una respuesta farmacológica. La seguridad en el manejo de fármacos se basa, en la mayoría de los casos, en establecer los niveles efectivos y los niveles tóxicos. El "índice terapéutico" es la relación entre la concentración plasmática tóxica y la concentración mínima efectiva. Este índice tiene valores muy bajos en aquellos fármacos en los cuales la dosis tóxica está muy cercana a la dosis efectiva; en cambio, en los fármacos cuyos niveles tóxicos y efectivos están muy alejados, el índice terapéutico alcanza valores muy altos, como sucede con el metapirileno, cuyo índice terapéutico es de alrededor de 20.000. En contraste, fármacos como la procainamida y la quinidina poseen un índice de 1,5 aproximadamente.

Los esquemas de dosificación deben considerar, desde luego, la velocidad de eliminación del fármaco o el tiempo medio de eliminación y, por lo menos, dos variables: la magnitud de la dosis simple administrada y la frecuencia con que esta dosis es repetida, lo que generalmente se denomina "intervalo de

dosificación o de administración" y que, en términos farmacocinéticos se expresa con la letra griega τ (tau).

Los límites de fluctuación del nivel del fármaco en el cuerpo entre los intervalos de dosificación dependen de varios factores. Para una velocidad de eliminación determinada, mientras más rápida es la absorción, mayor es la fluctuación. Cuando la absorción es muy rápida, el total de la dosis penetra a la circulación en breve tiempo, el nivel sanguíneo es alto al comienzo y luego disminuye con rapidez, mientras que si la absorción es lenta, el nivel sanguíneo máximo se alcanza en forma menos rápida, pero es más sostenido.

Para una velocidad de absorción determinada, las fluctuaciones son, obviamente, mayores mientras más rápida es la eliminación. En cambio si la eliminación es lenta, el fármaco, en un régimen de administración de dosis repetidas, tiende a acumularse en el sistema con el riesgo de causar manifestaciones tóxicas. Por este motivo, cualquier alteración en la función eliminadora modifica también el régimen de administración con el objeto de mantener los niveles sanguíneos dentro de las concentraciones efectivas. Esto sucede especialmente con pacientes nefróticos en los cuales la capacidad excretora del riñón se encuentra disminuida.

2.2.2.1. REGIMEN DE ADMINISTRACION EN INDIVIDUOS CON FUNCION RENAL NORMAL

A) Administración intravenosa.

En un sistema de administración de dosis múltiples el objetivo principal es mantener la CEM en un nivel estacionario con fluctuaciones mínimas dentro del rango terapéutico. Resulta obvio que si las dosis individuales son suficientemente grandes y los intervalos de dosificación cortos, la CEM se alcanzará en breve tiempo, pero la concentración continuará aumentando hasta alcanzar un nivel constante; los incrementos de dosis no producirán un aumento de este nivel a menos que se modifique la velocidad de administración. De este modo la farmacocinética de la administración de dosis múltiples es semejante a la de una infusión intravenosa, exceptuando la fluctuación del nivel sanguíneo entre las dosis que es la característica de un sistema de administración de dosis múltiples. Las fluctuaciones son menores mientras más corto es el intervalo de dosificación y éste llega a ser nulo cuando $\tau=0$, es decir, en el caso de infusión intravenosa continua.

Cuando la eliminación de un fármaco obedece a una cinética de primer orden, puede aplicarse la ecuación [2.16]:

$$Q = Q_0 e^{-Kt}$$

Si se considera $\tau = t_{1/2}$ resulta que:

$$Q = Q_0/2 \quad [2.145]$$

Por lo tanto, si se supone que la dosis inicial del fármaco fue la necesaria para lograr una concentración sanguínea de 10 mg/L, luego de transcurrido un τ (un $t_{1/2}$), ésta disminuirá a 5mg/ml, de modo que para volver al nivel inicial es necesaria una dosis igual a la mitad de la dosis inicial, de acuerdo con la ecuación [2.145].

Al repetir las dosis conforme al esquema señalado, pueden presentarse las tres situaciones indicadas en la figura 2.22.

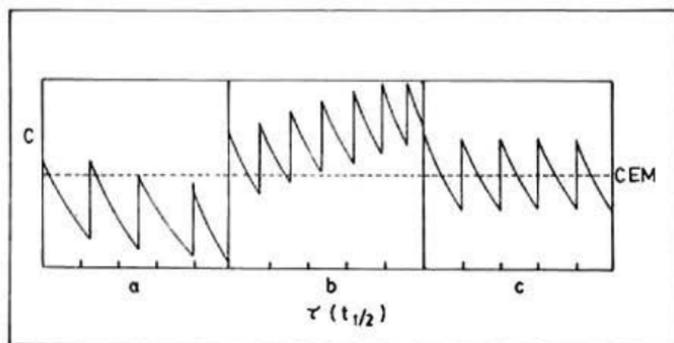


Figura 2.22. Nivel sanguíneo de un fármaco administrado por vía intravenosa en dosis repetidas a diversos intervalos expresados como vida media de eliminación: a) $\tau > t_{1/2}$; b) $\tau < t_{1/2}$; c) $\tau = t_{1/2}$.

En el primer caso, (a), se repite la dosis del fármaco a intervalos que son mayores que la vida media de eliminación de éste. El fármaco, si bien con la primera dosis alcanza una concentración efectiva, desciende a concentraciones subclínicas con las dosis siguientes. El segundo caso, (b), representa la situación contraria: la dosis se repite a intervalos que son inferiores al valor de la vida media y el fármaco tiende a acumularse en el organismo. La situación representada en el caso (c) es aquella en la cual la administración se realiza a dosis repetidas que son la mitad de la dosis inicial y a intervalos iguales a la vida media de eliminación de aquél y, por lo tanto, se mantiene una concentración que fluctúa, como en los casos anteriores, pero dentro de la CEM, lo cual representa la terapia ideal. El problema reside en que no siempre se conoce el tiempo medio

de eliminación de los fármacos e incluso, si se conociera, resultaría difícil o incómodo aplicar un esquema de dosificación basado en los tiempos medios a menos que éstos tengan un valor apropiado para su utilización clínica. Lo que corrientemente se hace es seguir un régimen de dosificación a tiempos prefijados. Si se supone que Q_0 es la cantidad de fármaco en la sangre en el momento de la inyección i.v. instantánea, se tiene que para esta primera dosis:

$$(Q_1)_{\text{máx}} = Q_0 \quad [2.146]$$

y la cantidad que queda en el cuerpo a un tiempo igual al término del intervalo de dosificación, en el momento de la administración de la segunda dosis es:

$$(Q_1)_{\text{mín}} = Q_0 e^{-K\tau} \quad [2.147]$$

Al administrar una segunda dosis, igual a la primera, la cantidad aumenta a un nuevo máximo que es igual a la nueva dosis más la cantidad que queda en el cuerpo a cada instante:

$$(Q_2)_{\text{máx}} = (Q_1)_{\text{mín}} + Q_0$$

$$(Q_2)_{\text{máx}} = Q_0 e^{-K\tau} + Q_0$$

$$(Q_2)_{\text{máx}} = Q_0 (1 + e^{-K\tau}) \quad [2.148]$$

$$(Q_2)_{\text{mín}} = Q_0 (1 + e^{-K\tau}) e^{-K\tau}$$

$$(Q_2)_{\text{mín}} = Q_0 (e^{-K\tau} + e^{-2K\tau}) \quad [2.149]$$

Para una tercera dosis:

$$(Q_3)_{\text{máx}} = Q_0 (e^{-K\tau} + e^{-2K\tau}) + Q_0$$

$$(Q_3)_{\text{máx}} = Q_0 (1 + e^{-K\tau} + e^{-2K\tau}) \quad [2.150]$$

$$(Q_3)_{\text{mín}} = Q_0 (1 + e^{-K\tau} + e^{-2K\tau}) e^{-K\tau}$$

$$(Q_3)_{\text{mín}} = Q_0 (e^{-K\tau} + e^{-2K\tau} + e^{-3K\tau}) \quad [2.151]$$

Para n dosis

$$(Q_n)_{\text{máx}} = Q_0 [1 + e^{-K\tau} + e^{-2K\tau} + \dots + e^{-(n-1)K\tau}] \quad [2.152]$$

$$(Q_n)_{\min} = Q_0 (e^{-K\tau} + e^{-2K\tau} + \dots + e^{-nK\tau}) \quad [2.153]$$

Las ecuaciones [2.152] y [2.153] representan una serie geométrica que, una vez resueltas, llevan a:

$$(Q_n)_{\max} = Q_0 \left(\frac{1 - e^{-nK\tau}}{1 - e^{-K\tau}} \right) \quad [2.154]$$

$$(Q_n)_{\min} = Q_0 \left(\frac{1 - e^{-nK\tau}}{1 - e^{-K\tau}} \right) e^{-K\tau} \quad [2.155]$$

luego:

$$(Q_n)_{\min} = (Q_n)_{\max} e^{-K\tau} \quad [2.156]$$

Estas ecuaciones expresadas desde el punto de vista de la concentración adoptan la forma siguiente:

$$(C_n)_{\max} = \frac{Q_0}{Vd} \left(\frac{1 - e^{-nK\tau}}{1 - e^{-K\tau}} \right) \quad [2.157]$$

$$(C_n)_{\min} = (C_n)_{\max} e^{-K\tau} \quad [2.158]$$

tras numerosas dosis $n \rightarrow \infty$ y se logra el nivel estacionario, donde:

$$(Q_\infty)_{\max} = \frac{Q_0}{1 - e^{-K\tau}} \quad [2.159]$$

$$(Q_\infty)_{\min} = \frac{Q_0 e^{-K\tau}}{1 - e^{-K\tau}} \quad [2.160]$$

$$(C_\infty)_{\max} = \frac{Q_0}{Vd(1 - e^{-K\tau})} \quad [2.161]$$

$$(C_\infty)_{\min} = \frac{Q_0 e^{-K\tau}}{Vd(1 - e^{-K\tau})} \quad [2.162]$$

Un parámetro muy útil en los cálculos de regímenes de dosificación es la concentración promedio en el estado estacionario (\bar{C}), definida por la ecuación de Wagner y cols. (21):

$$\bar{C} = \frac{FD}{V_d K \tau} \quad [2.163]$$

la cual, en el caso de un régimen de dosis múltiples por vía i.v., donde $F=1$, es:

$$\bar{C}_i = \frac{Q_0}{V_d K \tau} \quad [2.164]$$

Luego, si llevamos a un gráfico la concentración promedio en el estado estacionario, (que puede obtenerse experimentalmente luego de múltiples dosis), en función de la dosis, se obtiene una recta cuya pendiente es igual al valor recíproco de $V_d K \tau$. Al conocer la dosis y el intervalo de dosificación, es posible calcular la depuración total de un fármaco particular. Por otra parte, la relación entre la pendiente obtenida de un gráfico como el indicado, en una administración extravascular y la obtenida en una administración i.v. nos proporciona F , la fracción de la dosis absorbida por la vía extravascular ya que las pendientes son $1/KV_d\tau$ y $F/KV_d\tau$, respectivamente.

En la aplicación de esta ecuación es esencial que la farmacocinética sea lineal en todas las concentraciones alcanzadas hasta llegar al estado estacionario y que τ sea constante para todo el régimen de administración.

La integración de la ecuación [2.162] conduce a:

$$\int_{\tau_1}^{\tau_2} C_{ss} dt = \frac{Q_0}{V_d K} \quad [2.165]$$

ecuación en la cual la integral representa el área bajo la curva entre dos intervalos de administración τ_1 y τ_2 como se aprecia en la figura 2.23.

Cuando se administra una dosis única por vía i.v. rápida, la ecuación que describe el proceso de eliminación está dada por:

$$C = C_0 e^{-Kt} \quad [2.166]$$

que también puede escribirse:

$$C = \frac{Q}{V_d} = \frac{Q_0}{V_d} e^{-Kt} \quad [2.167]$$

la cual, por integración entre $t=0$ y $t=\infty$, da

$$\int_0^{\infty} C dt = \frac{Q_0}{V_d K} \quad [2.168]$$

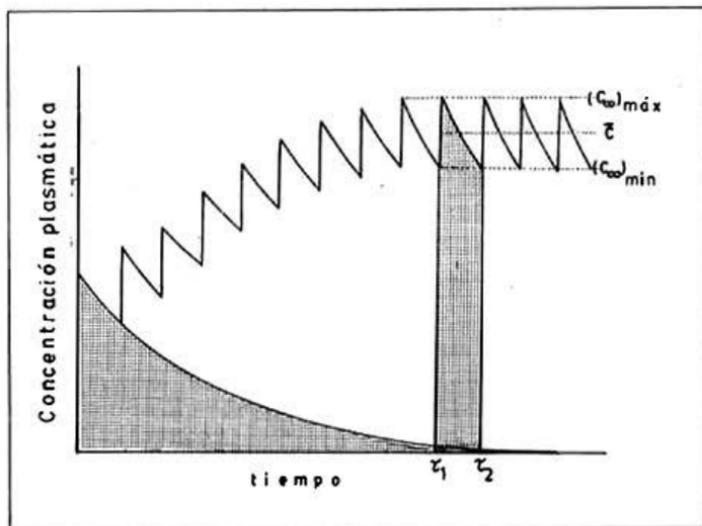


Fig. 2.23. Acumulación de fármacos en el organismo a consecuencia de una administración i.v. repetida a diversos intervalos. El ABC en el estado estacionario es equivalente al ABC para la administración única del fármaco, como se muestra en la parte sombreada.

La integral en esta ecuación representa el área bajo la curva de concentración sanguínea entre $t=0$ y $t=\infty$. En consecuencia:

$$\int_0^{\infty} C_m dt \quad [2.169]$$

En otras palabras, el área bajo la curva después de una dosis i.v. única, es equivalente al área bajo la curva entre dos intervalos de dosificación en el estado de equilibrio estacionario (Fig. 2.23). Esto es importante, ya que como:

$$\bar{C} = \frac{\int_{\tau_1}^{\tau_2} C_m dt}{\tau} \quad [2.170]$$

Para predecir la concentración promedio en el estado estacionario basta conocer el ABC total obtenida después de una dosis única por vía i.v., la cual puede calcularse, a su vez, conociendo C_0 y K , según la ecuación [2.83]

Según la ecuación [2.163], la concentración promedio en el estado estacionario es inversamente proporcional a la vida media de eliminación del fármaco. Como ésta suele presentar una considerable variación entre un sujeto y otro en determinados fármacos, debe esperarse también una variación en los niveles

plasmáticos promedios de éstos. Como $t_{1/2} = 0,693/K$, la ecuación [2.163] expresada en función de $t_{1/2}$ es:

$$Vd\bar{C} = \frac{1,443 Q_0 t_{1/2}}{\tau} \quad [2.171]$$

donde $Vd\bar{C}$ es la cantidad promedio del fármaco en el cuerpo durante el intervalo de dosificación en el estado estacionario. Luego, cuando $\tau = t_{1/2}$, $Vd\bar{C}$ es igual a 1,443 veces la dosis. Si la vida media de eliminación de un fármaco es de 36 horas y se administra una dosis cada 8 horas, se produce una acumulación en el organismo hasta que se logra el estado de equilibrio estacionario y en este momento se tiene, de acuerdo con la ecuación [2.171], 6,48 veces la dosis del fármaco. Estas consideraciones permiten hacer una estimación inicial de la concentración promedio en el estado estacionario conociendo la vida media de eliminación y el volumen de distribución del fármaco. Estas ecuaciones tienen una limitación: no permiten conocer la concentración máxima ni mínima en el estado estacionario, es decir, la fluctuación del nivel plasmático.

Fración del nivel estacionario (f_{∞}).

Al administrar un fármaco conforme a un régimen de dosis múltiples, aquél se acumula en el cuerpo. Durante cualquier intervalo de dosificación, la concentración plasmática, antes de alcanzar el estado estacionario queda definida por:

$$\bar{C}_n = \frac{\int_{\tau_0}^{\tau_n} C_n dt}{\tau} \quad [2.172]$$

ecuación en la cual la integral expresa el área bajo la curva luego de n intervalos. Al integrar la ecuación [2.158], que define el nivel plasmático para n intervalos, se obtiene:

$$\int_{\tau_0}^{\tau_n} C_n dt = \frac{Q_0 (1 - e^{-nK\tau})}{Vd K} \quad [2.173]$$

luego:

$$\bar{C}_n = \frac{Q_0}{Vd K \tau} (1 - e^{-nK\tau}) \quad [2.174]$$

y como $\bar{C} = Q_0 / Vd K \tau$ (ecuación [2.164]):

$$\bar{C}_n = \bar{C} (1 - e^{-nK\tau}) \quad [2.175]$$

y:

$$\frac{\bar{C}_n}{\bar{C}} = 1 - e^{-nK\tau} = f_{ee} \quad [2.176]$$

ecuación que es útil para calcular la extensión de la acumulación del fármaco en el organismo y el tiempo requerido para alcanzar cierta fracción de estado estacionario, $n\tau$, ya que:

$$e^{-nK\tau} = 1 - f_{ee} \quad [2.177]$$

$$-nK\tau = \ln(1 - f_{ee}) \quad [2.178]$$

$$n = \frac{\ln(1 - f_{ee})}{-K\tau} = \frac{2,303 \log(1 - f_{ee})}{-K\tau} \quad [2.179]$$

$$n\tau = \frac{2,303 \log(1 - f_{ee})}{-K} \quad [2.180]$$

Las ecuaciones [2.179] y [2.180] dan el número de dosis y el tiempo para alcanzar una fracción del estado estacionario, respectivamente.

Acumulación de fármacos en el organismo.

El término *acumulación*, según una definición cualitativa, es: "la cantidad de fármaco en el organismo después de la administración repetida de una dosis, es más alta que luego de la administración de una sola dosis". De acuerdo con esta definición, sólo es posible la acumulación después de una administración repetida de un fármaco. Wagner (22) expresa la acumulación mediante el "índice de acumulación", R_A :

$$R_A = \frac{\text{Cantidad promedio de fármaco en el cuerpo durante un intervalo de dosificación en el estado estacionario.}}{\text{Cantidad promedio de fármaco absorbido (o administrado por vía i.v. después de una dosis simple)}}$$

En el caso de un modelo de un compartimento abierto:

$$R_A = \frac{1}{K\tau} \quad [2.181]$$

Como se ha señalado antes, en un régimen de dosificación en el cual se administra la mitad de la dosis inicial a intervalos iguales a la vida media de eliminación del fármaco, se obtendrá un nivel estacionario. En este caso, $R=1,443$, de modo que cualquier régimen de dosificación en el cual R sea mayor que esta cifra, producirá una acumulación del fármaco en el organismo.

El índice de acumulación permite conocer la extensión de la acumulación de un fármaco conforme a un régimen propuesto o la magnitud del cambio si se varía el régimen. Por ejemplo, si se administra un fármaco que tiene una vida media de 24 horas ($K=0,0289 \text{ hr}^{-1}$) y se repite la dosis cada 24 horas, el R es 1,443. En cambio, si se repite la dosis cada 8 horas, el R es 4,32, lo cual significa que la acumulación se triplica con este último régimen.

Dosis múltiples en procesos de absorción del primer orden:

Si la absorción es lo suficientemente rápida en relación con la eliminación, las ecuaciones mostradas para administraciones i.v. rápidas o instantáneas pueden emplearse en una primera aproximación para obtener los parámetros deseados. Se obtienen cálculos más precisos mediante ecuaciones que incluyen los valores de absorción (ecuación [2.84]).

Cuando las dosis se repiten a intervalos definidos por τ , la ecuación para n dosis es:

$$C_n^{\min} = \frac{k_a FD}{Vd(k_a - K)} \left[\left(\frac{1 - e^{-nK\tau}}{1 - e^{-K\tau}} \right) e^{-Kt} - \left(\frac{1 - e^{-nk_a\tau}}{1 - e^{-k_a\tau}} \right) e^{-k_a t} \right] \quad [2.182]$$

en la cual t es el tiempo desde 0 a τ_n durante un intervalo de dosificación. Cuando se logra el estado estacionario, el nivel sanguíneo para $n=\infty$ puede ser descrito por:

$$C_{\infty}^{\min} = \frac{k_a FD}{Vd(k_a - K)} \left[\left(\frac{1}{1 - e^{-K\tau}} \right) e^{-Kt} - \left(\frac{1}{1 - e^{-k_a\tau}} \right) e^{-k_a t} \right] \quad [2.183]$$

ecuación que integrada entre τ_1 y τ_2 es:

$$\int_{\tau_1}^{\tau_2} C_{\infty} dt = \frac{FD}{Vd K} \quad [2.184]$$

donde la integral representa el área bajo la curva en un intervalo de dosificación en el estado estacionario después de infinitas dosis por vía extravascular. Esta es idéntica a la ecuación [2.82] que representa el área bajo la curva de tiempo 0 a ∞ luego de una dosis simple.

Para calcular la concentración promedio en el estado estacionario puede aplicarse la ecuación [2.183], en la cual FD es la fracción de la dosis que se absorbe. Es difícil determinar esta fracción a menos que se comparen los parámetros farmacocinéticos obtenidos en una administración extravascular con los logrados en una administración i.v.

2.2.3 MODELOS MULTICOMPARTIMENTALES

Un modelo abierto de un compartimento no representa adecuadamente las verdaderas características de distribución de la mayoría de los fármacos. La distribución instantánea no es posible debido a que los fármacos poseen diferentes grados de afinidad con los tejidos, órganos y fluidos de distribución y, por lo tanto, diferentes velocidades de equilibrio. Los tejidos de gran irrigación, como el hígado, los riñones, los pulmones, etc. logran el estado de equilibrio en forma muy rápida, mientras que los tejidos como el óseo, las grasas, los cartílagos, etc. alcanzan ese estado en forma más lenta, según la fijación del fármaco en esos tejidos. Teóricamente, al menos, cada tejido forma un compartimento individual que tiene relaciones de intercambio con el compartimento central (sangre) independiente de los otros tejidos.

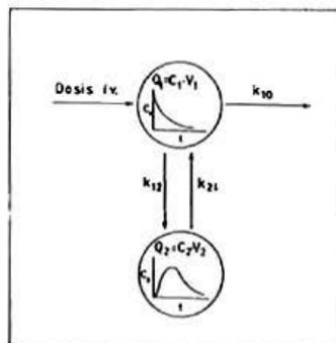
Luego, los modelos multicompartmentales son necesarios para poder explicar la observación de aquellos casos donde, luego de una inyección i.v. rápida, la curva de concentración plasmática en función del tiempo no declina linealmente como un proceso de velocidad de primer orden.

2.2.3.1. EL MODELO ABIERTO DE DOS COMPARTIMENTOS

2.2.3.1.1. CALCULO DE PARAMETROS A PARTIR DE UNA INYECCION INTRAVENOSA RAPIDA

1. Análisis de la concentración de fármaco en la sangre.

Uno de los modelos más comunes, adaptable a la mayoría de los fármacos, es el modelo de dos compartimentos. En este modelo, se ha supuesto que el fármaco se distribuye en dos compartimentos. Uno es conocido como compartimento central, representado por la sangre, el agua extracelular y los tejidos altamente irrigados como el corazón, los pulmones, los riñones, etc.; en este compartimento el fármaco se distribuye rápidamente. El segundo compartimento, conocido como compartimento periférico o tisular, contiene los tejidos que se equilibran más lentamente con el fármaco. Este modelo supone, además, una eliminación desde el compartimento central, como se representa en el esquema 5.



En este modelo el fármaco, a consecuencia de una inyección intravenosa rápida, llega al compartimento central donde se distribuye con rapidez y luego pasa al compartimento periférico. La velocidad de distribución en este último compartimento es función de varios factores, tales como la velocidad de circulación sanguínea, el grado de irrigación y el coeficiente de reparto del fármaco entre los dos compartimentos.

Si se representa el logaritmo de la concentración plasmática en función del tiempo, se obtiene una curva de tipo biexponencial como lo muestra la figura 2.24.

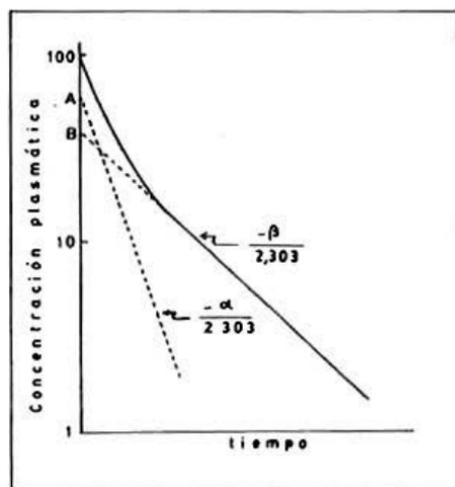


Fig.2.24 Gráfico del logaritmo de la concentración plasmática en función del tiempo de un fármaco que se distribuye según un modelo de dos compartimentos, luego de una dosis i.v..

La primera parte de la curva corresponde a la fase de distribución. Luego de un tiempo el fármaco logra el equilibrio entre el compartimento central y los tejidos menos irrigados y cuando este equilibrio se logra, la pérdida del fármaco desde el compartimento central se realiza de acuerdo a un proceso cinético de

primer orden, debido a todos los procesos de eliminación desde el cuerpo. Este proceso, más lento, corresponde a la fase de eliminación propiamente tal.

Esta curva biexponencial queda definida por la ecuación:

$$C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} \quad [2.185]$$

Si esta curva se resuelve por el método de los residuales, se tiene que A y B son los respectivos interceptos de las rectas logarítmicas de distribución y de eliminación.

Las constantes α y β son constantes de la fase de distribución y de eliminación, respectivamente. Los interceptos A y B son, realmente, constantes híbridas, donde se encuentran involucradas otras constantes y pueden expresarse por las ecuaciones siguientes:

$$A = \frac{Q_0 (\alpha - k_{21})}{V_c (\alpha - \beta)} \quad [2.186]$$

$$B = \frac{Q_0 (k_{21} - \beta)}{V_c (\alpha - \beta)} \quad [2.177]$$

donde V_c es volumen de distribución del compartimento central, k_{10} , k_{12} y k_{21} , son microconstantes que relacionan la cantidad de fármaco por unidad de tiempo entre los dos compartimentos. Los valores de estas microconstantes no pueden ser determinadas por medida directa puesto que no puede medirse la concentración del fármaco en el compartimento periférico en forma directa.

Los valores de A, B, α y β , pueden deducirse a partir de los gráficos correspondientes a los resultados experimentales. Las constantes k_{10} , k_{12} y k_{21} están definidas por las siguientes relaciones:

$$\alpha + \beta = k_{12} + k_{21} + k_{10} \quad [2.188]$$

$$\alpha \beta = k_{21} k_{10} \quad [2.189]$$

$$\alpha = \frac{1}{2} \left[k_{12} + k_{21} + k_{10} + \sqrt{(k_{10} + k_{12} + k_{21})^2 - 4 k_{21} k_{10}} \right] \quad [2.190]$$

$$\beta = \frac{1}{2} \left[k_{12} + k_{21} + k_{10} - \sqrt{(k_{10} + k_{12} + k_{21})^2 - 4 k_{21} k_{10}} \right] \quad [2.191]$$

$$\int_0^{\infty} C dt = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta} = \frac{C_0}{k_{10}} = \frac{\text{Dosis}}{Vd k_{10}} \quad [2.192]$$

$$k_{10} = \frac{\alpha \beta}{k_{21}} = \frac{C_0}{\int_0^{\infty} C dt} \quad [2.193]$$

$$k_{12} = \alpha + \beta - k_{21} - k_{10} \quad [2.194]$$

$$k_{21} = \frac{A\beta + B\alpha}{A+B} = \frac{\alpha \beta}{k_{10}} \quad [2.195]$$

Como se ha señalado, los valores de A, B, α y β pueden deducirse de la curva biexponencial representada por la figura 2.25:

a) β , de la pendiente del tramo lineal del gráfico de concentración plasmática en función del tiempo, ya que al alcanzarse el equilibrio de distribución, la ecuación [2.175] adopta la forma siguiente:

$$C = B e^{-\beta t} \quad [2.196]$$

lo cual significa que la expresión semilogarítmica de las concentraciones plasmáticas en función del tiempo corresponde a un gráfico cuyo tramo terminal es una línea recta con pendiente $-\beta / 2,303$.

b) B, de la intersección de la recta obtenida anteriormente en la fase de eliminación, con el eje de las ordenadas, de acuerdo a la ecuación [2.196].

c) la diferencia entre las ecuaciones [2.185] y [2.196] proporciona los valores de concentración residual correspondiente a los tiempos anteriores al equilibrio entre los compartimentos:

$$C_R = A e^{-\alpha t} \quad [2.197]$$

por lo que un gráfico del logaritmo de la concentración residual (C_R) en función de t origina una recta cuya pendiente es $-\alpha / 2,303$.

d) de la intersección de la recta anterior en el eje de las ordenadas, se obtiene A.

La constante β , que algunos autores mencionan como la constante de velocidad lenta del proceso, no es la constante de velocidad de eliminación como es corriente encontrarla en algunos trabajos. Según Riegelman y colaboradores (23) es la constante de velocidad de disposición, ya que implica los procesos de distribución y eliminación. Para ilustrar la relación entre la verdadera constante de velocidad de eliminación k_{10} y β , basta tomar la ecuación [2.192] y expresarla

en la forma siguiente:

$$k_{10} = \frac{C_0}{A/\alpha + B/\beta} \quad [2.198]$$

La constante β describe la desaparición del fármaco desde el compartimento central por excreción o por metabolismo o por distribución a otro compartimento. En cambio la constante k_{10} describe la eliminación del fármaco desde el compartimento central. Por este motivo, la vida media de eliminación o vida media biológica en un modelo de dos compartimentos es igual a $0,693/\beta$.

El valor de la relación A/α es, a menudo despreciable en relación con la magnitud de B/β y la ecuación [2.198] puede reducirse a la expresión:

$$k_{10} = \frac{C_0}{B} \beta \quad [2.199]$$

La relación C_0/B varía de un fármaco a otro, pero a menudo se sitúa entre valores de 1,5 a 2,5. Sin embargo, en fármacos que se distribuyen en gran proporción fuera del compartimento central, suelen encontrarse constantes de proporcionalidad mucho más grandes. Por ejemplo, la digoxina posee un k_{10} por lo menos 15 a 40 veces más grande que β (24).

Nivel de fármaco en el compartimento periférico

La ecuación diferencial que describe la velocidad de cambio de la cantidad de fármaco en el compartimento periférico puede representarse por:

$$\frac{dP}{dt} = k_{12} Q - k_{21} P \quad [2.200]$$

ecuación que por integración lleva a:

$$P = \frac{k_{12} Q_0}{\alpha - \beta} (e^{-\beta t} - e^{-\alpha t}) \quad [2.201]$$

que describe la evolución de la cantidad de fármaco en el compartimento periférico después de una administración i.v.. De acuerdo con esta ecuación, existe una fase rápida descrita por la constante α que corresponde a la entrada del fármaco al compartimento periférico. Como, por definición $\alpha \gg \beta$, el término $e^{-\alpha t}$ tiende a cero y la ecuación se reduce a:

$$P = \frac{k_{12} Q_0}{\alpha - \beta} e^{-\beta t} \quad [2.202]$$

luego, la pendiente de la fase terminal en un gráfico de $\log P$ en función de t es igual a $-\beta/2.303$. Esto quiere decir que en la fase de postdistribución la cantidad de fármaco en el plasma y en el compartimento periférico declinan en forma paralela.

2. A partir de datos de excreción urinaria.

Si se considera el esquema 5, la constante de eliminación desde el compartimento central, k_{10} , es la suma de las constantes individuales de velocidad que caracterizan otros procesos paralelos de eliminación. La velocidad de excreción del fármaco intacto por la orina puede representarse por la ecuación:

$$\frac{dE}{dt} = k_e Q \quad [2.203]$$

donde k_e es la constante de velocidad de excreción urinaria del fármaco intacto o no metabolizado. Como el valor de Q puede deducirse de las ecuaciones [2.185], [2.186] y [2.187], resulta:

$$Q = \frac{Q_0 (\alpha - k_{21})}{\alpha - \beta} e^{-\alpha t} + \frac{Q_0 (k_{21} - \beta)}{\alpha - \beta} e^{-\beta t} \quad [2.204]$$

que, por sustitución en la ecuación [1.193], conduce a:

$$\frac{dE}{dt} = \frac{k_e Q_0 (\alpha - k_{21})}{\alpha - \beta} e^{-\alpha t} + \frac{k_e Q_0 (k_{21} - \beta)}{\alpha - \beta} e^{-\beta t} \quad [2.205]$$

o bien:

$$\frac{dE}{dt} \approx \frac{\Delta E}{\Delta t} = A' e^{-\alpha t} + B' e^{-\beta t} \quad [2.206]$$

donde:

$$A' = \frac{k_e Q_0 (\alpha - k_{21})}{\alpha - \beta} \quad [2.207]$$

$$B' = \frac{k_e Q_0 (k_{21} - \beta)}{\alpha - \beta} \quad [2.208]$$

Las ecuaciones (2.203) y (2.205) expresan la velocidad de excreción urinaria del fármaco no metabolizado. El análisis de esta expresión revela que la velocidad de excreción aumenta, alcanza un máximo y luego disminuye exponencialmente. Esto último sucede cuando a un tiempo finito, $e^{-\alpha t}$ tiende a un valor nulo, ya que $\alpha \gg \beta$. La figura 2.25 representa esta situación e indica que β puede calcularse de la fase de decrecimiento exponencial lograda una vez que se alcanza el equilibrio de distribución.

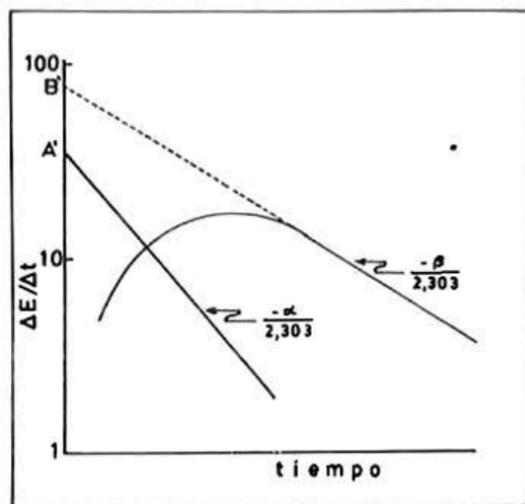


Fig. 2.25 Velocidad de excreción urinaria en función del tiempo medio entre los intervalos de recolección de muestras de orina en un modelo de dos compartimentos.

La constante α puede obtenerse aplicando la técnica de los residuales como se indica también en la figura 2.25. De esta misma figura se obtienen las ordenadas en el origen A' y B' , cuya suma conduce a:

$$A' + B' = \frac{k_e Q_0 \alpha - k_e Q_0 k_{21} + k_e Q_0 - k_e Q_0 \beta}{\alpha - \beta} \quad [2.209]$$

y finalmente a:

$$A' + B' = k_e Q_0 \quad [2.210]$$

o bien:

$$k_e = \frac{A' + B'}{Q_0} \quad [2.211]$$

de modo que, como se conoce la dosis inyectada, Q_0 , se puede calcular la constante de velocidad de excreción urinaria del fármaco no metabolizado, k_e . Las restantes constantes también pueden calcularse con los datos obtenidos de la figura 2.25, ya que:

$$k_{21} = \frac{A' \beta + B' \alpha}{A' + B'} \quad [2.212]$$

y k_{12} se obtiene de acuerdo con la ecuación [2.194]

Otro método aplicable a la farmacocinética de fármacos excretados por la orina en forma no metabolizada es el método de la cantidad que queda por ser eliminada, similar al descrito en el modelo de un compartimento. La ecuación [2.176] por integración conduce a:

$$E = \frac{k_e Q_0}{k_{10}} - \frac{k_e Q_0}{k_{10}} \left(\frac{k_{10} - \beta}{\alpha - \beta} e^{-\alpha t} + \frac{\alpha + k_{10}}{\alpha - \beta} e^{-\beta t} \right) \quad [2.213]$$

la cual, para $t = \infty$ se reduce a:

$$E_{\infty} = \frac{k_e Q_0}{k_{10}} \quad [2.214]$$

de donde:

$$E_{\infty} - E = E_{\infty} \left(\frac{k_{10} - \beta}{\alpha - \beta} e^{-\alpha t} + \frac{\alpha - k_{10}}{\alpha - \beta} e^{-\beta t} \right) \quad [2.215]$$

o bien:

$$E_{\infty} - E = A'' e^{-\alpha t} + B'' e^{-\beta t} \quad [2.216]$$

ecuación en la cual:

$$A'' = \frac{E_{\infty} (k_{10} - \beta)}{\alpha - \beta} \quad [2.217]$$

$$B'' = \frac{E_{\infty} (\alpha - k_{10})}{\alpha - \beta} \quad [2.218]$$

Tenemos así, una curva biexponencial representada por la figura 2.26 que expresa la cantidad de fármaco que queda por eliminarse en función del tiempo. La fase de distribución queda indicada por la primera parte de la curva y luego, cuando $e^{-\alpha t}$ alcanza un valor nulo, origina una recta cuya pendiente es $-\beta/2,303$, de donde puede obtenerse el valor de β .

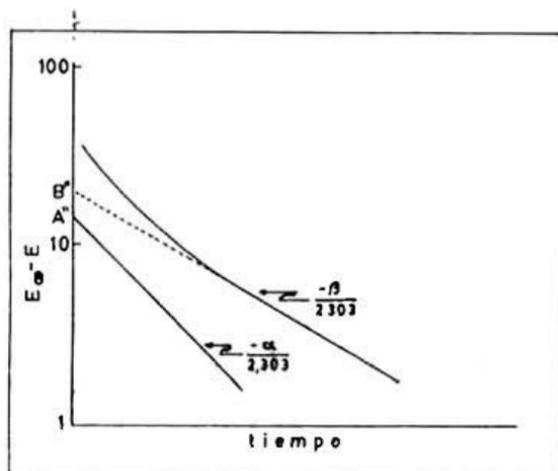


Fig 2.26 Gráfico semilogarítmico de la cantidad de fármaco no metabolizado que permanece sin excretarse en función del tiempo después de una administración i.v., en un modelo de dos compartimentos

Si se aplica el método de los residuales, se obtendrá el valor de α y A'' , mientras que B'' se obtendrá de la extrapolación de la recta de la fase de postdistribución.

La suma de A'' y B'' da el valor de E_{∞} .

$$A'' + B'' = \frac{E_{\infty} (k_{10} - \beta) + E_{\infty} (\alpha - k_{10})}{\alpha - \beta} \quad [2.219]$$

de donde:

$$A'' + B'' = E_{\infty} \quad [2.220]$$

luego:

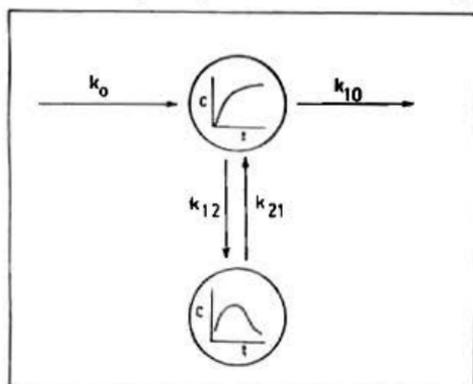
$$B'' = \frac{(A'' + B'') (\alpha - k_{10})}{\alpha - \beta} \quad [2.221]$$

$$k_{10} = \frac{A''\alpha + B''\beta}{A'' + B''} \quad [2.222]$$

Las constantes k_{12} y k_{21} se obtienen de las ecuaciones (2.194) y (2.195), respectivamente.

2.2.3.1.2 CALCULO DE PARAMETROS FARMACOCINETICOS EN EL CASO DE UNA ADMINISTRACION INTRAVENOSA A VELOCIDAD CONSTANTE.

El modelo que representa este caso se esquematiza de la siguiente manera:



Tal como se señalara en relación con el modelo de un compartimento, la concentración del fármaco aumenta hasta alcanzar un estado estacionario. En un modelo de dos compartimentos, la variación de la cantidad de fármaco en el compartimento central esta dada por la ecuación diferencial siguiente:

$$\frac{dQ}{dt} = k_0 - k_{10}Q - k_{12}Q + k_{21}P \quad [2.223]$$

ecuación que integrada y expresada en términos de concentración da:

$$C = \frac{k_0}{V_C k_{10}} \left(1 - \frac{k_{10} - \beta}{\alpha - \beta} e^{-\alpha t} - \frac{\alpha - k_{10}}{\alpha - \beta} e^{-\beta t} \right) \quad [2.224]$$

la cual para $t = \infty$ queda reducida a:

$$C_{\infty} = \frac{k_0}{V_C k_{10}} \quad [2.225]$$

Esta ecuación indica que la concentración de fármaco en el plasma alcanza un valor asintótico que es igual a la velocidad de infusión dividida por la depuración total. Las infusiones sin dosis inicial presentan un problema: se requiere demasiado tiempo para obtener una concentración que se aproxime a C_{∞} , sobre todo en el caso de fármacos cuya vida media de eliminación es larga. Por este motivo, en la práctica se administra una dosis inicial para lograr un nivel terapéutico del fármaco en la sangre y luego se prosigue con una infusión con el fin de mantener constante este nivel. En este caso, la concentración del fármaco en el cuerpo está dada por la suma de las ecuaciones (2.185) y (2.224). Los valores de la dosis inicial y la velocidad de infusión son críticas para determinar la evolución de la concentración plasmática del fármaco. Algunos autores (25) recomiendan que se use la relación $Q_0 = k_0/k_{10}$ para determinar la dosis inicial a administrar, mientras que otros (26) recomiendan la relación $Q_0 = k_0/\beta$.

Wagner (27) ha sometido a estudio crítico estas dos relaciones y concluye que, con el empleo de $Q_0 = k_0/k_{10}$, la concentración plasmática desciende rápidamente al comienzo, alcanza un mínimo y luego aumenta lentamente hasta lograr el equilibrio estacionario. En cambio, si se emplea la relación $Q_0 = k_0/\beta$ la dosis es mayor y, al ser inyectada, la concentración desciende rápidamente por efecto de la distribución y luego se mantiene constante. Estas diferencias las podemos apreciar en la fig 2.27.

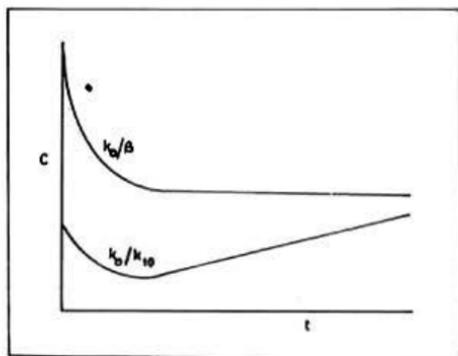


Fig. 2.27. Evolución de la concentración plasmática en función del tiempo cuando la dosis inicial es: $Q_0 = k_0/\beta$ ó $Q_0 = k_0/k_{10}$.

En los estudios de biodisponibilidad es frecuente el empleo de inyecciones intravenosas rápidas con el objeto de evaluar la biodisponibilidad absoluta de

algún preparado farmacéutico. Ocasionalmente, debido a una toxicidad potencial del fármaco, irritación o solubilidad limitada, no es posible inyectar el fármaco mediante un bolo y es más fácil evitar este inconveniente administrando el fármaco intravenosamente a una velocidad lenta. Loo y Riegelmann (28) han derivado una ecuación que permite obtener los parámetros como si la administración hubiera sido realizada por un bolo i.v. La ecuación es aplicable a todos los modelos compartimentales que pueden ser descritos por una ecuación exponencial lineal. La ecuación general se expresa como:

$$(C)_{\text{post}} = \sum_{i=1}^n \frac{A_i (1 - e^{-k_i \tau})}{k_i \tau} e^{-k_i t'} \quad [2.226]$$

donde $(C)_{\text{post}}$ es la concentración plasmática a tiempo t' después del término de la infusión; τ es tiempo que dura la infusión; k_i es la constante de primer orden de la respectiva fase de decrecimiento exponencial de la curva y A_i es el intercepto a tiempo cero.

Para el modelo de dos compartimentos, la ecuación quedaría expresada entonces como:

$$(C)_{\text{post}} = \frac{A (1 - e^{-\alpha \tau})}{\alpha \tau} e^{-\alpha t'} + \frac{B (1 - e^{-\beta \tau})}{\beta \tau} e^{-\beta t'} \quad [2.227]$$

donde A y B son los respectivos interceptos que resultarían si la dosis hubiera sido administrada por un bolo i.v. El cálculo de A y B se realiza de acuerdo a la siguiente ecuación de uso general:

$$A_i = \frac{k_i \tau}{1 - e^{-k_i \tau}} A'_i \quad [2.228]$$

donde A'_i es el intercepto obtenido experimentalmente de la curva de concentración plasmática en función del tiempo una vez que la infusión termina. Esta corrección es necesaria ya que mientras mayor es el tiempo de infusión, mayor es la diferencia de A_i respecto a A'_i .

Si se ha administrado una dosis instantánea inicial seguida de una infusión, la concentración de fármaco en el cuerpo está dada por la suma de las ecuaciones [2.185] y [2.224], como lo habíamos visto anteriormente. Luego de un reordenamiento de estas ecuaciones se obtiene:

$$(C)_{\text{post}} = A_1 e^{-\alpha t'} + B_1 e^{-\beta t'} \quad [2.229]$$

donde:

$$A_1 = \frac{A}{Q_0} \left[Q_0 e^{-\alpha t} + \frac{k_0}{\alpha} (1 - e^{-\alpha t}) \right] \quad [2.230]$$

$$B_1 = \frac{A}{Q_0} \left[Q_0 e^{-\beta t} + \frac{k_0}{\beta} (1 - e^{-\beta t}) \right] \quad [2.231]$$

La ecuación [2.229] es equivalente a la ecuación biexponencial que define a una inyección instantánea.

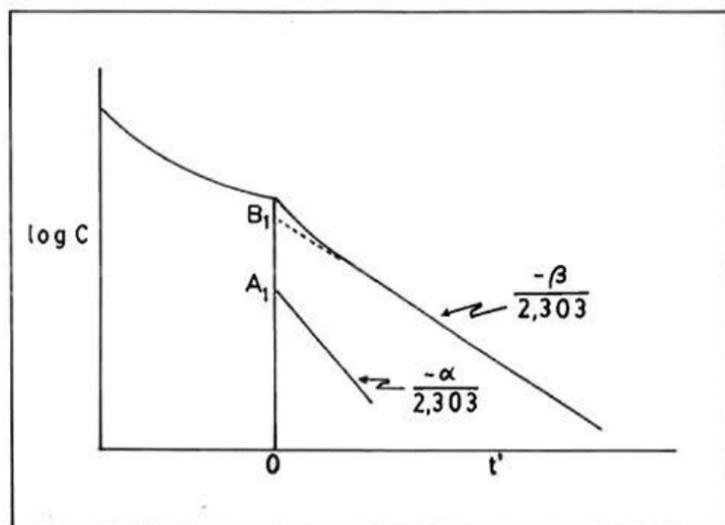


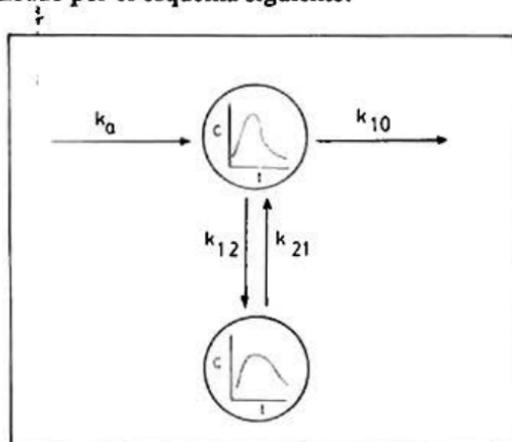
Figura 2.28 Perfil de concentración plasmática versus tiempo durante el período de infusión con dosis instantánea y suspensión de la infusión (a tiempo 0 en el gráfico).

Luego, al suspender la infusión, obtenemos un perfil como el de la figura [2.28], de donde pueden obtenerse las constantes α , β , A_1 y B_1 . Los valores de A y B se obtienen de las ecuaciones [2.230] y [2.231].

La relación entre la concentración inicial C_0 y la concentración de equilibrio C_{ee} , es igual a k_{10}/β . La relación inversa β/k_{10} indica el grado de compartimentalización del fármaco. Mientras más pequeña es esta relación, más grande es la cantidad de fármaco en el compartimento periférico comparada con la del compartimento central.

2.2.3.1.3 CALCULO DE LA CONSTANTE DE VELOCIDAD DE ABSORCION EN UN MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS.

El modelo que representa esta situación farmacocinética es esencialmente el indicado por el esquema siguiente:



La ecuación que describe este proceso cinético esta dada por:

$$C = A_1 e^{-\alpha t} + A_2 e^{-\beta t} + A_3 e^{-k_a t} \quad [2.232]$$

donde:

$$A_1 = \frac{k_a FD}{Vc} \left[\frac{(k_{21} - k_a)}{(k_a - \alpha)(\beta - \alpha)} \right] \quad [2.233]$$

$$A_2 = \frac{k_a FD}{Vc} \left[\frac{(k_{21} - \beta)}{(k_a - \beta)(\alpha - \beta)} \right] \quad [2.234]$$

$$A_3 = \frac{k_a FD}{Vc} \left[\frac{(k_{21} - k_a)}{(\alpha - k_a)(\beta - k_a)} \right] \quad [2.235]$$

La constante de absorción en la mayoría de los fármacos administrados en forma fácil de absorber es mayor que la velocidad de eliminación y, como por definición $\alpha \gg \beta$, en algún momento los términos $e^{-k_1 t}$ y $e^{-\alpha t}$ se aproximan a cero y la ecuación [2.232] se reduce a:

$$C = A_2 e^{-\beta t} \quad [2.236]$$

De ahí que el gráfico del logaritmo de la concentración plasmática en función del tiempo represente una curva triexponencial cuyo segmento terminal es rectilíneo. Esta curva queda expresada en [2.236], de donde puede obtenerse el valor de β , ya que la pendiente de esta recta es $-\beta/2,303$ y el valor de A_2 se obtiene de la ordenada en el origen. Por el método de los residuales es posible obtener A_1 , A_3 y k_1 . Sin embargo, para muchos fármacos, k_1 tiene una magnitud similar a α , de modo que la fase de distribución no se observa después de una administración oral y las curvas de $\log C$ versus t suelen aparentar ser biexponenciales; es decir, estas curvas dan la impresión de que el fármaco se absorbe conforme a un modelo de dos compartimentos. Por este motivo, en algunos casos es imprescindible recurrir a la inyección intravenosa para visualizar la fase α ya que ésta no puede manifestarse por el método de los residuales debido a que se encuentra enmascarada por k_1 .

De la integración de la ecuación [2.202] entre los límites de tiempo $t=0$ y $t=\infty$ se obtiene el área total bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo:

$$\int_0^{\infty} C \, dt = \frac{A_1}{\alpha} + \frac{A_2}{\beta} + \frac{A_3}{k_1} \quad [2.237]$$

La sustitución de los valores de A_1 , A_2 y A_3 conduce a otras equivalencias:

$$\int_0^{\infty} C \, dt = \frac{FD \, k_{21}}{V_c \, \alpha \beta} \quad [2.238]$$

$$\int_0^{\infty} C \, dt = \frac{FD}{V_c \, k_{10}} \quad [2.239]$$

A. METODO DE LOO Y RIEGELMAN

Es una extensión del método de Wagner y Nelson (11) visto para un modelo monocompartimental. Tal como en aquel método, no existen limitaciones en

cuanto al orden del proceso de absorción. Sin embargo, este método requiere que el fármaco sea administrado previamente en forma intravenosa con el objeto de determinar las constantes de intercambio.

La ecuación de Loo y Riegelmann (29) se expresa corrientemente por:

$$\frac{At}{Vd} = C_t + k_{10} \int_0^t C dt + C_p \quad [2.240]$$

donde C_t y C_p representan las concentraciones en el comportamiento central y el comportamiento periférico, respectivamente. C_p se evalúa a base de la ecuación diferencial que representa la velocidad de intercambio con el comportamiento periférico:

$$\frac{dC_p}{dt} = k_{12} C - k_{21} C_p \quad [2.241]$$

Como k_{12} y k_{21} pueden determinarse a partir de los datos de concentración plasmática, si ésta se expresa en función del tiempo, la solución de la ecuación [2.241] se obtiene suponiendo que entre dos intervalos de tiempo, t_n y t_{n-1} , la curva de nivel plasmático es aproximadamente recta y, por lo tanto, es posible substituir C por C_n basándose en la ecuación de la línea recta:

$$C_{t_n} = C_{t_{n-1}} + M\Delta t \quad [2.242]$$

donde:

$$t = t_n - t_{n-1}$$

$$C = C_{t_n} - C_{t_{n-1}}$$

$$M = \frac{\Delta C}{\Delta t}$$

Se puede substituir ahora C por $(C_p)_{t_n}$ en la ecuación [2.241], la que después de la integración toma la forma:

$$(C_p)_{t_n} = \frac{k_{12} C_{t_{n-1}}}{k_{21}} (1 - e^{-k_{21} \Delta t}) + k_{12} \frac{\Delta C \Delta t}{2} + (C_p)_{t_{n-1}} e^{-k_{21} \Delta t} \quad [2.243]$$

Tal como el método de Wagner y Nelson, se evalúa el área bajo la curva hasta

$t=t$ luego el área hasta infinito dividiendo la última concentración obtenida por β . Finalmente, se estima el logaritmo del porcentaje de fármaco no absorbido, el cual se lleva a un gráfico en función del tiempo calculándose la constante de absorción desde la pendiente de la recta obtenida.

En el ejemplo dado en las tablas 2.4 y 2.5, se ilustra el caso de un producto hipotético, administrado en una dosis de 500 mg y en el cual una inyección intravenosa originó las siguientes constantes:

$$k_{10} = 0,15 \text{ hr}^{-1}; k_{12} = 0,28 \text{ hr}^{-1} \text{ y } k_{21} = 0,33 \text{ hr}^{-1}$$

La tabla 2.4 indica la serie de cálculos realizados a partir de los datos sanguíneos de la columna 2, a los tiempo de la columna 1, para obtener la concentración en el compartimento periférico para cada tiempo (C_p)_{tn}.

Luego, el método prosigue de la misma manera que el método de Wagner y Nelson, calculando las áreas bajo la curva para cada tiempo, multiplicándolas por k_{10} y sumándole C_i y (C_p)_{tn} para cada tiempo como se ejemplifica en la tabla 2.5.

El método de Loo y Riegelmann se puede usar para fármacos que presentan una farmacocinética lineal en un modelo multicompartmental en el cual se supone que la eliminación tiene lugar exclusivamente desde el compartimento central. Si bien tal suposición puede ser correcta para la mayoría de los fármacos, en otros, esta aproximación no puede ser la adecuada. Además, este método está basado en la suposición de que los parámetros farmacocinéticos son los mismos durante una administración intravenosa y una oral, lo cual constituye una restricción en el sentido de que para aplicar el método de Loo y Riegelman es preciso contar con los parámetros obtenidos por vía intravenosa. Por otra parte, la ecuación de Loo y Riegelman proporciona solamente valores aproximados de A_t/V_d , ya que supone un segmento lineal entre dos concentraciones y tiempo (ΔC y Δt).

B. METODO DE WAGNER PARA DOS COMPARTIMENTOS

Wagner (30), en un intento por subsanar esta restricción, desarrolló un método que permitiría aplicar el método de Wagner y Nelson. Posteriormente (31), desarrolló ecuaciones de absorción exactas para los casos en que la disposición de los fármacos es descrita por uno, dos o tres términos exponenciales y de aplicabilidad más simple que el método de Loo y Riegelman, aún cuando para los modelos multicompartmentales es igualmente necesario contar con los datos farmacocinéticos obtenidos por una administración intravenosa.

La ecuación para un modelo bicompartimental es:

TABLA 2.4 Ejemplo de cálculo de la concentración de fármaco en el compartimento periférico (C_p)

(a) t(hr)	(b) C_t ($\mu\text{g/ml}$)	ΔT (hr)	(c) ΔC ($\mu\text{g/ml}$)	(d) $\frac{k_{12} \Delta C \Delta t}{2}$	(e) $C_{t, n-1}$	(f) $\frac{k_{12}}{k_{21}} C_{t, n-1} (1 - e^{-k_{21} \Delta t})$	(g) $C_{t, n-1} e^{-k_{21} \Delta t}$	(h) $C_p(t_n)$
0,25	2,1	0,25	2,1	0,074	0	0	0	0,074
0,5	3,2	0,25	1,1	0,039	2,1	0,141	1,934	2,114
1,0	5,8	0,5	2,6	0,182	3,2	0,413	2,713	3,308
1,5	7,0	0,5	1,2	0,084	5,8	0,748	4,918	5,750
2,0	7,9	0,5	0,9	0,063	7,0	0,903	5,935	6,901
2,5	8,3	0,5	0,4	0,028	7,9	1,019	6,698	7,745
3,0	8,6	0,5	0,2	0,014	8,3	1,071	7,038	8,123
3,5	8,4	0,5	-0,2	-0,014	8,6	1,109	7,292	8,387
4,0	8,0	0,5	-0,4	-0,028	8,4	1,083	7,122	8,177
5,0	7,2	1,0	-0,8	-0,112	8,0	1,907	5,751	7,546
6,0	6,7	1,0	-0,5	-0,070	7,2	1,716	5,176	6,822
7,0	6,2	1,0	-0,5	0,070	6,7	1,597	4,817	6,344
10,0	5,0	3,0	-1,2	-0,504	6,2	3,304	2,304	5,554
15,0	3,1	15,0	-1,9	-1,330	5,0	3,426	0,960	3,056

TABLA 2.5 Cálculo de la Fracción no absorbida.

(a) t(hr)	(b) $C_t(\mu\text{g/ml})$	(c) $(ABC)_{t_0}^{t_n}$ ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$)	(d) $k_{10}(ABC)_{t_0}^{t_n}$	(e) $(C_p)_{t_n}$ ($\mu\text{g/ml}$)	(f) $AtVd^*$	(g) $1-A/A_0$
0,25	2,1	0,263	0,039	0,074	2,213	0,891
0,5	3,2	0,926	0,139	2,114	5,453	0,731
1,0	5,8	3,176	0,476	3,308	9,585	0,527
1,5	7,0	6,376	0,956	5,750	13,706	0,323
2,0	7,9	10,101	1,515	6,901	16,361	0,192
2,5	8,3	14,151	2,213	7,745	18,168	0,103
3,0	8,6	18,376	2,756	8,123	19,479	0,038
3,5	8,4	22,626	3,394	8,387	20,181	
4,0	8,0	26,726	4,009	8,177	20,186	
5,0	7,2	34,326	5,149	7,546	19,895	
6,0	6,7	41,276	6,191	6,822	19,713	
7,0	6,2	47,726	7,159	6,344	19,703	
10,0	5,0	64,526	9,679	5,554	20,233	
15,0	3,1	84,776	12,716	3,056	21,872	

* $AtVd = Ct + k_{10} (ABC)_{t_0}^{t_n} + (C_p)_{t_n}$. Del gráfico de $\log AtVd$ vs t obtenemos k_{10} . En este caso el valor es 1.093 hr^{-1}

TABLA 2.6 Ejemplo de la aplicación del Método de Wagner para un modelo de dos compartimentos

(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)	(g)	(h)	(i) -	(j)-	(k)
t(hr)	C_t ($\mu\text{g/ml}$)	$\int_0^t C_t dt$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)	$k_{10} \int_0^t C_t dt$	$C_t e^{+k_{21}t}$	$\int_0^t C_t e^{+k_{21}t} dt$	$k_{12} e^{-k_{21}t}$	$k_{12} e^{-k_{21}t} \int_0^t C_t e^{+k_{21}t} dt$ (f+g)	At/Vd (b+d+h)	$\frac{A_1}{A_-}$	$1 - \frac{A_1}{A_-}$
0,25	2,1	0,263	0,039	2,281	0,285	0,258	0,074	2,213	0,113	0,887
0,50	3,2	0,926	0,139	3,774	1,042	0,237	0,247	3,586	0,182	0,818
1,0	5,8	3,176	0,476	8,068	4,003	0,201	0,804	7,080	0,360	0,640
1,5	7,0	6,376	0,956	11,484	8,891	0,171	1,520	9,476	0,482	0,518
2,0	7,9	10,101	1,515	15,285	15,583	0,145	2,260	11,675	0,594	0,406
2,5	8,3	14,151	2,123	18,940	24,139	0,123	2,970	13,393	0,681	0,319
3,0	8,6	18,376	2,756	23,145	34,660	0,104	3,605	14,961	0,761	0,239
3,5	8,4	22,626	3,394	26,662	47,112	0,088	4,146	15,940	0,811	0,189
4	8,0	26,726	4,009	29,947	69,264	0,075	4,595	16,604	0,844	0,156
5	7,2	34,326	5,149	37,490	94,983	0,054	5,129	17,478	0,889	0,111
6	6,7	41,276	6,191	48,526	137,991	0,039	5,381	18,272	0,929	0,071
7	6,2	47,726	7,159	62,461	193,485	0,028	5,418	18,777	0,955	0,045
10	5,0	64,526	9,679	135,563	490,521	0,010	4,905	19,584	0,996	0,004
15	3,1	84,776	12,716	437,642	1.923,534	0,002	3,847	19,663	1,000	0,000

$$k_{10} = 0,15 \text{ hr}^{-1} \quad k_{12} = 0,28 \text{ hr}^{-1} \quad k_{21} = 0,33 \text{ hr}^{-1}$$

$$\frac{A_t}{Vd} = C_t + k_{10} \int_0^t C dt + k_{12} e^{-k_{21}t} \int_0^t C e^{k_{21}t} dt \quad [2.244]$$

El tercer término de la ecuación [2.244] es una expresión exacta para la obtención de $(C_p)_m$ y reemplaza a la ecuación [2.241]. Cabe hacer notar que la segunda integral lleva el término $k_{21}t$ con signo positivo.

En la tabla 2.6 se realiza un ejercicio aplicando esta ecuación modificada de Wagner.

La última columna de la tabla 2.6 representa la fracción no absorbida al tiempo de la primera columna. El logaritmo de la fracción no absorbida versus tiempo origina una recta con pendiente negativa de donde puede obtenerse la constante de velocidad de absorción, k_a , que en este ejemplo es de $0,458 \text{ hr}^{-1}$.

C. METODOS DE CONVOLUCION Y DECONVOLUCION.

Los estudios de biodisponibilidad, especialmente, determinan la velocidad de entrada del fármaco al organismo por un proceso de absorción, la mayoría de las veces, de primer orden.

Aparte de los métodos mencionados anteriormente, se han descrito numerosos métodos para evaluar la absorción como un factor de entrada ("input"), los cuales pueden catalogarse como métodos modelo dependientes y modelo independientes.

Los métodos modelo dependientes son los que hemos analizado hasta ahora, los cuales se ajustan a un modelo específico para la absorción. Por ej. absorción de orden cero o de primer orden y modelos mono o multicompartmentales. Estos métodos han sido objeto de críticas frecuentes ya que no permiten obtener estimaciones confiables de las cinéticas de entrada o de disposición debido a que suponen procesos simples, a veces, lejos de la realidad.

Los modelos independientes presentan una mayor flexibilidad puesto que no se ajustan a modelo alguno ni a tipo de cinética en particular y se basan en un análisis matemático de sistemas lineales. Esta última característica los hace ser más complejos ya que es necesario un manejo matemático complicado y los métodos de análisis de datos son altamente sensibles al error que presentan los datos.

Si tenemos las funciones siguientes: P, Q y G, que representan respectivamente las funciones de "entrada", de "salida" y la respuesta característica del sistema, y suponemos que $Q(t)=0$ para $t<0$, las tres funciones están relacionadas por la integral de convolución:

$$Q(t) = \int_0^t P(\tau) G(t - \tau) dt = P(t) * G(t) \quad [2.245]$$

Los métodos de deconvolución para resolver la ecuación [2.245] constituyen una herramienta para determinar la liberación y absorción de fármacos, en los casos que exista una administración intravenosa o una dosis administrada por una vía extravascular (corrientemente oral).

El término "entrada" al cual nos hemos referido, indica la velocidad a la cual una sustancia entra al sistema en un punto particular. La entrada puede provenir de una fuente externa (forma farmacéutica) o de un proceso metabólico "in vivo". El término "respuesta" está abierto a un amplio rango de interpretaciones, dependiendo de la propiedad particular del sistema interesado. Una posible respuesta es la concentración sanguínea o plasmática de una sustancia o un metabolito de esa sustancia, la velocidad de excreción urinaria de una sustancia o de un metabolito de esa sustancia, o bien, puede tratarse de una respuesta farmacológica.

El problema es estimar la función $P(t)$ cuando se dispone de los datos experimentales $G(t)$ y $Q(t)$. Este procedimiento es el que se denomina corrientemente como "deconvolución numérica".

Aún cuando $G(t)$ y $Q(t)$ son conocidos analíticamente, la integral definida por la ecuación [2.245] no puede ser resuelta, excepto en ciertos casos, para $P(t)$, a través de las transformadas de Laplace:

$$q(s) = p(s) g(s) \quad [2.246]$$

cuya solución es:

$$p(s) = \frac{y(s)}{g(s)} \quad [2.247]$$

dónde $p(s)$, $q(s)$ y $g(s)$ son las transformadas de Laplace para $P(t)$ y $G(t)$, respectivamente.

Vaughan y Dennis (32) han empleado una función de entrada tipo "escalera", en un conjunto de pulsos rectangulares de duración $P_j - P_{j-1}$ y de intensidad I_j , comenzando cada uno a $t=P_{j-1}$.

La deconvolución permite calcular la entrada al sistema (porcentaje de absorción) y la convolución, operación inversa, permite determinar la función respuesta a partir de una función de entrada (por ej. el porcentaje disuelto "in vitro").

Por otra parte, Cutler (33-35) ha propuesto una deconvolución numérica mediante los cuadrados menores, que se caracteriza por emplear un operador lineal (L) conocido, sobre la función de entrada para obtener la función de salida.

Si tenemos una unidad de dosis de una sustancia de interés, situada en un

punto particular a tiempo $t=0$, $G(t)$ es la respuesta resultante, la cual se denomina "unidad de respuesta al impulso". Si deseamos calcular la velocidad de absorción, el impulso "unidad de dosis" requerido para la aplicación de la ecuación [2.245] es la dosis introducida a la circulación sanguínea.

La aplicación farmacocinética de $P(t)$ y $G(t)$ requiere una especial atención. En la práctica la entrada es, generalmente, especificada de antemano y la unidad impulso respuesta es determinada de la respuesta a una entrada conocida. El cálculo se simplifica cuando $P(t)$ se efectúa a una velocidad constante.

Süverkrüp y cols. (36) han comparado algunos métodos de deconvolución, como el método trapezoidal, el de balance de material y el de los cuadrados menores. Trabajos de esta naturaleza han realizado también Chan y Gibaldi (37).

2.2.3.2 VOLUMENES DE DISTRIBUCION EN MODELOS MULTICOMPARTIMENTALES.

En estos modelos, el concepto de volumen de distribución reviste mucho más importancia que el relacionado con un modelo monocompartmental y, desde luego la caracterización de este parámetro implica una mayor complejidad. En un modelo monocompartmental, el volumen de distribución está representado solamente por el volumen del compartimento sanguíneo y, a lo sumo, por el de los tejidos de gran irrigación e intercambio como es el hígado, el corazón, los pulmones, etc., el conjunto de los cuales se considera como un todo. En el caso de un modelo abierto de dos compartimentos hay que considerar por separado los volúmenes del compartimento central (V_c) y el del compartimento periférico (V_p).

Como ya se ha expresado anteriormente, el volumen de distribución en un sistema de un compartimento abierto está dado por la relación existente entre la dosis administrada por vía intravenosa y la concentración plasmática a tiempo cero del fármaco en el torrente sanguíneo, generalmente obtenida en forma gráfica.

En un sistema de dos compartimentos, la expresión que se emplea corrientemente, determina el volumen de distribución en el momento en que las velocidades de intercambio entre dos compartimentos son idénticas, lo que equivale a decir que en este momento el compartimento periférico cede al compartimento central una cantidad de fármaco igual a la que recibe de éste. El valor obtenido en el máximo de esta curva corresponde al estado de equilibrio estacionario (38) denominado también equilibrio de distribución.

En los fármacos que se distribuyen en multicompartmentos, además del volumen del compartimento periférico o tisular, existen otros volúmenes hipotéticos que analizaremos a continuación.

Volumen del compartimento central (Vc)

El volumen del compartimento central, Vc, es útil para describir los cambios de la concentración de fármacos ya que éste es el compartimento de donde se pueden obtener muestras sanguíneas para el análisis farmacocinético. El Vc es útil en el cálculo de la depuración total de un fármaco del organismo así como también da una idea de la distribución del agua corporal (39). Tal como en un modelo monocompartimental, el Vc puede obtenerse de la relación:

$$V_c = \text{dosis} / C_0 \quad [2.248]$$

como en un modelo bicompartimental $C_0 = A + B$, el volumen de distribución resulta ser igual a:

$$V_c = \frac{Q_0}{A + B} \quad [2.249]$$

Una ecuación general para determinar el volumen del compartimento central respecto de cualquier modelo de n compartimentos es:

$$V_c = \frac{\text{Dosis}}{\sum n_i} \quad [2.250]$$

en la cual $\sum n_i$ es la suma de n valores de los respectivos interceptos en la ordenada.

Alternativamente, el volumen del compartimento central puede ser calculado del área total bajo la curva de manera similar al cálculo del Vd en un modelo monocompartimental:

$$V_c = \frac{\text{Dosis}}{K(ABC)_{0-\infty}} \quad [2.251]$$

En el caso de un modelo de dos compartimentos:

$$V_d = \frac{\text{Dosis}}{k_{10}(ABC)_{0-\infty}} \quad [2.252]$$

Volumen de distribución aparente en el estado de equilibrio estacionario (Vd_{eq}).

En el estado de equilibrio estacionario, la velocidad de entrada del fármaco al compartimento periférico o tisular desde el compartimento central, se realiza

a una velocidad que es igual a la velocidad de salida desde el compartimento periférico hacia el compartimento central.

Estas velocidades de transferencia están descritas por las siguientes expresiones:

$$Q_p k_{21} = Q_c k_{12} \quad [2.253]$$

$$Q_p = \frac{k_{12} Q_c}{k_{21}} \quad [2.254]$$

donde Q_c y Q_p son las cantidades de fármaco en los compartimentos central y el periférico, respectivamente.

Como la cantidad de fármaco en el compartimento central es igual a $V_c C_c$, la sustitución en la ecuación anterior nos conduce a:

$$Q_p = \frac{k_{12} C_c V_c}{k_{21}} \quad [2.255]$$

La cantidad total de fármaco en el cuerpo en el estado estacionario es igual a la suma de las cantidades de fármaco en el compartimento central y en el compartimento periférico. Luego, el volumen de distribución aparente en el estado estacionario $(Vd)_{\infty}$ se obtiene dividiendo la cantidad total de fármaco en el cuerpo por la concentración del fármaco en el compartimento central en el estado estacionario:

$$(Vd)_{\infty} = \frac{Q_c + Q_p}{C_c} \quad [2.256]$$

Por sustitución de la ecuación [2.255] en la ecuación [2.256] y expresando Q_c como $C_c V_c$, una ecuación más útil para el cálculo de $(Vd)_{\infty}$ es:

$$(Vd)_{\infty} = \frac{C_c V_c + k_{12} V_c C_c / k_{21}}{C_c} \quad [2.257]$$

la cual se reduce a:

$$(Vd)_{\infty} = V_c + \frac{k_{12}}{k_{21}} V_c \quad [2.258]$$

Otras expresiones que nos permiten calcular el volumen aparente de

distribución en el estado estacionario son:

$$(Vd)_{\infty} = Vc \left(\frac{k_{12} + k_{21}}{k_{21}} \right) = Vc \left(\frac{\alpha + \beta - k_{10}}{k_{21}} \right) \quad [2.259]$$

Volumen de distribución extrapolado.

Este volumen corresponde a la dosis dividida por el intercepto obtenido por extrapolación de la recta de declinación exponencial cuando se ha alcanzado el equilibrio de distribución:

$$(Vd)_{\text{extrap}} = \frac{\text{Dosis}}{\beta} \quad [2.260]$$

también se puede obtener a partir de otras constantes:

$$(Vd)_{\text{extrap}} = \frac{\alpha - \beta}{k_{21} - \beta} \quad [2.261]$$

Volumen de distribución por área.

También se le conoce como $(Vd)_{\beta}$; se obtiene a través de ecuaciones similares a aquellas empleadas para calcular Vc , excepto que la constante K se reemplaza por la constante β . La ecuación [2.262] muestra algunas de las formas de expresión de este volumen:

$$(Vd)_{\text{área}} = (Vd)_{\infty} + \frac{k_{10} - \beta}{k_{21}} = \frac{k_{21} + k_{12}}{k_{21}} + \frac{k_{10} - \beta}{k_{21}} Vp \quad [2.262]$$

Como la depuración total es igual a $\text{Dosis}/(ABC)_{0-\infty}$, el volumen por área puede ser expresado en términos de la depuración total y de la constante beta:

$$(Vd)_{\beta} = \frac{Cl}{\beta} \quad [2.263]$$

Por sustitución de $k_{10} Vc$ por la depuración en la ecuación [2.263] se obtiene:

$$(Vd)_{\beta} = \frac{k_{10} Vc}{\beta}$$

$$(Vd)_{\text{área}} = \frac{\text{Dosis}}{\beta \int_0^{\infty} C dt} \quad [2.264]$$

Como puede apreciarse en estas dos últimas ecuaciones, el $(Vd)_0$ es afectado por los cambios de eliminación total (por ej. β) y por cambio de la depuración total del fármaco en el organismo. Por el contrario, el $(Vd)_{\infty}$ no es afectado por los cambios de eliminación. Este volumen refleja los cambios en la distribución y no cambios debidos a la función renal.

Volumen del compartimento periférico (V_p).

El volumen aparente del compartimento periférico (V_p), es un volumen solamente conceptual y no representa algún volumen anatómico. Este volumen puede calcularse a partir de las constantes de velocidad de transferencia entre ambos compartimentos y del volumen del compartimento central:

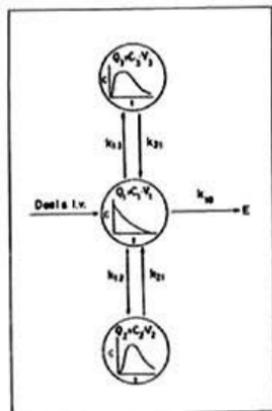
$$V_p = \frac{P}{C_{\infty}} = \frac{k_{12}}{k_{21}} V_c \quad [2.265]$$

Las magnitudes relativas de estos volúmenes son:

$$(Vd)_{\text{extrap.}} > (Vd)_{\text{fma}} > (Vd)_{\infty} > V_c$$

2.2.3.2 MODELO TRICOMPARTIMENTAL

Este modelo es una extensión del modelo de dos compartimentos con un compartimento adicional como se muestra en el esquema siguiente:



En este modelo la distribución se realiza en forma rápida en el compartimento central; menos rápida en el segundo compartimento y menos rápida aún en el tercer compartimento, representado por tejidos profundos, de poca accesibilidad a la mayoría de los fármacos. La eliminación se efectúa, tal como lo expresára-

mos en el caso del modelo bicompartimental, desde el compartimento central.

La ecuación que describe este tipo de situación farmacocinética está dada por:

$$C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} + Ge^{-\gamma t} \quad [2.266]$$

donde:

$$A = \frac{Q_0 (k_{21} - \alpha)(\alpha - k_{31})}{V_c (\gamma - \alpha)(\alpha - \beta)} \quad [2.267]$$

$$B = \frac{Q_0 (k_{21} - \beta)(k_{31} - \beta)}{V_c (\alpha - \beta)(\gamma - \beta)} \quad [2.268]$$

$$G = \frac{Q_0 (k_{21} - \gamma)(k_{31} - \gamma)}{V_c (\gamma - \alpha)(\gamma - \beta)} \quad [2.269]$$

en las cuales $\gamma > \alpha > \beta$

En este modelo el área bajo la curva de concentración sanguínea versus tiempo está dada por:

$$(ABC)_{0-\infty} = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta} + \frac{G}{\gamma} \quad [2.270]$$

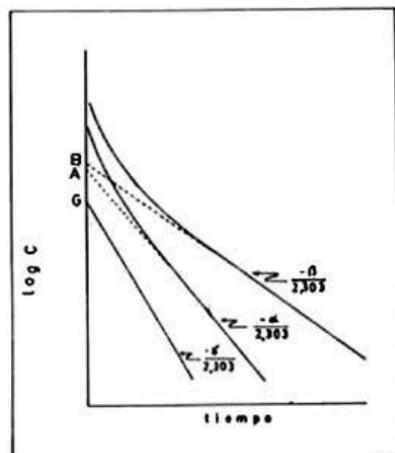


Fig. 2.29 Curva de nivel plasmático de un fármaco que se distribuye de acuerdo a un modelo abierto de tres compartimentos luego de una inyección intravenosa.

En consecuencia, el gráfico de la concentración plasmática versus tiempo está representado por una curva de tipo triexponencial, desde donde, por el método de los residuales, pueden obtenerse los parámetros que caracterizan dicha curva, como se ejemplifica en la figura 2.29

2.4. PARAMETROS FARMACOCINETICOS MODELO INDEPENDIENTES

En los últimos años, el análisis de los momentos estadísticos ha sido desarrollado en el campo farmacocinético como un método para comprender mejor el comportamiento de un fármaco en el organismo, es decir, la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción. Como los momentos estadísticos son característicos de la forma de las curvas estadísticas de distribución como las curvas de concentración plasmática o de velocidad de excreción urinaria, ambas en función del tiempo, ellos son solamente dependientes de los respectivos datos observados en función del tiempo y son independientes del modelo farmacocinético compartimental. El momento cero representa el área total bajo la curva o la cantidad total de fármaco excretado por la orina, los cuales son ampliamente utilizados como parámetros modelo independientes.

La aplicación del concepto de los momentos estadísticos en los tratamientos farmacocinéticos fue desarrollado, en forma simultánea, por Yamaoka y cols. (40) y por Cutler (41), en 1978. Este concepto tiene, en la actualidad, muchas aplicaciones en los cálculos farmacocinéticos, particularmente en la estimación del tiempo involucrado en la liberación "in vivo" y el proceso de absorción.

El tránsito de las moléculas de un fármaco a través del organismo es un proceso estocástico. Luego, el movimiento de las moléculas individuales a través del cuerpo está gobernado por la probabilidad ya que ellas no pueden ser absorbidas, metabolizadas o excretadas todas al mismo tiempo. Así, el tiempo de residencia del fármaco en el cuerpo puede concebirse como una distribución de frecuencias con una media y una varianza alrededor de esta media. El análisis de la función de distribución puede realizarse por el uso del método de los momentos estadísticos.

El perfil de concentración plasmática en función del tiempo, luego de una dosis de un fármaco, puede ser considerada como una curva de distribución estadística donde los tres primeros momentos (cero al segundo) de la curva pueden definirse como:

$$ABC = \int_0^{\infty} C \, dt \quad [2.271]$$

$$TMR = \frac{\int_0^{\infty} tC \, dt}{\int_0^{\infty} C \, dt} \quad [2.272]$$

$$VTR = \frac{\int_0^{\infty} (t - TMR)^2 C \, dt}{\int_0^{\infty} C \, dt} \quad [2.273]$$

donde t es el tiempo y el área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo (ABC), el tiempo medio de residencia (TMR) y la varianza de la residencia en el cuerpo (VTR) son los momentos cero, primero y segundo, respectivamente.

En farmacocinética se emplea frecuentemente el área bajo la curva desde tiempo cero a infinito. El área bajo la curva del primer momento se define como el área del producto de la concentración plasmática por el tiempo, desde cero hasta infinito (ABMC)_{0-∞}. El TMR es pues, de acuerdo a la ecuación [2.272], la relación entre el área bajo la curva en el primer momento y el área bajo la curva del momento cero, hasta tiempo infinito.

El tiempo medio de residencia puede, entonces, definirse como el tiempo medio para que las moléculas intactas transiten a través del cuerpo e involucra todos los procesos cinéticos, incluyendo la liberación "in vivo" desde la forma farmacéutica, la absorción y todos los procesos de disposición.

En un sentido general, la palabra media en estadística tiene un significado de promedio de una serie de datos, es decir, la sumatoria de todas las observaciones realizadas dividida por el número total de éstas:

$$\text{media} = \bar{x} = \frac{\sum x_i}{n} \quad [2.274]$$

Esta medida supone una distribución normal de los datos. Sin embargo, en farmacocinética se presume que la función de disposición de un fármaco sigue una cinética lineal (declinación exponencial). Luego, una distribución log-normal es la apropiada, por lo cual la media puede definirse por:

$$\text{media} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (\log y_i) \quad [2.275]$$

En teoría, la media se encuentra, en una curva de distribución normal, en el 50% de la población; en cambio en una distribución acumulativa log-normal se encuentra en el 63,2%. Luego, el tiempo medio de residencia representa tiempo para que el 63,2% de la dosis administrada sea eliminada por todos los procesos. Esto permite, además, el empleo de la excreción urinaria acumulativa para estimar el TMR.

El segundo momento de la curva puede emplearse para definir la varianza del tiempo medio de residencia y puede ser calculado por la ecuación:

$$VTR = \frac{\int_0^{\infty} t^2 C dt}{\int_0^{\infty} C dt} = \frac{\int_0^{\infty} (t - TMR)^2 C dt}{\int_0^{\infty} C dt} \quad [2.276]$$

Riegelman y Collier (42, 43) han aplicado esta teoría de los momentos estadísticos a los modelos farmacocinéticos lineales con el objeto de obtener los parámetro modelo independientes. Como:

$$(ABC)_{0-\infty} = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta} \quad [2.277]$$

$$(ABMC)_{0-\infty} = \frac{A}{\alpha^2} + \frac{B}{\beta^2} \quad [2.278]$$

el tiempo medio de residencia, luego de un bolo i.v. resulta ser:

$$TMR_{i.v.} = \frac{A/\alpha^2 + B/\beta^2}{A/\alpha + B/\beta} \quad [2.279]$$

Frecuentemente, la contribución del primer término es muy pequeño en comparación con el área total, por lo que si:

$$\frac{A}{\alpha} < \frac{B}{\beta}; \quad \frac{A}{\alpha^2} \ll \frac{B}{\beta^2}$$

$$TMR_{i.v.} = \frac{1}{\beta} \quad [2.280]$$

Matemáticamente el $TMR_{i.v.}$ para un fármaco que se distribuye de acuerdo a un modelo de dos compartimentos es:

$$TMR_{i.v.} = \frac{1}{\alpha} + \frac{1}{\beta} - \frac{1}{k_{21}} \quad [2.281]$$

En la literatura farmacocinética existe una confusión de términos como por ejemplo, es corriente encontrar en algunos trabajos el término Tiempo Medio de Tránsito (TMT) o Tiempo Medio de Residencia en el Compartimento Central (TMRc). Como puntualizan Kong y Jusko (44), la complejidad para distinguir los diferentes TMR proviene cuando los fármacos presentan cinéticas multiexponenciales. En estos casos, el fármaco se distribuye desde la sangre al tejido periférico y luego regresa al espacio vascular originando, frecuentemente, curvas multiexponenciales. Los sitios receptores de la mayoría de los fármacos se encuentran localizados en los tejidos periféricos y un parámetro como el Tiempo Medio de Residencia del fármaco en el tejido periférico (TMRp) puede dar una mejor cuantificación de la duración media del efecto farmacológico.

Rescigno y Gurrupide (45), han definido y derivado varios de estos parámetros para cinéticas multiexponenciales., entre los cuales tenemos:

Tiempo Medio de Tránsito en el compartimento central (TMT_c).

Este se define como el tiempo promedio que permanece una molécula desde su entrada al compartimento central hasta su salida de éste. Se puede obtener de la ecuación siguiente:

$$\text{TMT}_c = \frac{-C_0}{(dc/dt) |_{t=0}} \quad [2.282]$$

donde C_0 es la concentración plasmática del fármaco a tiempo 0, igual a $A+B$ en un modelo de dos compartimentos. Luego, este parámetro también puede expresarse como:

$$\text{TMT}_c = \frac{A + B}{\alpha A + \beta B} \quad [2.283]$$

o bien

$$\text{TMT}_c = \frac{1}{k_{10} + k_{12}} \quad [2.284]$$

Tiempo medio de Residencia en el compartimento central (TMR_c).

Se define como el tiempo promedio que permanece un fármaco en el compartimento central en todos sus pasajes a través de él. Este parámetro puede ser calculado de acuerdo a la expresión siguiente:

$$\text{TMR}_c = \frac{ABC}{C_0} \quad [2.285]$$

y que también corresponde a:

$$\text{TMR}_c = \frac{A/\alpha + B/B}{A + B} = \frac{1}{k_{10}} = \frac{V_c}{Cl} \quad [2.286]$$

Número de ciclos alrededor del compartimento central(R).

Este se define como el promedio del número de veces que la molécula de un fármaco retorna al compartimento central después del paso a través de él y se obtiene de:

$$R = \frac{\text{TMR}_c}{\text{TMT}_c} - 1 \quad [2.287]$$

ó:

$$\frac{\text{TMR}_c}{\text{TMT}_c} = R + 1 \quad [2.288]$$

Para un modelo bicompartimental :

$$R = \frac{k_{12}}{k_{10}} \quad [2.289]$$

Si no existiera reciclaje, por ejemplo en un modelo monocompartimental, el fármaco pasaría sólo una vez a través del compartimento central y en este caso $\text{TMR}_c = \text{TMT}_c$, por lo que $R=0$. Luego, estos dos términos sólo serían intercambiables en el caso de fármacos que se distribuyen en un modelo monocompartimental.

Tiempo Medio de Tránsito a través del compartimento periférico (TMT_p).

Este parámetro se define como el tiempo promedio que transcurre desde que un fármaco entra al compartimento periférico o tisular hasta que lo abandona. La ecuación que lo define es:

$$\text{TMT}_p = \frac{\text{TMR} - \text{TMR}_c}{R} \quad [2.290]$$

que para un modelo bicompartimental es igual a:

$$TMT_p = \frac{1}{k_{21}} \quad [2.291]$$

PARAMETROS MODELO INDEPENDIENTES EN LA EXCRECIÓN URINARIA

Yamaoka y cols (40), han demostrado que, si la eliminación se efectúa desde el compartimento central (plasma), la velocidad de acumulación del fármaco en la orina (dE/dt) es proporcional a C . Luego dC/dt puede ser substituído por dE/dt en la ecuación [2.238] con idénticos resultados.

$$E_{\infty} = \int_0^{\infty} (dE/dt) dt \quad [2.292]$$

$$(TMR)_{\alpha} = \int_0^{\infty} t (dE/dt) dt / \int_0^{\infty} (dE/dt) dt \quad [2.293]$$

$$(TVR)_{\alpha} = \int_0^{\infty} [t - (TMR)_{\alpha}]^2 (dE/dt) dt / \int_0^{\infty} (dE/dt) dt \quad [2.294]$$

Desgraciadamente, es difícil de medir la velocidad de excreción urinaria de un fármaco ya que dE/dt representa la excreción instantánea. Por este motivo, Voegelé y cols. (46) han propuesto la ecuación siguiente:

$$(TMR)_{\alpha} = \frac{1}{E_{\infty}} \int_0^{\infty} (E_{\infty} - E) dt \quad [2.295]$$

donde $\int_0^{\infty} E_{\infty}$ es el área bajo la curva de velocidad de excreción urinaria en función del tiempo, E es la cantidad acumulativa del fármaco que aparece en la orina a tiempo t y E_{∞} es la cantidad excretada a tiempo infinito. Esta relación es más satisfactoria ya que E es directamente cuantificable.

Como los fármacos muestran generalmente una relación lineal entre la velocidad de excreción y la concentración plasmática,

$$\frac{dE}{dt} = Cl_r \cdot C \quad [2.296]$$

donde Cl_r es la depuración renal. Luego:

$$E_{\infty} = Cl_r (ABC)_{0,\infty} \quad [2.297]$$

$$(TMR)_{\alpha} = (TMR)_{i.v.} \quad [2.298]$$

$$(VTR)_{\alpha} = (VTR)_{i.v.} \quad [2.299]$$

Durante el transcurso de la infusión intravenosa de un fármaco hasta lograr el estado estacionario, la excreción urinaria de éste es exponencial en su etapa inicial. Luego de alcanzado el nivel estacionario, la excreción es lineal, como lo hemos mostrado en la figura 2.12.

Siegel (47) ha demostrado que en un sistema como el descrito, el intercepto de la recta de la cantidad excretada con el eje de las abscisas, que corresponde al tiempo de latencia para alcanzar el estado estacionario, es igual a:

$$t_0 = \frac{(ABMC)_{0-\infty}}{(ABC)_{0-\infty}} = TMR \quad [2.300]$$

Sin embargo, como lo ha hecho notar Siegel (47), los datos de excreción urinaria deben ser extremadamente precisos y deben ser obtenidos, además, después de muchas vidas medias desde el comienzo de la infusión. Por lo tanto, este método sólo puede utilizarse en situaciones clínicas como método para obtener una estimación aproximada del TMR.

TIEMPO MEDIO DE ABSORCIÓN

El TMR de un fármaco administrado por una vía extravascular, involucra el componente tiempo relacionado con el proceso de absorción. Para una absorción de primer orden en un modelo monocompartimental, el componente que involucra la absorción es la constante de velocidad de absorción, k_a :

$$TMR_{oral} = \frac{1}{k_a} + \frac{1}{K} \quad [2.301]$$

Para una administración de orden cero (infusión) hasta tiempo T, tendremos:

$$TMR_{inf} = \frac{T}{2} + \frac{1}{K} \quad [2.302]$$

En general, el $TMR_{n.i.v.}$ (no intravenoso) incluye un tiempo medio de absorción que puede ser definido por la ecuación siguiente:

$$TMR_{n.i.v.} = TMA + TMR_{i.v.} \quad [2.303]$$

donde TMA es el tiempo medio de absorción.

El término TMA se emplea para referirse al tiempo medio involucrado en la liberación "in vivo" del fármaco desde la forma farmacéutica y el proceso de absorción.

Para evaluar el valor exacto del TMA, debe sustraerse el valor del $TMR_{i.v.}$. Sin embargo, uno puede obtenerlo, de manera aproximada, suponiendo que el fármaco obedece a una cinética monocompartmental, substrayendo al $TMR_{n.i.v.}$, el valor recíproco de la constante de velocidad terminal del proceso.

A este valor se le denomina TMA no corregido ($TMA_{n.c.}$):

$$TMA_{n.c.} = TMR_{n.i.v.} - \frac{1}{K} \quad [2.304]$$

El uso de la ecuación [2.304] para estimar el TMA incluye un error cuando se trata de modelos multicompartmentales, lo cual sucede en la mayoría de los casos. El error se encuentra al emplear en la determinación la ecuación [2.304] que sólo es una aproximación ya que el valor del verdadero TMA sería:

$$TMA - TMA_{n.c.} = \frac{1}{\alpha} - \frac{1}{k_{21}} \quad [2.305]$$

TIEMPO MEDIO DE DISOLUCION "IN VIVO"

La absorción gastrointestinal de un fármaco administrado como suspensión, cápsula o comprimido, implica una disolución previa "in vivo" en los fluidos del tracto gastrointestinal.

Si se administra el fármaco en solución, el TMR_{sol} , es aproximadamente:

$$TMR_{sol.n.c.} \approx TMR_{sol} - \frac{1}{K_{sol}} \quad [2.306]$$

Si independientemente se administra la forma farmacéutica sólida, el TMR de este producto (TMR_{prod}) incluirá todos los procesos: disolución, absorción y eliminación; luego:

$$TMA_{prod.n.c.} \approx TMR_{prod} - \frac{1}{K_{prod}} \quad [2.307]$$

Sin embargo, de estos valores aproximados de TMA, se puede obtener una estimación relativamente precisa del tiempo medio de disolución "in vivo", de acuerdo a:

$$TMD_{prod} = TMA_{prod.n.c.} - TMA_{sol.n.c.} \quad [2.308]$$

Se puede emplear el análisis del TMD para definir si la absorción de una

forma farmacéutica sólida está limitada por la disolución, empleando un ensayo de comparaciones pareadas (test de Student, por ej.), entre el TMA_{prod} y el TMA_{sol} . Si no se detecta diferencia, el producto se disuelve, probablemente en el fluido gástrico a una velocidad significativamente superior al vaciado gástrico y al subsiguiente paso, la absorción. También puede evaluarse si una forma farmacéutica aparenta seguir una disolución independiente de la velocidad de absorción por comparación con el tiempo para alcanzar la concentración máxima.

En la tabla 2.7 se resumen las ecuaciones empleadas en la determinación de las áreas necesarias para el cálculo de los parámetros farmacocinéticos modelo independientes.

La figura 2.30 da cuenta de las magnitudes relativas de estos parámetros (48).

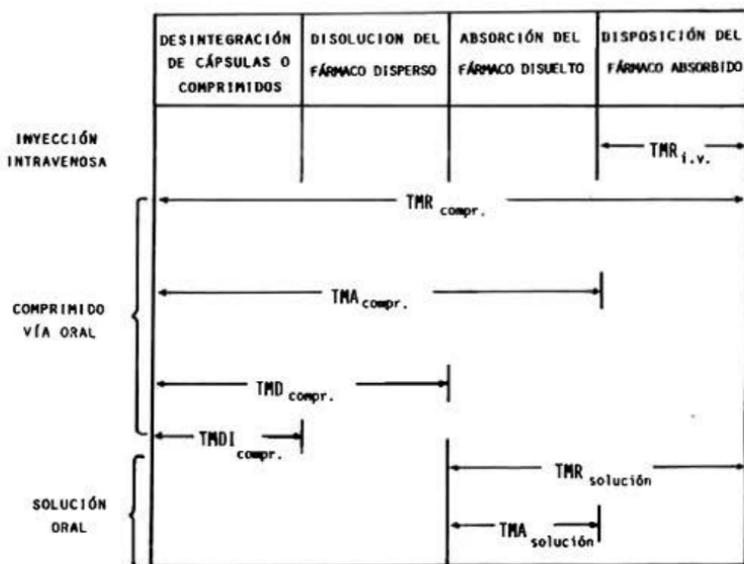


Fig. 2.30

Problema 2.7. Al administrar 1 gramo de un antibiótico por vía intravenosa a un paciente, se obtienen los siguientes resultados de concentración plasmática versus tiempo:

TABLA 2.7 Cálculo del Tiempo Medio de Residencia.

Parámetro	Ecuación trapezoidal lineal	Ecuación trapezoidal logarítmica	Ecuación de extrapolación
ABC	$\frac{C_1 + C_2}{2} \Delta t$	$\frac{C_1 - C_2}{\ln(C_1/C_2)} \Delta t$	$\frac{C_n}{\lambda_z}$
ABMC	$\frac{t_1 C_1 + t_2 C_2}{2} \Delta t$	$\frac{t_1 C_1 - t_2 C_2}{\ln(C_1/C_2)} \Delta t$	$\frac{t_n C_n}{\lambda_z} + \frac{C_n}{\lambda_z^2}$
		$-\frac{C_1 - C_2}{\ln(C_1/C_2)} \Delta t$	

λ_z es el valor de la pendiente de la parte log-lineal de una ecuación monoexponencial. Corresponde a β en un modelo bicompartimental.

Tiempo (hr)	C ($\mu\text{g/ml}$)
0,5	49,0
1,0	33,6
1,5	23,0
2,0	15,8
2,5	10,8
3,0	7,4

Calcular el TMR iv del antibiótico en este individuo.

Solución:

El valor de β , obtenido de la pendiente negativa de la curva de eliminación exponencial da como resultado $0,756 \text{ hr}^{-1}$. Los ABCM y ABC totales, calculados de acuerdo a las ecuaciones de la tabla son 125,15 y 94,639, respectivamente. El cociente de estos valores da el valor del TMR : 1.32 horas.

En consecuencia, de todos los conceptos anteriormente expresados, la magnitud de la absorción puede obtenerse por el momento cero de la curva de concentración versus tiempo, es decir, el área total bajo la curva y la medida del tránsito a través del cuerpo, por el primer momento, el TMR.

En modelos lineales, el TMR es la suma de dos componentes: el TMR de absorción o $\text{TMR}_{\text{n.i.v.}}$ y el de disposición ($\text{TMR}_{\text{n.i.v.}} + \text{TMR}_{\text{i.v.}}$). Por este motivo, cuando se evalúan diferentes formulaciones o productos, el análisis estadístico nos proporciona las diferencias entre los TMR de absorción.

La biodisponibilidad absoluta se determina por comparación de las características medidas después de una administración intravenosa y oral, suponiéndose una biodisponibilidad completa e instantánea para la administración intravenosa. El momento cero (ABC o la cantidad eliminada por la orina) expresa el parámetro de cantidad y el primer momento (TMR) expresa el parámetro tiempo. Luego, la velocidad de absorción se encuentra representada por el TMA.

El tiempo de absorción de alternativas farmacéuticas puede compararse utilizando el TMA, el cual es un índice muy útil ya que la administración intravenosa no siempre es posible a causa de la toxicidad o hidrofobicidad del fármaco. El TMD o el TMDi (tiempo medio de desintegración) son también términos muy útiles para comparar alternativas o equivalentes farmacéuticos, así como para correlacionar los ensayos "in vitro" con los realizados "in vivo".

Una ventaja adicional del método de los momentos estadísticos es que permite obtener el volumen de distribución en el estado estacionario (V_d_{ss}) sin tener que suponer ningún modelo de distribución compartimental. Según Benet

y Galeazzi (49), el $(Vd)_{\infty}$ es igual al producto de la depuración total por el $TMR_{i.v.}$

$$(Vd)_{\infty} = Cl_T \times TMR_{i.v.} \quad [2.309]$$

2.4. FARMACOCINETICA NO LINEAL

La linealidad farmacocinética puede ser definida como una "proporcionalidad directa de las velocidades de transferencia entre los diferentes compartimentos" (50).

En farmacocinética, un sistema lineal tiene una consecuencia importante: el área bajo la curva de concentración sanguínea en función del tiempo después de una administración intravenosa, es función directa de la dosis administrada. Es decir, si la dosis de un fármaco produce un valor determinado de área bajo la curva, una dosis doble o triple producirá un valor también doble o triple.

Muchos procesos como la absorción, la distribución, la biotransformación y la excreción involucran procesos enzimáticos o sistemas mediados por portadores. Estos sistemas, con algunos fármacos tienden a saturarse aún a dosis terapéuticas y no se conserva la linealidad farmacocinética, es decir, los parámetros farmacocinéticos presentan desviaciones cuando se administran dosis diferentes. En estos casos el proceso se encuentra regido por la magnitud de la dosis. Este tipo de comportamiento se ejemplifica en la figura 2.31, donde vemos que el ABC aumenta proporcionalmente con la dosis cuando el proceso es lineal (curva B). Sin embargo, si el proceso no es lineal, se obtiene la curva A, donde esta proporcionalidad se pierde.

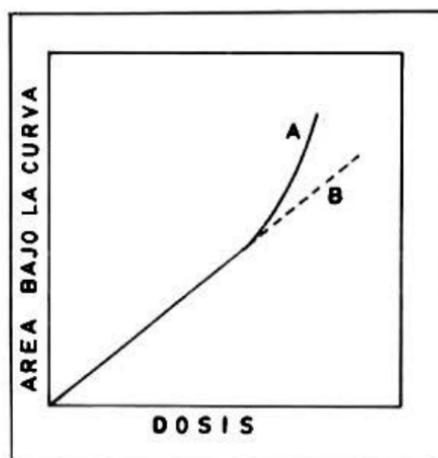


Fig. 2. 31 Variación del área bajo la curva en función de la dosis en un proceso lineal (B) y uno no lineal (A).

Evidencias acerca del comportamiento no lineal del etanol se encuentran desde hace largo tiempo en la literatura. Widmark (51) demostró que al administrar etanol, después de una cierta concentración en la sangre éste se eliminaba a una velocidad constante, independientemente de la concentración sanguínea. Un gráfico de coordenadas cartesianas de concentración de etanol versus tiempo originaba una línea recta, en tanto que un gráfico semilogarítmico proporcionaba una curvatura cóncava.

Los cambios de linealidad farmacocinética pueden visualizarse, como decíamos, en la fase de absorción, de distribución o de eliminación, como lo podemos ver en la tabla 2.8 en que se ejemplifican los parámetros involucrados en estos cambios.

Tabla 2.8 Cambios en los parámetros farmacocinéticos en una farmacocinética no lineal.

Fase	Parámetro
Absorción	Cantidad absorbida (ABC) Velocidad de absorción (k_a , t_{max})
Distribución	Volumen de distribución aparente (Vd) Fracción no unida a las proteínas del plasma.
Eliminación	Velocidad de eliminación: Depuración renal (Cl_r) Depuración extrarrenal (Cl_{nr}) Fracción excretada sin metabolizar.

Para la mayoría de los fármacos, las desviaciones de la linealidad de sus relaciones dosis-concentración son poco evidentes y despreciables en el rango de dosis comunmente empleadas, aún más si tomamos en cuenta el error experimental involucrado en las determinaciones farmacocinéticas.

Como podemos observar en la tabla precedente, la alteración de la linealidad puede manifestarse en los procesos de absorción, de distribución o de eliminación.

ABSORCION

Las desviaciones de la linealidad cinética durante el proceso de absorción puede resultar de la baja solubilidad del fármaco, de una baja cinética de disolución, en algunos preparados de liberación prolongada y por saturación de procesos activos de absorción o por saturación del efecto del primer paso

ocasionado por enzimas endocelulares o hepáticas, como se señala en la tabla siguiente:

Tabla 2.9. Alteraciones de la linealidad farmacocinética durante la absorción. (Basado en referencia 26).

Causa	Ejemplo	Referencia
-Transporte saturable en la pared intestinal	Riboflavina	(52)
-Fármaco relativamente insoluble	Griseofulvina	(53)
-Metabolismo saturable en la pared intestinal o en el hígado.	Propranolol, Salicilamida	(54,55)
-Efecto farmacológico en la motilidad intestinal.	Metoclopramida, Cloroquina	(56)
-Descomposición gastro-intestinal.	Algunas penicilinas	(56)
-Unión a la mucosa gástrica.	Barbitúricos	(57)

Wagner (57) señala que además pueden observarse faltas de linealidad por cambios en el flujo sanguíneo intestinal, cambios de pH del contenido intestinal, posibles efectos de la unión de los fármacos a la mucosa del intestino y también por retardo en el vaciado estomacal debido a los alimentos, con preparados anticolinérgicos y en el caso de comprimidos entéricos o de liberación sostenida.

DISTRIBUCION

Las desviaciones en la fase de distribución pueden ser causadas por una serie de factores, los cuales se resumen en la tabla siguiente.

Tabla 2.10. Alteración de la linealidad farmacocinética durante la fase de distribución. (Adaptado de referencia 26).

Causa	Ejemplo	Referencia
- Multicompartimentalización	Tiopental	(58)
- Unión saturable a proteínas plasmáticas	Fenilbutazona	(55)
- Unión saturable a tejidos	Salicilatos	(59)
- Transporte saturable en o fuera de los tejidos.	Metotrexato	(60,61)
- Ritmo circadiano	Sulfobromotaleína	(62)

La multicompartimentalización en los fluidos biológicos y tejidos y sobre todo, por la unión a proteínas plasmáticas, de preferencia a las albúminas y algunas veces a las globulinas es muy común en fármacos aniónicos como la warfarina que se une extensamente a la albúmina. Como el grado de unión no es constante sino que depende de la concentración del fármaco en el plasma, la unión a proteínas es de gran importancia a causa de la relación no lineal de dosis-concentración.

La interacción entre un fármaco libre, D_f , con los sitios libres de las proteínas, P, para formar el complejo fármaco-proteína D-P, obedece a la ley de acción de masas, como se indica en la ecuación siguiente:



donde k_1 y k_2 son constantes de velocidad de primer orden. Como en el plasma existe una cantidad limitada de proteína, al lograrse el equilibrio resulta:

$$r = \frac{nK D_f}{1 + D_f} \quad [2.311]$$

donde r representa los moles de fármaco unido en relación con el total de moles de proteínas; $K = k_1/k_2$ es la constante de asociación intrínseca para la unión y n representa el número de sitios de unión.

Otra relación utilizada con frecuencia es:

$$C_B = \frac{Kn P C_f}{1 + C_f} \quad [2.312]$$

en que C_B es la concentración del fármaco unido a la proteína; C_f es la concentración del fármaco libre y P es la concentración de proteína.

Por lo general se mencionan tres formas lineales de la ecuación [2.311](2).

Ecuación de Scatchard:

$$\frac{r}{D_f} = nK - rK \quad [2.313]$$

Ecuación recíproca doble:

$$\frac{1}{r} = \frac{1}{n} + \left(\frac{1}{nK}\right) \left(\frac{1}{D_f}\right) \quad [2.314]$$

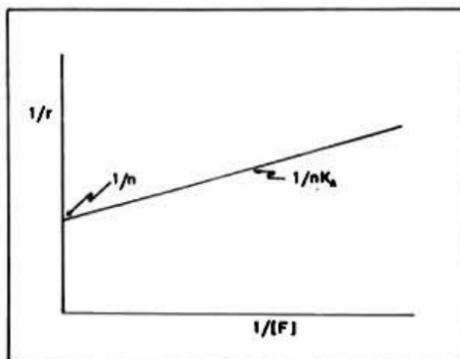
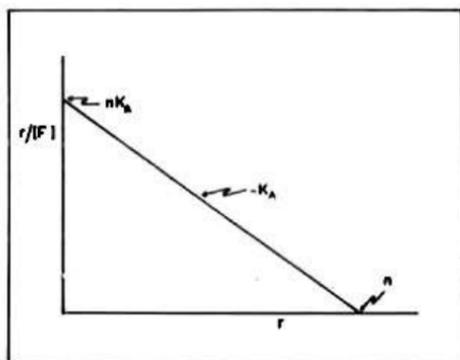
Ecuación de Woolf:

$$\frac{D_f}{r} = \frac{1}{nK} + \frac{1}{n} D_f \quad [2.315]$$

Otra ecuación empleada a menudo es:

$$\begin{array}{l} \text{porcentaje de fármaco} \\ \text{unido a las proteínas} \\ \text{del plasma} \end{array} = \frac{100}{1 + \frac{1}{nKP} + \frac{D_f}{nP}} \quad [2.316]$$

La forma gráfica de las ecuaciones [2.313], [2.314] y [2.315] se dan en la figura 2.32 a, b y c.



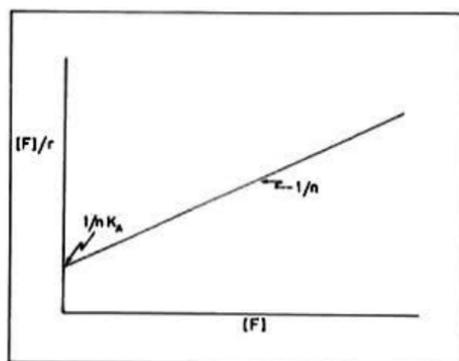


Fig. 2.32 Forma lineal de las ecuaciones de Scatchard (a), recíproca doble (b) y de Woolf (c).

La no linealidad es más pronunciada en aquellos fármacos que presentan una alta capacidad de unión a proteínas. Mientras más pequeña es la dosis, las curvas de concentración en el agua plasmática en función del tiempo tienden a ser paralelas en un gráfico semilogarítmico. Estas curvas poseen además, otra propiedad interesante: la pendiente de todas las curvas con idéntica constante de asociación e idéntico número total de lugares de unión es igual para una cierta concentración. Esto significa que cada conjunto de curvas con idénticos valores de constante de asociación es congruente y superponible. De esto puede concluirse que en los fármacos que exhiben una apreciable capacidad de unión a proteínas, la vida media biológica, así como en volumen de distribución tienen distintos valores para diferentes concentraciones en el plasma.

Krüger-Thiemer (63) ha demostrado que para el sulfametoxazol existe una no linealidad farmacocinética, encontrando diferencias significativas en los valores de vidas medias de eliminación así como en los volúmenes de distribución para diferentes dosis de este fármaco, como lo apreciamos en la tabla siguiente:

Tabla 2.11. Variaciones de la vida media de eliminación y del coeficiente de distribución con diferentes dosis de sulfametoxazol (de referencia 52).

Dosis (mg)	$t_{1/2}$ (hr)	Δ' (ml/g)
500	18,8 (14,1-25,0)*	0,246(0,207-0,293)
1.000	11,3 (9,3 - 13,7)	0,220(0,181-0,268)
2.000	10,6 (9,2 - 12,1)	0,189(0,164-0,217)

* valores entre paréntesis indican la dispersión de valores.

La no linealidad es más pronunciada para bajas constantes de disociación y altas dosis. Para pequeñas dosis, las curvas de concentración en función del tiempo tienden a ser paralelas en un gráfico semi-logarítmico, paralelismo que se pierde a altas dosis por saturación de sitios de unión a proteínas. De esto puede concluirse que un fármaco que muestra apreciable unión a proteínas tiene diferentes valores de tiempo medio de eliminación para diferentes concentraciones en el plasma,

Se ha calculado que cuando un fármaco está unido un 50% a la albúmina, la vida media de eliminación se prolonga en un 11%. Si la unión llega a un 75%, la vida media puede llegar a prolongarse en un 33%. Asimismo, Yacobi y Levy (64) han demostrado una correlación entre la velocidad de eliminación de la warfarina en la rata y el porcentaje unido a las proteínas del plasma.

ELIMINACION

La desaparición de una molécula activa desde los fluidos biológicos puede ocurrir principalmente por dos mecanismos: biotransformación (metabolismo) o por excreción a través de los riñones, pulmones, etc. Desde el punto de vista farmacocinético, el fármaco dentro del tracto gastrointestinal se considera fuera del cuerpo.

Luego, la cantidad de fármaco que se elimina a través de las heces sin haberse absorbido, no se considera como eliminado. Este concepto no incluye aquel fármaco que se pierde durante el ciclo enterohepático, el cual puede incluir o no una biotransformación del fármaco:

La eliminación puede ser renal o extrarrenal y puede obedecer a varias causas, como se indica en la tabla siguiente:

Tabla 2.12 Alteraciones de la linealidad farmacocinética durante la fase de eliminación (Adaptado de ref. 26).

ELIMINACION RENAL			
Causa	Ejemplo	Referencia	
- Secreción activa	Penicilina G	(55)	
- Reabsorción activa	Acido ascórbico		
	Acidos biliares	(55,65)	
- Cambio en pH urinario	Acido salicílico,		
	Anfetamina	(55,66)	
- Unión saturable a proteínas plasmáticas	Acido salicílico	(55)	
- Efecto nefrotóxico a altas dosis.	Antibióticos		
	aminoglicosídicos.	(55)	
- Efecto diurético	Teofilina, Etanol	(65)	
- Ritmo circadiano	Sulfonamidas	(67)	

ELIMINACION EXTRARRENAL		
Causa	Ejemplo	Referencia
- Saturación de sistemas enzimáticos	Teofilina, Fenitoina	(55,68).
- Inducción enzimática	Carbamazepina	(55)
- Hepatotoxicidad a altas dosis.	Acetaminofeno	(55)
- Alteración del flujo sanguíneo hepático	Propranolol	(55)
- Inhibición metabólica	Diazepam	(55)

La eliminación de fármacos por procesos enzimático saturables se describen por la ecuación de Michaelis-Menten (69):

$$-\frac{dC}{dt} = \frac{V_m C}{K_m + C} \quad [2.316]$$

donde dC/dt es la velocidad de eliminación, V_m es la velocidad de eliminación teórica máxima del proceso y K_m es la constante de Michaelis-Menten y que representa a la concentración del fármaco a la cual la velocidad del proceso es igual a la mitad del máximo teórico.

Los valores de V_m y K_m cuya expresión es de masa/tiempo y masa/volumen, respectivamente, dependen de la naturaleza del fármaco y del proceso enzimático involucrado y pueden obtenerse de la misma ecuación de Michaelis-Menten linealizada y de datos experimentales llevados éstos a un gráfico como se señala en la figura siguiente:

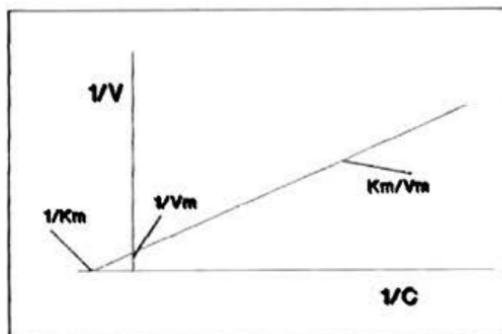


Fig 2.33. Forma gráfica de la ecuación de Michaelis-Menten para obtener los valores de V_m y K_m .

La ecuación de Michaelis-Menten describe un proceso enzimático no lineal. Cuando se administran dosis terapéuticas, la mayoría de los fármacos producen concentraciones plasmáticas inferiores a K_m . Por ello, en estos casos la eliminación resulta ser de primer orden.

En cambio, si la concentración es grande en relación a K_m el sistema enzimático se satura y la eliminación procede de acuerdo a una velocidad constante, igual a V_m . Luego, la eliminación del fármaco es de orden cero. Las ecuaciones siguientes indican estos cambios en las situaciones señaladas:

$$-\frac{dC}{dt} = \frac{V_m C}{K_m} \quad (\text{para } C \ll K_m) \quad [2.317]$$

$$-\frac{dC}{dt} = V_m \quad (\text{para } C \gg K_m) \quad [2.318]$$

Levy (8), ha demostrado que en los salicilatos (ácido acetilsalicílico), administrados en dosis superiores a un gramo, la formación de ácido salicílico alcanza una velocidad máxima y este proceso sigue una cinética de primer orden hasta que la cantidad de salicilato en el cuerpo disminuye lo suficiente para que la velocidad de formación sea menor que la velocidad máxima. Luego, el proceso total de eliminación consiste en un proceso paralelo de primer orden y orden cero.

En los procesos en que interviene una cinética de Michaelis-Menten, el porcentaje de saturación de la enzima está dada por:

$$-\frac{dC/dt}{V_m} \times 100 = \frac{C}{K_m + C} \times 100 \quad [2.319]$$

Wagner (70), basándose en esta ecuación muestra que el porcentaje de saturación del sistema enzimático que metaboliza el etanol es de un 50% con una concentración sanguínea de éste de 0,1 mg/ml. El porcentaje de saturación llega a un 96,8% con una concentración de 3,0 mg/ml.

Como decíamos al comienzo, una consecuencia importante de la farmacocinética no lineal, es que el área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo, que se emplea habitualmente como una medida de la biodisponibilidad, no es función directa de la dosis. En los modelos lineales, el ABC para un sistema monocompartimental, como lo indica la ecuación siguiente, es proporcional a la dosis administrada por vía intravenosa:

$$\int_0^{\infty} C dt = \frac{\text{Dosis}}{Vd K} \quad [2.320]$$

Para un modelo bicompartimental sería:

$$\int_0^{\infty} C dt = \frac{\text{Dosis}}{Vd k_{10}} \quad [2.321]$$

En los fármacos que se eliminan por procesos que incluyen sistemas enzimáticos saturables, el área bajo la curva no es proporcional a la dosis. En estos casos el ABC puede estar representado por las siguientes ecuaciones:

Para $C \ll K_m$:

$$\int_0^{\infty} C dt = \left(\frac{K_m}{V_m} \right) \frac{D}{Vd} \quad [2.322]$$

para $C \gg K_m$:

$$\int_0^{\infty} C dt = \frac{D^2}{2 Vd V_m} \quad [2.323]$$

o, como la expresa Wagner (2)

$$\int_0^{\infty} C dt = \frac{K_m}{V_m} D + \frac{D^2}{2 Vd V_m} \quad [2.324]$$

lo que indica que bajo estas condiciones el área bajo la curva es proporcional al cuadrado de la dosis. En consecuencia, un pequeño aumento de ésta puede producir un enorme incremento del área total.

Este mismo efecto puede ser observado al aumentar el nivel estacionario de fármacos como consecuencia de regímenes de dosis múltiples de fármacos que se eliminan por procesos saturables, donde la concentración en el estado estacionario es directamente proporcional a la dosis administrada y puede aumentar desproporcionadamente con la dosis.

Reconocimiento de la no linealidad de un proceso farmacocinético.

Wagner (2) ha señalado varios métodos que permiten determinar en qué momento o a que dosis, la linealidad de un proceso farmacocinético se pierde:

1) El método más simple deriva de la variación del área bajo la curva, característica principal de estos sistemas no lineales. El procedimiento consiste

en determinar el ABC desde tiempo cero a tiempo infinito, ya sea después de la administración de varias dosis crecientes del fármaco a un individuo en diferentes períodos de tiempo o dentro de un intervalo en el estado estacionario luego de dosis múltiples. Las áreas respectivas se dividen por la dosis normalizada o directamente por la dosis y se realiza un gráfico de las relaciones versus tiempo. Si las curvas no son superponibles, puede esperarse algún tipo de no linealidad del proceso. Si se tienen una dosis de 100, 200 y 300 mg, las dosis normalizadas son 1, 2 y 3. Si se divide el área por esta dosis normalizada y esta relación es diferente para cada dosis, se puede deducir que existe una no linealidad del proceso farmacocinético o que éste es dependiente de la dosis.

2) Se administra el fármaco por vía intravenosa a dos o más dosis y se toman muestras a tiempos muy seguidos (uno a tres minutos) en el período de postinyección. Se evalúa el valor de C_0 y para cada conjunto de datos de diferentes dosis se calcula la relación C/C_0 . Si cada conjunto de datos forma su propia curva y estas no son superponibles, no existe linealidad en el proceso.

3) También es posible determinar la no linealidad debido a un proceso de Michaelis-Menten cuando se observan los siguientes efectos:

a) el porcentaje metabolizado por el proceso de Michaelis-Menten decrece con el aumento de la dosis.

b) el área bajo la curva plasmática aumenta más que proporcionalmente con la dosis.

c) el área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo es una función no lineal de la velocidad de absorción: mientras más lenta es la velocidad de absorción, menor es el área bajo la curva para una dosis administrada.

d) gráficos semilogarítmicos de niveles sanguíneos en función del tiempo se curvan hacia abajo para diferentes dosis en el momento en que el proceso deja de ser lineal.

Ejercicios Capítulo 2

- 2.1 Si al administrar una dosis de un fármaco mediante un bolo intravenoso la cantidad de éste en la sangre disminuye desde un 100% a un 25% en 8 horas, ¿Cuál es la vida media de eliminación de este fármaco?
- 2.2 Un nuevo fármaco es desarrollado por una firma farmacéutica. Cuando éste se administró a un grupo de voluntarios, con un peso promedio de 70 kg, mediante dosis intravenosa de 4 mg/kg, se encontró que la ecuación que describe la concentración sanguínea en función del tiempo es:
- $$C=15 e^{-1,15t}$$
- De acuerdo a esta ecuación determinar
- el tiempo medio de eliminación
 - el volumen aparente de distribución
 - el nivel plasmático a las 4 horas
 - la cantidad de fármaco eliminado hasta 4 horas después de la inyección.
 - suponiendo que el fármaco no es mas efectivo cuando la concentración sanguínea es inferior a 2 ug/ml, ¿en qué momento se deberá repetir la dosis?
- 2.3 Un fármaco tiene una vida media de eliminación de 4 horas y sigue una cinética de primer orden. Si se administra una dosis cualquiera por vía intravenosa, ¿qué porcentaje de esa dosis se elimina en 24 horas?
- 2.4 Conociendo que un determinado fármaco tiene una vida media de eliminación de 8 horas, al administrar una dosis de 500 mg a un individuo, ¿qué fracción de esta dosis se elimina luego de tres vidas medias?
- 2.5 En una ocasión se administró a un paciente de 60 Kg de peso una dosis intravenosa de 20 mg/ KG de un antibiótico. Se tomaron muestras de orina en forma periódica y se determinó el antibiótico excretado inalterado. Se obtuvieron los siguientes resultados de excreción urinaria:

t (ht)	E(mg)
0,25	176
0,5	154
1,0	220
2,0	275
4,0	207
6,0	51
10,0	28

Suponiendo que a las 10 horas se ha logrado la excreción completa, calcular la constante de velocidad de eliminación y la vida media de este antibiótico. Emplear el método del sigma menos (cantidad que queda por ser excretada) y el método de velocidad de excreción urinaria.

- 2.6 En el mismo paciente anterior, se realizó la medición paralela de las concentraciones plasmáticas obteniéndose los siguientes resultados:

t (hr)	C(ug/ml)
0,25	4,62
0,50	3,85
1,0	2,75
2,0	1,38
4,0	0,34
6,0	0,088

Si la concentración plasmática útil es de 2 ug/ml, ¿cuánto durará la acción de este antibiótico. ¿Cuál es la depuración renal?

- 2.7 La vida media de eliminación de la oxacilina es de 0,5 horas y el 30% de la dosis es excretada en forma no metabolizada por la orina, el resto es eliminada en forma de metabolitos.
- ¿Cuál es el valor de la constante de metabolización?
 - ¿Qué valor toma la vida media de eliminación si la función renal decrece a la mitad?
- 2.8 A un paciente hospitalizado se le administra un antibiótico cuya velocidad de eliminación es de $0,125 \text{ hr}^{-1}$ y su volumen de distribución aparente es de 22 litros, a) ¿cuál será la dosis que debe administrarse para lograr un nivel inmediato de 15 mg/L ? b) ¿Qué velocidad de infusión es necesaria para mantener esta concentración por tiempo indefinido?
- 2.9 Un fármaco que posee un tiempo medio de eliminación de 5,55 horas y un Vd de 22 litros se administra mediante una infusión intravenosa en una solución al 0,1 % a una velocidad de 1 ml/min.
- ¿Cuánto se demora en obtener el 80% del "Plateau"?
 - ¿Cuál será el nivel máximo de concentración plasmática después de un tiempo considerado infinito?
 - ¿Cuál será el nivel de concentración plasmática después de 60 minutos de terminada la infusión?

- 2.10 Un determinado fármaco se administra mediante una infusión intravenosa a una velocidad de 500 $\mu\text{g/ml}$ durante 60 minutos. Los niveles plasmáticos determinados hasta el final del período de infusión son los siguientes.

t (min)	C ($\mu\text{g/ml}$)
10	0,383
20	0,583
30	0,700
40	0,790
50	0,813
60	0,883

Suponiendo que la concentración plasmática alcanzada a los 60 minutos es el "plateau", calcular:

- la velocidad de eliminación y el volumen de distribución del fármaco.
 - la concentración 20 minutos después de finalizada la infusión
 - la concentración plasmática después de 20 y 40 minutos de comenzada la infusión.
 - si la infusión se hubiera detenido a los 40 minutos ¿cuál habría sido la concentración plasmática a los 60 minutos después de iniciada la infusión?
 - calcular la dosis requerida para obtener inmediatamente una concentración de 1 mg/L y la velocidad de infusión para mantener este nivel.
- 2.11 A un paciente se le inyecta clorhidrato de lincomicina por infusión intravenosa a una velocidad de 1,5 mg/min . Los niveles plasmáticos del fármaco obtenidos a diferentes tiempos posteriores al comienzo de la infusión fueron:

t (hr)	C ($\mu\text{g/ml}$)
5	20,0
10	29,3
15	34,1
20	36,4

Si el tiempo medio de eliminación es de 4,6 horas ¿cuál será la depuración total y el volumen de distribución de la lincomicina?

- 2.12 Se administra una dosis intravenosa de 10 mg de un antibiótico a un paciente seguido de una infusión simultánea de 2 mg/hr de esta droga. ¿Cuál será la concentración plasmática obtenida después de 8 horas de iniciada la infusión? Se sabe que la vida media de eliminación es de 4 horas y el volumen

de distribución es de 10 litros.

2.13 Al administrar una infusión intravenosa a una velocidad de 1,35 mg/hr a un voluntario cuyo peso es de 75 kg, se obtienen una concentración en el estado estacionario de 18 ug/ml que se mantiene durante 4 horas.

- Calcular la depuración total de este fármaco.
- Cuando se discontinúa la infusión la concentración del fármaco decrece exponencialmente alcanzando una concentración plasmática de 1,45 $\mu\text{g/ml}$, 7 horas después de iniciada la infusión., ¿Cuál es la vida media de eliminación del fármaco?

2.14 Se realiza una forma farmacéutica de indometazina que contiene 250 mg de este fármaco. Se administra un comprimido a una serie de voluntarios y se toman muestras a tiempos prefijados para determinar la concentración plasmática. Los resultados obtenidos fueron

t (hr)	C(ug/ml)
0,25	0,27
0,5	1,70
1,0	2,64
1,5	3,41
3,0	4,05
5,0	3,15
7,0	2,43
10,0	1,68
12,0	1,31
15,0	0,91

- ¿De qué orden cinético es el proceso de absorción?
- ¿Cuál es el valor de la constante de velocidad de absorción?
- Suponiendo que la fracción absorbida es de 0,9, calcular el Vd y el $t_{\text{máx}}$.

2.15 La sulfadiazina es un fármaco del cual la literatura da los siguientes datos:

- $t_{1/2}$ eliminación = 17 horas
 Coeficiente de distribución = 0,92 L/kg
 Fracción absorbida = 0,9

Con un régimen terapéutico de 500 mg cada 6 horas en un paciente de 30 años y 50 kg de peso,

- ¿Cuál sería la fluctuación dentro del estado estacionario?
- ¿Cuál será la concentración promedio en el estado estacionario?

- c) ¿Después de cuanto tiempo se llega al 90% del estado estacionario?
 d) ¿Cuál es el índice de acumulación y qué significado tiene?

2.16 A un individuo se le administran dos comprimidos de sulfametoxazol de 0,5 g. Se recoge la orina a intervalos de tiempo adecuados y se analiza el contenido de fármaco excretado obteniéndose los siguientes resultados de excreción acumulativa:

t (hr)	E(mg)
1	30,0
2	77,0
3	136,5
5	267,1
7	389,1
12	631,6
18	841,0

Empleando el método de la velocidad de excreción, calcular los valores de las constantes de velocidad de eliminación total y de absorción.

2.17 Los siguientes niveles plasmáticos se observaron en un paciente al cual se le administraron 10 ml de un elixir que contenía 10 mg de fármaco por mililitro.

t(hr)	C(ug/ml)
0,25	1,6
0,50	2,7
1,00	3,7
2,00	3,5
3,00	2,7
4,00	2,0
6,00	1,02
8,00	0,49
10,00	0,26
12,00	0,12

- a) Calcular las constantes de velocidad de absorción y de eliminación.
 b) Suponiendo que la absorción fue completa, calcular el volumen aparente de distribución y la depuración total del fármaco.

2.18 En un estudio en el cual intervinieron 10 sujetos a los cuales se les administró una cápsula de ampicilina de 500 mg a cada uno, se obtuvieron los siguientes valores promedios de concentración plasmática en función del tiempo.

t (hr)	C (ug/ml)
0,5	1,62
1,0	4,38
2,0	3,88
4,0	0,92
6,0	0,34

De acuerdo a estos resultados

- ¿Cuál será la concentración máxima y mínima una vez alcanzado el estado estacionario durante un régimen terapéutico de 500 mg cada 6 horas?. Se conoce el valor del V_d que es de 25 litros.
- Si se desea que el nivel plasmático no descienda por debajo de 1,5 ug/ml, ¿qué dosis será necesaria conservando la administración cada 6 horas?
- ¿Cuál será la concentración promedio en el estado estacionario con este último régimen terapéutico suponiendo que el fármaco es completamente absorbido?

2.19 Al administrar una dosis de 100 mg de un fármaco a un individuo de 70 kg, se obtienen los siguientes datos de concentración sanguínea en función del tiempo:

t (hr)	C (ug/ml)
0,25	47,3
0,50	32,2
1,00	22,0
1,50	15,4
2,00	12,1
4,00	7,2
8,00	3,1
12,00	1,3
16,00	0,57
24,00	0,10

- ¿Qué modelo compartimental describe en mejor forma la evolución de la concentración sanguínea de este fármaco en función del tiempo?
- Calcule todos los parámetros farmacocinéticos obtenibles con estos datos.

2.20 Al administrar teofilina por vía intravenosa a un voluntario se ha encontrado que la ecuación que describe la cinética de este fármaco en el organismo es:

$$C=12e^{-5.8t} + 18 e^{-0.16t}$$

- ¿En qué momento la fase de distribución se hace despreciable?
- ¿Cuál es el área bajo la curva para la aminofilina en este voluntario?
- ¿Cuál es la concentración plasmática de aminofilina 5 horas después de inyectado el fármaco?

2.21 ¿Cuál debería ser la dosis inicial de un fármaco cuya constante de velocidad de eliminación es de $0,115 \text{ hr}^{-1}$, con una dosis de mantención de 200 mg cada 6 horas?

2.22 La gentamicina tiene una vida media de eliminación de aproximadamente 2 hr y un volumen de distribución aparente de 20% del peso del cuerpo. Si a una persona de 50 kg de peso con función renal normal se le administran múltiples inyecciones de gentamicina de 1 mg/kg cada 8 horas, calcular:

- la concentración máxima alcanzada,
- la concentración mínima y
- la concentración promedio en el estado estacionario.

BIBLIOGRAFIA CAPITULO 2

- 1) Dost, F.H. Der Blutspiegel, Verlag GMBA, Leipzig, 1953.
- 2) Wagner, J.G., Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics, Drug Intelligence Publications, Inc., Hamilton. Illinois, 1875.
- 3) Ritschel, W.A. Applied Biopharmaceutics, University of Cincinnati, Ohio, 1969.
- 4) Domínguez, R., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 31:1145 (1934).
- 5) Nelson, E., Antibiot. Chemother., 12:29 (1964).
- 6) Niazi, S., Textbook of Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics, Appleton-Century-Crofts, New York, N.Y., 1979.
- 7) Du Souich, P., Comunicación Personal.
- 8) Levy, G., J. Pharm. Sci., 54:959 (1965)
- 9) Swintowsky, J. V., Foltz, E.L., Bondi, A. y Robinson, M.J., J Am. Pharm. Sci. Ed Sci., 47:136 (1958).
- 10) Bialer, M., Biopharm. Drug Disp., 2:323 (1981).
- 11) Wagner, J.G., y Nelson, E., J. Pharm. Sci., 52 : 652 (1963)
- 12) Wagner, J.G., J. Pharm. Sci., 53:1932 (1964).
- 13) Dost, F.H., Grundlagen der Pharmacokinetic, Thieme, Stuttgart, 2ª ed., 1968.
- 14) Chiou, W.L., J. Pharmacokin. Biopharm. 6:539 (1978).
- 15) Cid, E., Introducción a la Farmacocinética, Secretaría General de la Organización de los Estados Americanos. Serie Biología Número 25, 1982.
- 16) Wagner, J.G., J. Pharm. Sci., 72 ;578 (1983).
- 17) Zhi, J.J. Pharm. Sci., 79:652 (1990).
- 18) Bialer, M., J. Pharmacokin. Biopharm., 8:111 (1980).
- 19) Macheras, P.E., J. Pharm. Sci., 74:582 (1985).
- 20) Kaltenbach, M.L. Curry, S.H. y Derendorf, H., J. Pharm. Sci, 79:462 (1990).
- 21) Wagner, J.G., J. Clin. Pharmacol., 7:84 (1967).
- 22) Wagner, J.G., Northam, J.L., Alway, C.D. y Carpenter, O.S., Nature, 207:1301 (1965).
- 23) Riegelman, S., Loo, J.K.C. y Rowland, M., J. Pharm.Sci., 57:117 (1968).
- 24) Okita, G.T., Talso, P., Curry, J.H., Smith, F.D., y Geiling, E.M.R., J.Pharm. Exp. Therap., 113:1376(1965).
- 25) Boyes, R.N., Scott, D.B., Jebson, R.J., Godman, M.J. y Julian, D.G., Clin. Pharmacol. Ther., 12:105(1971)
- 26) Mitenko, P.A. y Ogilvie, R.I., Clin. Pharmacol. Ther., 14:509 (1973).
- 27) Wagner, J.G. Clin. Pharmacol. Ther., 16:691 (1974).
- 28) Loo, J.C.K. y Riegelman, S., J. Pharm. Sci., 59:53 (1970).
- 29) Loo, J.C.K. y Riegelman, S., J. Pharm. Sci., 57:918 (1968)
- 30) Wagner, J.G., J. Pharmacokin. Biopharm., 2:469 (1974)
- 31) Wagner, J.G., J. Pharm. Sci., 72:838 (1983).
- 32) Vaughan, D.P. y Dennis, M., J. Pharm. Sci., 67:663 (1978).
- 33) Cutler, D.J., J Pharmacokin. Biopharm., 6:227 (1978).
- 34) Cutler, D.J., J Pharmacokin. Biopharm., 6:243 (1978).
- 35) Cutler, D.J., J Pharmacokin, Biopharm., 6:265 (1978).
- 36) Stuverkrup, R., Bonnacker, Y, y Raubasch, H-J., J. Pharm. Sci., 78:948 (1989).
- 37) Chan, K.K.H. y Gibaldi, M., Eur. J Clin. Pharmacol., 26:178 (1984).

- 38) Riegelman, S., Loo, J.C.K. y Rowland, M., *J. Pharm. Sci.*, 57:128 (1968).
- 39) Shargel, L. y Yu, A. B. C., *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 2ª edición, Appleton-Century-Crofts. Norwalk, Connecticut, U.S.A., U.S.A., 1985.
- 40) Yamaoka, K., Nakagawa, T. y Uno, T., *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 6:547 (1978).
- 41) Cutler, D.J., *J. Pharm. Pharmacol.*, 30:476 (1978).
- 42) Riegelman, S y Collier, P., *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 8:509 (1980).
- 43) Collier, P. y Riegelman, S., *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 11:205 (1983)
- 44) Kong, A. y Jusko, W.J., *Pharm. Sci.*, 77:157 (1988).
- 45) Rescigno, A. y Gulpide, E., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 36:263 (1973).
- 46) Voegelé, D., Von Hatzenberg, H. y Brockmeier, D., *Acta Pharm. Technol.* 27:115 (1981).
- 47) Siegel, R.A., *J. Pharm. Sci.*, 75:628 (1986).
- 48) Tanigawara, Y., Yamaoka, K., Nakagawa, T. y Uno T., *J. Pharm. Sci.*, 71:1129 (1982).
- 49) Benet, L.Z. y Galeazzi, R.L., *J. Pharm. Sci.*, 68:1071 (1979).
- 50) Krüger-Thiemer, E., *Il Farmaco*, Ed. Cient, 23:717 (1968)
- 51) Widmark, E., *Biochem. Z.* 267:128 (1933).
- 52) Levy G. y Jusko, W.J., *J. Pharm. Sci.* 55:285 (1966).
- 53) Rowland, M, Riegelman, S y Epstein, W. L., *J. Pharm. Sci.*, 57:984 (1968).
- 54) Walle, T., Morrison, J.I. y Tindell, G.L., *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 9:1 (1974).
- 55) Tozer, T.N., Tang-Liu, D. y Riegelman, S., *Linear vs non linear kinetics*, in: Dreumer, D.D. and Speicer, P. edit. "Topics in Pharmaceutical Sciences", Elsevier/North Holland Biomedical Press, 1981.
- 56) Kakemi, K., Arita, T., Hori, R., Konishi, R. y Nishimura, K., *Chem. Pharm. Bull.* 17:248 (1969).
- 57) Wagner, J.G., *J. Pharmacokin. Biopharm.* 1:363 (1973).
- 58) Bischoff, K.B. and Dedrick, J. *Pharm. Sci.*, 57:1347 (1968).
- 59) Hill, J.B., *Fed. Proc.* 29:934 (1970).
- 60) Zaharko, D.S., Dedrick, R.L. y Oliverio, V.T., *Fed. Proc.* 29:932 (1970).
- 61) Bischoff, K.G., Dedrick, R.L. Zaharko, D.S. y Longstreth, J.A., *J. Pharm. Sci.* 60:1128. (1971).
- 62) Winkler, K. y Tygstrup, N., *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 16:481 (1964).
- 63) Krüger-Thiemer, E., *Il Farmaco*, Ed. Cient. 23:717 (1968).
- 64) Jacobi, A. y Levy G., *J. Pharm. Sci.*, 66:1285 (1977).
- 65) Weiner, I.M., Glasser, J.E. y Lack, L., *Am. J. Physiol.* 207:964 (1964).
- 66) Beckett, A.H. y Rowland, M., *Nature* 204:120 (1964).
- 67) Detli, L. y Spring, P., *Helv. Med. Acta* 33:291 (1966).
- 68) Arnol, K. y Gerber, K., *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 167:77 (1969).
- 69) Michaelis, L. y Menten, M.L., *Biochem. Z.* 49:333 (1913).
- 70) Wagner, J.G., *J. Pharmacokin. Biopharm.* 1:103 (1973).

CAPITULO III

BIODISPONIBILIDAD

CAPITULO III

BIODISPONIBILIDAD

3.1. Concepto y definiciones.

En la primera parte de este libro hemos establecido que la formulación, así como los métodos de manufactura, pueden afectar las condiciones de absorabilidad de los fármacos desde una forma farmacéutica anulando o disminuyendo, tanto la magnitud de la absorción, como la velocidad de este proceso.

Generalmente, la actividad de un fármaco en el sitio de acción está relacionada con su concentración en la sangre u otros fluidos de distribución y con la velocidad a la cual el cuerpo excreta o biotransforma el fármaco. De acuerdo a este concepto, la importancia de la biodisponibilidad en la terapia recae en el hecho de que aquellas formas farmacéuticas que muestran una baja tasa de absorción pueden, en principio, afectar la respuesta terapéutica de un paciente a un determinado principio activo.

Como lo hemos definido anteriormente, la biodisponibilidad es un término usado para indicar la medida de la cantidad relativa de un fármaco que llega a la circulación general y la velocidad a la cual este proceso ocurre.

La FDA (Food and Drug Administration, de los Estados Unidos de América) ha dado una serie de definiciones tendientes a clarificar algunos conceptos (1):

a) **EQUIVALENTES FARMACEUTICOS:** productos que contienen cantidades idénticas del mismo principio activo, por ejemplo, la misma sal o éster de la especie terapéutica, en la misma forma farmacéutica, pero que no necesariamente contienen los mismos ingredientes inactivos, y que reúnen idénticos estándares de identidad, potencia, calidad y pureza y, cuando es aplicable, uniformidad de contenido, tiempo de desintegración y/o velocidad de disolución.

Según esta definición, comprimidos de ácido acetilsalicílico de 500 mg^o del Laboratorio A y del Laboratorio B, se consideran equivalentes farmacéuticos dado que contienen la misma cantidad del mismo principio activo, en la misma forma farmacéutica.

b) **ALTERNATIVAS FARMACEUTICAS:** productos que contienen idéntica especie terapéutica o su precursor, pero no necesariamente en la misma cantidad o forma farmacéutica o la misma sal o éster. Cada producto, en forma individual, reúne los estándares de identidad, potencia, calidad y pureza y, cuando es aplicable, uniformidad de contenido, tiempo de desintegración y/o velocidad de disolución.

De acuerdo a esta definición, suspensiones de palmitato o de estearato de cloranfenicol son consideradas alternativas farmacéuticas, así como también lo son cápsulas de 250 mg de ampicilina con cápsulas de 500 mg de este mismo antibiótico.

c) **PRODUCTOS BIOEQUIVALENTES:** son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas cuya velocidad y magnitud de la absorción no muestran una diferencia significativa cuando se administran en la misma dosis molar de la porción terapéutica, bajo condiciones experimentales similares, ya sea por una administración simple o en dosis múltiples. Algunos equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas pueden ser equivalentes en cuanto a la magnitud de la absorción pero no en la velocidad de este proceso y pueden considerarse bioequivalentes siempre que tales diferencias en la velocidad de absorción sean intencionales y estén debidamente informadas, no sean esenciales en el logro de una concentración efectiva del fármaco en el cuerpo durante su uso crónico o sean consideradas médicamente insignificantes en la forma farmacéutica particular en estudio.

A estas definiciones podemos agregar:

d) **EQUIVALENTES TERAPEUTICOS:** formas farmacéuticas que contienen el mismo principio terapéutico y que originan idénticos efectos "in vivo".

e) **ALTERNATIVAS TERAPEUTICAS:** formas farmacéuticas que contienen diferentes principios activos que son indicados para el mismo objetivo clínico o terapéutico.

La bioequivalencia implica la comparación de dos o más productos basada en la velocidad y magnitud de la absorción y, mientras esto no se verifique, dos productos no podrán ser considerados bioequivalentes aún cuando se obtengan resultados equivalentes en los ensayos tradicionales de control de calidad, de contenido y de desintegración o de disolución.

También el término bioequivalencia, según la definición dada por la FDA, significa que sólo pueden declararse bioequivalentes dos o más productos con el solo requisito de la cantidad absorbida, independientemente de su velocidad de absorción. Esto ha sido incluido para aquellos productos de acción prolongada, donde la velocidad de cesión desde la forma farmacéutica ha sido intencionalmente modificada.

Numerosos investigadores han demostrado que la biodisponibilidad de los

productos farmacéuticos puede ser muy variable. El problema consiste en determinar si la variación de la absorción de los productos puede tener una consecuencia terapéutica debido a la producción de síntomas tóxicos o a la reducción del efecto terapéutico. En varias circunstancias es difícil visualizar una diferencia terapéutica a simple vista, especialmente en el caso de fármacos en que la curva de dosis-respuesta está relativamente enmarcada en amplios rangos de efectividad en los cuales sólo muy pronunciadas variaciones de la biodisponibilidad pueden traducirse en respuestas terapéuticas inadecuadas, como se ha comprobado en el caso del cloranfenicol (2). El uso de preparados de baja biodisponibilidad en dosis convencionales, puede dar lugar a fallas terapéuticas, mientras que el cambio de una forma de baja biodisponibilidad a una de mejor biodisponibilidad puede dar como resultado una respuesta tóxica, como ha sido reportado para la fenitoína (3,4).

Luego, las propiedades de una forma farmacéutica provocan a menudo, una modificación en la actividad farmacológica de un fármaco. Para aquellos principios activos cuyo efecto es dependiente de la velocidad de absorción es necesario que sus formulaciones sean bioequivalentes (en velocidad y magnitud) para asegurar su actividad farmacológica. Para la mayoría de los fármacos, especialmente aquellos de uso crónico, diferencias en la velocidad absorción no parecen producir diferencias clínicamente significativas en el efecto farmacológico. Para fármacos con bajos índice terapéuticos, o cuando se requiere un rápido efecto clínico, la bioinequivalencia de las formas medicamentosas puede ser importante.

3.2. Objetivos de los estudios de biodisponibilidad.

En general, los objetivos de los estudios de biodisponibilidad pueden ser resumidos de la manera siguiente (5):

I. Establecer equivalencias.

- A. Entre diferentes formulaciones farmacéuticas.
- B. Entre diferentes partidas de la misma formulación.
- C. Entre productos comerciales del mismo fármaco.

II Establecer posologías.

- A. Importancia de la dosis y de la forma de administración.
- B. Elección de la vía de administración.
- C. Consideraciones farmacocinéticas.

III Estudio de interacciones.

- A. Compatibilidad con excipientes, alimentos y otros fármacos.
- B. Tratamiento de intoxicaciones debido a sobredosis.
- C. Interferencia con el metabolismo: inhibición o potenciación.

IV. Estudio de correlaciones "in vivo" - "in vitro".

V. Estudio de correlaciones "in vivo entre animales de laboratorio y el hombre.

VI Estudio de correlaciones entre la biodisponibilidad y actividad farmacológica.

3.3. Criterios para establecer los requerimientos de bioequivalencia.

De acuerdo a la FDA (6) deben considerarse los siguientes criterios para establecer la bioequivalencia de equivalentes farmacéuticos y de alternativas farmacéuticas:

a) evidencia de juicios clínicos y observaciones en pacientes que estos productos no proporcionan efectos terapéuticos comparables.

b) evidencia de estudios de bioequivalencia que indiquen que tales productos no son bioequivalentes.

c) evidencia de que los fármacos presentan un estrecho margen terapéutico por ejemplo, existe una diferencia menor de dos en la relación de concentración tóxica mínima y concentración efectiva mínima en la sangre.

d) determinación médica competente de que una falta de bioequivalencia podría tener un efecto adverso serio en el tratamiento o prevención de una enfermedad.

e) evidencia físico - química que:

1) El fármaco tiene una baja solubilidad en agua, por ej. menor de 5 mg por ml, o, si la disolución en el estómago es crítica para la absorción y el volumen del fluido gástrico requerido para disolver la dosis recomendada excede largamente el volumen de fluido presente en el estómago (estimado en 100 ml para una persona adulta).

2) La velocidad de disolución de los productos es baja, por ejemplo, menor de 50% en 30 minutos cuando se determina por alguno de los métodos de la USP, a 100 r.p.m. en el método del canastillo o a 50 r.p.m. en el método de la paleta, en 900 ml de agua destilada a 37°.

3) El tamaño de partículas o la superficie específica del fármaco es crítica en la biodisponibilidad.

4) Cuando existen polimorfos, solvatos, complejos y cualquier modificación cristalina de baja solubilidad y la disolución pueda afectar la absorción.

5) Cuando en las formas farmacéuticas existe una alta relación de excipiente en relación al fármaco, por ejemplo, mayor de 5 a 1.

6) Cuando los agentes inactivos (excipientes) puedan interferir con la absorción.

f) Evidencias farmacocinéticas que:

1) El principio activo o su precursor es absorbido principalmente en algún segmento particular del tracto gastrointestinal o en algún sitio localizado.

2) El grado de absorción del principio activo o su precursor es bajo, por ejemplo, menor del 50% comparado con una inyección intravenosa cuando se administra en forma pura en solución.

3) Existe un rápido metabolismo del fármaco en la pared intestinal o en el hígado durante el proceso de absorción, de modo que el efecto terapéutico y/o la toxicidad de tal producto son determinados tanto por la velocidad como por el grado de absorción.

4) El producto es rápidamente metabolizado o excretado, de modo que se requiere una rápida disolución y absorción para lograr su efectividad.

5) El fármaco es inestable en porciones específicas del tracto gastrointestinal y requiere recubrimientos o formulaciones especiales, por ejemplo, tampones, recubrimientos entéricos o de películas, para asegurar una absorción adecuada.

6) El principio activo está sujeto a una cinética dosis dependiente en o cerca del rango terapéutico y la velocidad y magnitud de la absorción son importantes en la bioequivalencia.

3.4. Parámetros para evaluar la Biodisponibilidad.

3.4.1. Parámetros farmacocinéticos empleados.

Hay varios métodos directos e indirectos para evaluar la biodisponibilidad. La selección del método depende del propósito del estudio, el método analítico de cuantificación del fármaco y la naturaleza de éste. Los parámetros que son de utilidad para determinar la biodisponibilidad de un fármaco en una forma farmacéutica son:

1. De datos sanguíneos.

a) El tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima (t_{max}).

b) La concentración plasmática máxima (C_{max}).

c) El área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo (ABC)

2. De datos urinarios.

a) La cantidad acumulativa de fármaco excretado por la orina (E).

- b) La velocidad de excreción urinaria (dE/dt).
- c) El tiempo para la excreción urinaria máxima.

3. Efectos farmacológicos agudos.

4. Observaciones clínicas.

Evidentemente, de los parámetros aquí indicados aquellos obtenidos a partir de datos sanguíneos y urinarios son los que dan la información más objetiva para evaluar la biodisponibilidad y las observaciones clínicas son raramente empleadas para lograr establecer bioequivalencias.

Datos sanguíneos.

En la figura 3.1 se encuentran señalados los tres principales parámetros que sirven para evaluar la biodisponibilidad a partir de datos sanguíneos:

Tiempo máximo ($t_{m\acute{a}x}$).

Este parámetro representa el tiempo requerido para alcanzar la concentración máxima del fármaco en la sangre después de su administración por una vía extravascular.

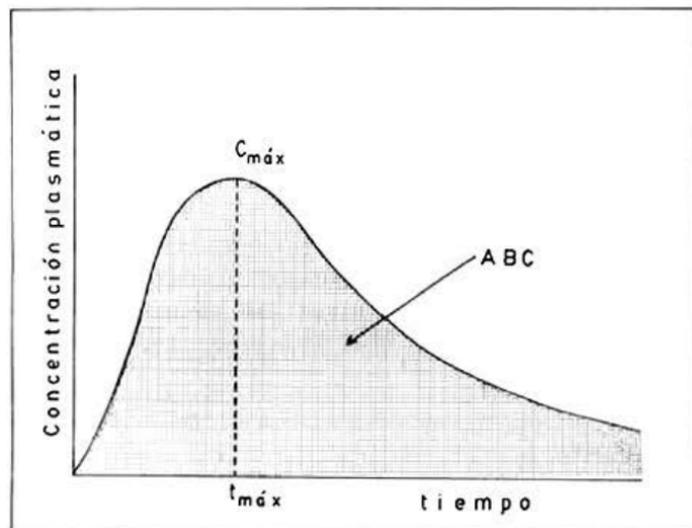


Fig. 3.1. Parámetros farmacocinéticos para evaluar la biodisponibilidad empleando datos de concentración sanguínea.

Cuando se logra el $t_{m\acute{a}x}$ la velocidad de absorción se iguala con la velocidad

de eliminación. Esto no significa que la absorción haya terminado sino que ésta puede aún continuar pero a una velocidad menor que la de eliminación. El $t_{máx}$ es función de la velocidad de absorción, por lo que fármacos que presentan diferentes $t_{máx}$ poseen también diferentes velocidades de absorción.

Concentración máxima ($C_{máx}$). Representa la concentración plasmática máxima alcanzada luego de la administración extravascular de un fármaco y está relacionada con la cantidad de fármaco absorbida.

Area bajo la curva (ABC). Este parámetro es el más importante en la determinación de la biodisponibilidad ya que es directamente proporcional a la dosis o a la fracción de la dosis absorbida (ecuación (2.141) y, por lo tanto, representa la cantidad total de fármaco que llega a la circulación sistémica. Para la mayoría de los fármacos, el ABC es proporcional a la dosis, pero en algunos casos se presentan desviaciones por saturación de los procesos de eliminación y el ABC aumenta desproporcionadamente con los aumentos de dosis. En estos casos, en que el ABC no es proporcional a la dosis, la biodisponibilidad de un fármaco es difícil de evaluar.

Datos urinarios.

La determinación de la biodisponibilidad a partir de datos de excreción urinaria de fármacos es un método útil en el establecimiento de bioequivalencias aunque hoy día son cada vez menos utilizados prefiriéndose los datos de niveles sanguíneos o plasmáticos.

La cantidad acumulativa de fármaco excretado por la orina está directamente relacionada con la cantidad de fármaco absorbida, por lo que la comparación de este parámetro entre diferentes formas farmacéuticas nos proporciona un buen índice para evaluar la biodisponibilidad de preparados farmacéuticos.

La velocidad de excreción urinaria es otro parámetro de utilidad ya que, como la mayoría de los fármacos se eliminan por un proceso cinético de primer orden, la velocidad de excreción es proporcional a la constante de velocidad de eliminación (K) y de la concentración plasmática.

3.4.2. Factores que afectan la precisión de los parámetros farmacocinéticos en los estudios de biodisponibilidad.

En los estudios de biodisponibilidad, tanto la $C_{máx}$ como el $t_{máx}$ se presentan como los promedios de los valores observados. Esto incluye un error metodológico ya que ambos parámetros se obtienen de acuerdo a un planteamiento esquemático experimental en cuanto a los tiempos de obtención de las muestras sanguíneas. Mirado así, el $t_{máx}$ no responde más que a una condición impuesta

por el investigador, pero este $t_{m\acute{a}x}$ bien puede estar ubicado, en el ejemplo de la figura 3.1, entre 1 y 3 horas y dif\u00edcilmente a las dos horas como se visualiza all\u00ed. Lo mismo sucede con la $C_{m\acute{a}x}$, la cual depende del $t_{m\acute{a}x}$. El valor exacto de estos par\u00e1metros puede calcularse si se obtienen las constantes de velocidad de absorpci\u00f3n y de eliminaci\u00f3n, k_a y K , respectivamente, aplicando las ecuaciones siguientes:

$$t_{m\acute{a}x} = \frac{\ln k_a / K}{k_a - K} = \frac{2,303 \log k_a / K}{k_a - K} \quad [3.1]$$

$$C_{m\acute{a}x} = \frac{FD}{Vd} e^{-Kt_{m\acute{a}x}} \quad [3.2]$$

donde F es la fracci\u00f3n de la dosis absorbida y Vd el volumen de distribuci\u00f3n aparente del f\u00e1rmaco.

Un ejemplo de c\u00f3mo la correcci\u00f3n de estos par\u00e1metros puede influenciar el perfil de absorpci\u00f3n-eliminaci\u00f3n lo encontramos en la figura 3.2 que representa la curva de concentraci\u00f3n sangu\u00ednea en funci\u00f3n del tiempo para comprimidos de propranolol en un voluntario (7) y en la figura 3.3. la curva corregida de acuerdo a las ecuaciones precedentes.

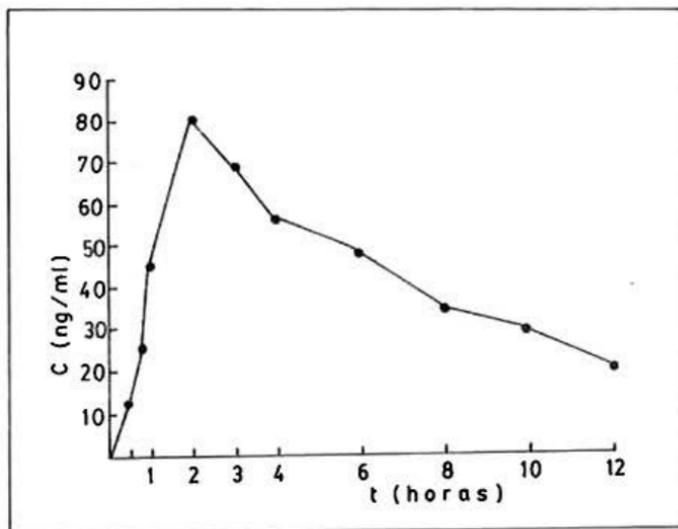


Fig. 3.2.

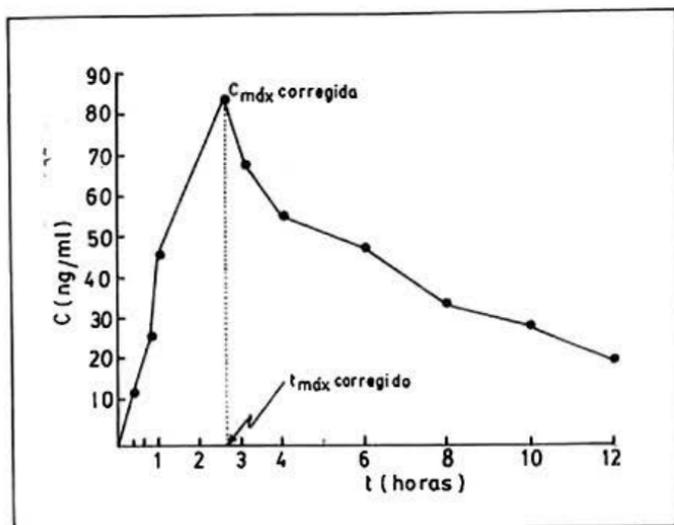


Fig. 3.3.

Otro error cometido corrientemente es la determinación del área bajo la curva por el método trapezoidal lineal, con el cual se obtiene una sobreestimación significativa del área. Como ya se ha discutido en el capítulo sobre farmacocinética, la manera correcta de obtener este parámetro es la aplicación del método trapezoidal lineal durante la fase de absorción y el método trapezoidal logarítmico en la fase de eliminación, con lo cual se obtienen valores más exactos del área, como lo hemos dejado señalado en la sección anterior de este libro.

Otro error comúnmente cometido es el de considerar un modelo inadecuado para obtener los parámetros farmacocinéticos a partir de datos de concentración sanguínea. Los métodos utilizados para la evaluación de la cinética de absorción requieren de un análisis compartimental adecuado. Sin embargo, a veces existen problemas para asignar un modelo determinado a los datos experimentales ya que, aparentemente, la vía de introducción influye en la compartimentalización de éste. El mismo fármaco puede mostrar igual tipo de disposición compartimental luego de una administración intravenosa u oral. Sin embargo, la mayoría de las veces, luego de una administración oral, la forma de la curva sugiere un modelo de un compartimento a pesar de que una inyección intravenosa muestra una típica distribución bicompartimental o multicompartmental.

Cuando se trata de modelos monocompartmentales, es común el empleo del método de Wagner y Nelson (8) para estimar los parámetros de absorción. Sin

embargo, la mayoría de los fármacos se distribuyen de acuerdo a un modelo de dos compartimentos aún cuando la curva de concentración plasmática luego de una administración oral sugiera un modelo de un compartimento. En estos casos la aplicación del método de Wagner y Nelson resulta inadecuada. El método más apropiado, que toma en cuenta la distribución del fármaco en compartimentos periféricos es el de Loo y Riegelman (9). La desventaja de este método es que requiere de datos adicionales que sólo pueden ser obtenidos del análisis farmacocinético de resultados de concentración plasmática luego de una inyección intravenosa del fármaco lo cual, en los estudios de bioequivalencia, rara vez se efectúan. Chan y Gibaldi (10) han demostrado que la aplicación del método de Wagner y Nelson, cuando la distribución del fármaco es bicompartimental, puede originar errores cercanos al 500% en la determinación de la constante de velocidad de absorción. El método de Wagner y Nelson modificado para un modelo de dos compartimentos (11) tampoco está exento de error, el cual puede llegar a valores cercanos al 125%. Ambos métodos originan diferencias por sobreestimación de los resultados de absorción.

La causa de que las curvas de concentración plasmática en función del tiempo luego de una administración oral aparezcan como un perfil de distribución monocompartimental se debe al desvanecimiento de exponenciales, lo cual ha sido tratado extensamente por Wagner (12). Cuando k_a es mucho mayor que α , el error no es superior a 16%, como lo ha estimado Wagner (11). En cambio,

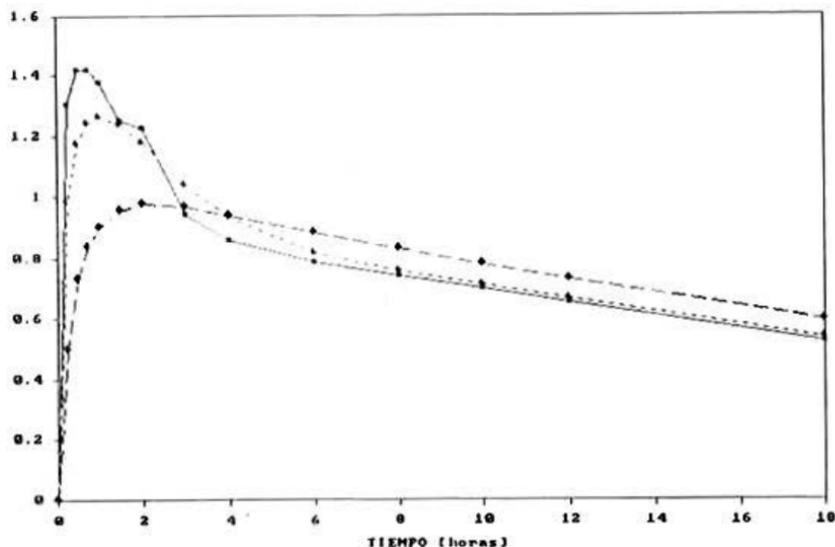


Fig. 3.4 Curvas simuladas de concentración plasmática en función del tiempo con valores de k_a de 0,1 (a), de 0,5 (b) y de 2,5 (c) hr^{-1} ; $\alpha = 1,3 \text{ hr}^{-1}$, $\beta = 0,12 \text{ hr}^{-1}$, $k_{21} = 0,15 \text{ hr}^{-1}$ y $F/Vd = 50$

el error en la determinación de k_a es mucho mayor cuando este parámetro tiene valores cercanos o inferiores a α (6-124% de error). El método de Loo y Riegelman y el de los momentos estadísticos dan mejores estimaciones de k_a , con un error que va de 3 a 16%. Desgraciadamente ambos métodos requieren de datos obtenibles sólo de una administración intravenosa.

También se ha señalado que el problema del desvanecimiento de exponenciales ocurre cuando k_a se aproxima a k_{21} en magnitud. La figura 3.4 muestra curvas simuladas en las cuales se puede apreciar que cuando k_a disminuye de valor hasta hacerse más pequeña que k_{21} la forma de la curva es de tipo monoexponencial.

Estas variaciones de curvas triexponenciales a biexponenciales pueden ser el resultado de diferentes formulaciones del mismo fármaco. El desaparecimiento de exponenciales puede ocurrir cuando la velocidad de liberación del fármaco varía con la formulación debido a diferentes velocidades de disolución, desintegración o características de liberación prolongada, por ejemplo, cuando la velocidad de absorción se aproxima a la velocidad de liberación (13).

3.5 Factores que afectan la Biodisponibilidad.

La mayoría de los factores que afectan la biodisponibilidad los podemos resumir de la siguiente manera.

1) Factores fisiológicos: edad, ejercicio, velocidad de vaciado gástrico, motilidad intestinal, estabilidad en el tracto gastrointestinal (efecto de enzimas, microorganismos, etc.), estados patológicos, cronofarmacocinética, etc.

2) Efecto de los alimentos.

3) Efecto de la formulación farmacéutica:

-tipo de forma farmacéutica

-coadyuvantes

-tamaño de partículas del fármaco

-características físicas y químicas del fármaco

-factores tecnológicos: método de granulación, de adición de los coadyuvantes, del mezclado, fuerza de compresión, etc.

-condiciones de conservación de la forma farmacéutica (tiempo y factores ambientales).

3.5.1. FACTORES FISIOLÓGICOS

EDAD. Un aspecto que merece destacarse es que el efecto de los medicamentos se altera con los años debido a que existen variaciones fisiológicas que inciden directamente en las características de absorción de los fármacos debido a cambios fisiológicos que se producen en el tracto gastrointestinal. Estas

variaciones incluyen.

a) Una disminución de la cantidad de ácido secretado por las células gástricas, lo cual puede afectar las características de ionización y la solubilidad de algunos fármacos.

b) Una disminución pronunciada del flujo sanguíneo esplácnico lo que, probablemente, reduce la absorción de medicamentos.

c) Una probable reducción en el número de células a través de las cuales se produce la absorción.

d) Una disminución en la velocidad de vaciado gástrico.

e) Un aumento en la incidencia de divertículos duodenales, cuyas consecuencias son la colonización de bacterias en el intestino delgado que sería la principal causa de mala absorción en este grupo de personas.

A su vez, la absorción de varios nutrientes que se absorben por transporte activo están reducidos en el anciano, por ejemplo la galactosa, la 3-metilglucosa, el calcio, el hierro, etc.

EJERCICIO. Fármacos que son inyectados intramuscular o subcutáneamente son mejor absorbidos durante el ejercicio por existir un aumento del flujo sanguíneo en los tejidos (14,15).

La mayoría de los fármacos administrados oralmente son absorbidos por el intestino a través del flujo sanguíneo esplácnico. Durante el ejercicio existe una disminución del flujo sanguíneo esplácnico, lo que origina una menor absorción, como ha sido demostrado para numerosos fármacos como aminopirina, antipirina, ácido benzoico y ácido salicílico (16,17).

Otro posible efecto del ejercicio, en la alteración de la absorción de fármacos, puede ser atribuido al cambio de pH. Durante la actividad física, se produce ácido láctico, el cual produce un ligero descenso del pH de la sangre y músculos. Este cambio de pH puede alterar la ionización y polaridad de los fármacos y, por lo tanto, la absorción puede ser aumentada o disminuida dependiendo de la naturaleza de la molécula y de su pK_a .

Por otra parte, el flujo sanguíneo renal disminuye con el ejercicio con el cual se reduce la depuración renal. Lo mismo sucede con el hígado: la eliminación hepática también depende del flujo sanguíneo hepático, lo cual se puede reflejar en un aumento del área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo (18-21).

RAZA. Sharoky y cols. (22) han estudiado la biodisponibilidad del propranolol en individuos de raza negra y en blancos. Los resultados obtenidos muestran que la concentración plasmática del propranolol, así como de su metabolito 4-hidroxiopropanol, en los negros fue significativamente menor que en los blancos. Esto permite concluir que en un estudio de biodisponibilidad es importante la homogeneidad de razas si se quieren obtener resultados precisos.

en el estudio.

VACIADO GÁSTRICO. La importancia del vaciado gástrico en relación con la absorción de fármacos resulta evidente si consideramos que la mayoría de las especies químicas son mejor absorbidas desde el intestino delgado en razón a su mayor superficie.

Si nos atenemos a las consideraciones referentes al grado de ionización y su relación con el coeficiente de partición lípido/agua, los fármacos ácidos, que en el contenido ácido del estómago se encuentran menos disociados, más liposolubles y por consiguiente, en mejor forma para ser absorbidos por la mucosa estomacal, cualquier retardo en el vaciado gástrico favorecería la absorción de estas moléculas. Lo contrario sucedería en el caso de fármacos básicos que son mejor absorbidos en el intestino por encontrarse frente a un pH favorable para la absorción, por lo cual un vaciado gástrico rápido favorecería el proceso.

El vaciado gástrico es influenciado por numerosos factores como el volumen de alimento ingerido, la presión osmótica, la naturaleza del alimento, estados emocionales, efecto de otros fármacos, etc.

3.5.2. ESTABILIDAD EN EL TRACTO GASTROINTESTINAL

Muchos fármacos experimentan transformaciones a su paso por el tracto gastrointestinal. Las principales transformaciones son debidas al pH ácido del estómago, al efecto de las enzimas y de los microorganismos que forman parte de la flora intestinal.

a) **Efecto del pH.** Algunos fármacos poseen estabilidades que son dependientes del pH, por lo que la magnitud de la absorción depende en alto grado del tiempo de exposición al fluido gástrico. La degradación de las moléculas activas provoca una reducción en la fracción de la dosis disponible para la absorción. Fármacos como la penicilina G y la eritromicina son inestables al bajo pH del fluido gástrico.

b) **Efecto de las enzimas.** El fluido gastrointestinal contiene varias enzimas como la pepsina, la pancreatina, tripsina, lipasas, etc., esenciales para la digestión de los alimentos. Luego, puede esperarse que también estas enzimas puedan metabolizar ciertas moléculas, como ha sido comprobado con muchos fármacos.

Las transformaciones químicas pueden ocurrir en el lumen y en la pared del tracto digestivo (23). La formación de glucurónidos en el intestino ha sido demostrado para numerosos fármacos como el ácido salicílico, salicilamida, testosterona y estrógenos, entre otros (24-26). Numerosos otros investigadores han demostrado el efecto de hidrólisis enzimática de fármacos en el lumen intestinal. Agesborg y col (27), por ejemplo, han reportado que la penamecilina, el acetometilester de la bencilpenicilina, es desesterificada antes de su absorción.

Por otro lado, el acetaminofeno es hidrolizado por las lipasas pancreáticas de los fluidos intestinales (28). Tal vez entre los fármacos más estudiados y que experimentan una hidrólisis enzimática está el palmitato de cloranfenicol, el cual debe ser hidrolizado por las esterasas pancreáticas antes de su absorción (29). †

c) Efecto del mucus gastrointestinal.

El mucus que normalmente recubre el epitelio gastrointestinal está constituido por una cantidad variable de glicoproteínas (0,5 - 5%), de 1% de electrolitos y por lo menos 95% de agua.

Numerosos trabajos se han realizado tendientes a precisar el rol del mucus con la absorción de fármacos. De estos estudios se puede concluir que esta sustancia interactúa con las moléculas medicamentosas por dos mecanismos diferentes: primero, por su viscosidad disminuye la velocidad de difusión y segundo, fijándolos por intermedio de sitios aniónicos o por uniones hidrógeno.

Entre las sustancias más estudiadas, podemos citar los antibióticos, los cuales se unen parcialmente al mucus por uniones de hidrógeno y iónicas (30). El coeficiente de difusión de la tetraciclina en este gel mucoso depende de su viscosidad y de su contenido en glicoproteínas (31), con lo cual su absorción puede ser retardada. En un estudio acerca de la interacción de 16 antibióticos, se ha demostrado que sólo cinco de ellos se unen al mucus: la neomicina, la novobiocina, la polimixina B, la estreptomina y el clorhidrato de tetraciclina (32).

En fármacos iónicos, como los amonio cuaternarios, la fijación a los grupos iónicos del mucus juega un rol prioritario. Todos los trabajos llevados a cabo sobre fármacos como benzometamina (33), bromuro de trimepidum (34), derivados hipotensores (35) han demostrado que el mucus no sólo retarda la absorción por la mayor viscosidad del medio sino que existe una formación de complejos de tipo iónico, no absorbibles.

Otros fármacos cuya absorción se encuentra disminuída a causa de la interacción con el mucus gastrointestinal son la warfarina y la fenilbutazona (36), la antipirina y la aminopirina (37) así como el ácido salicílico y la quinina (38, 39).

d) Metabolismo inducido por microorganismos.

Otro paso de biotransformación de fármacos en el tracto gastrointestinal lo constituye el metabolismo inducido por la microflora intestinal. El tracto gastrointestinal contiene numerosos microorganismos que juegan un rol importante en el metabolismo de moléculas activas cuando se administran por vía oral originando especies activas, inactivas o tóxicas (40 -54). La porción superior del tracto digestivo es esencialmente estéril. El yeyuno contiene relativamente pocas bacterias y existen más bacterias en el íleon, pero es el colon el que

contiene el mayor número de microorganismos.

Un gran número de fármacos puede ser metabolizado por los microorganismos gastrointestinales. Si esto ocurre antes que el compuesto sea absorbido, su biodisponibilidad se verá reducida. Las bacterias son capaces de originar numerosos tipos de biotransformaciones. Las reacciones inducidas por los microorganismos incluyen hidrólisis, deshidroxilaciones, decarboxilaciones y reducciones de grupos nitro y azo. Algunos ejemplos de fármacos que pueden ser metabolizados por microorganismos se muestran en la tabla 3.1.

Tabla 3.1. Fármacos metabolizados por microorganismos.

Fármacos	Mecanismo	Referencia
Acetildigitoxina	hidrólisis	(46)
Acido orótico	decarboxilación	(47)
Brucina	O-demetilación	(48)
Ciclamato sódico	reducción	(49)
Cloranfenicol (C A F)	nitro-reducción	(50)
Palmitato	hidrólisis	(51)
D.D.T.	dehalogenación	(52)
Lanatóside A	Hidrólisis	(46)
Prontosil	azo-reducción	(53)

El estudio de la disponibilidad de fármacos en relación al metabolismo bacteriano ha recibido poca atención de los investigadores y sólo pocos trabajos al respecto se encuentran en la literatura farmacéutica. Desde el punto de vista de la absorción gastrointestinal tiene interesantes consecuencias, principalmente en aquellos fármacos que son poco absorbidos. Barr y Riegelman (53) han señalado que efectos terapéuticos deficientes o erráticos luego de dosis orales pueden ser más bien consecuencia de la inactivación intestinal metabólica debida a microorganismos, que de una absorción disminuída. Es el caso de las penicilinas que son hidrolizadas por las penicilinasas de la *Escherichia Coli*. También el *proteus mirabilis* y algunas cepas de *Estafilococo dorado* pueden actuar en el anillo beta lactámico de las penicilinas con la formación de ácidos peniciloicos, farmacológicamente inactivos.

También es conocido que el *E. Coli* posee actividad β -glucuronidasa (54) que puede originar una hidrólisis de los conjugados glucuronidos que son excretados por la bilis. El aglicón liberado puede ser parcial o totalmente absorbido desde el intestino, estableciéndose una circulación enterohepática del

compuesto. Un ejemplo típico es el del éster glucuronido del ácido iopanoico (55).

La reducción del prontosil y neoprontosil a sulfanilamida por la azoreductasa del hígado es un mecanismo muy conocido. Sin embargo, también se ha demostrado el rol de la microflora intestinal en la conversión del prontosil y neoprontosil a sulfanilamida (56, 57).

Otro ejemplo de la actividad bacteriana sobre las moléculas químicas está representada por la reducción de nitratos inorgánicos a nitritos y amoníaco (58, 59). La nitroreducción del cloranfenicol por la microflora produce arilaminas tóxicas en el intestino de la rata (60). Esto ocurre como consecuencia de la eliminación por la bilis de conjugados del ácido glucurónico con cloranfenicol en la primera parte del intestino delgado, el cual es luego metabolizado por la flora intestinal a arilaminas. En el hombre esta reacción también ocurre, pero en menor grado (61).

3.5.3. EFECTO DEL PRIMER PASO

La biodisponibilidad puede ser alterada en forma muy marcada en fármacos que son afectados por el efecto del primer paso. Ritschel (62) ha definido el efecto del primer paso como "el fenómeno por el cual algunos fármacos son metabolizados entre el sitio de absorción y la circulación sistémica".

El efecto del primer paso o eliminación presistémica ocurre cuando un fármaco es "extraído" por el hígado desde la sangre venosa portal durante su transferencia desde el tracto gastrointestinal hacia la circulación sistémica y sólo es significativo para aquellos fármacos que tienen alta depuración plasmática. Sin embargo, no sólo el hígado es el responsable de la eliminación presistémica de fármacos; la pared intestinal también es un sitio donde algunas moléculas químicas experimentan una transformación metabólica y el efecto del primer paso incluye también esta vía.

Desde el punto de vista farmacocinético, este efecto puede ser ilustrado por la figura de la página siguiente tomada de la referencia 63.

En este modelo, el fármaco absorbido desde el estómago y/o el lumen intestinal, es metabolizado primero por las enzimas de la pared intestinal y luego transportado por la sangre portal, que recoge la sangre de todo el tracto gastrointestinal, hasta el hígado donde experimenta otra biotransformación antes de llegar al torrente circulatorio. Las consecuencias de esta circulación hepatoportal, en términos de biodisponibilidad, puede ser fácilmente comprendida si consideramos que la dosis absorbida puede ser parcial o totalmente inactivada por procesos hepáticos antes de llegar a la circulación general y distribuida a los sitios de acción.

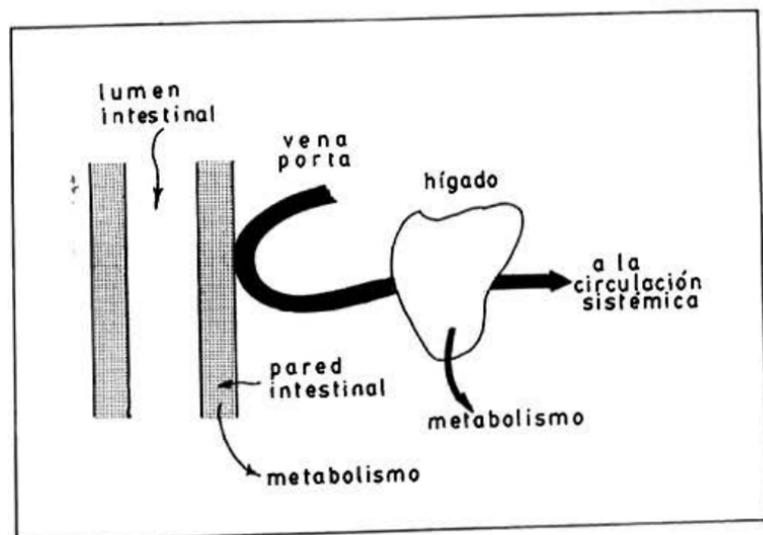


Fig. 3.5 Sitios de eliminación presistémica

El efecto del primer paso en humanos y en animales de laboratorio ha sido demostrado para numerosos fármacos como lo indica la tabla 3.2

Tabla 3.2. Fármacos que son eliminados por un proceso de primer paso.

Fármaco	Referencia
Acetaminofeno	64-66
Acido Acetilsalicílico	67-68
Alprenolol	69-70
Bufarolol	71-72
Clorfeniramina	73-75
Disopiramina	76
Derivados del ergot	77
Etinilestradiol	78
Fenacetina	79
Fenfluramina	80
Fenproporex	81
Furosemida	81
Imipramina	79-82
L-Dopa	83-85

Lidocaína	86-88
Metildopa	84-89
Metilprednisolona	90
Metoclopramida	91
Metoprolol	79
Morfina	92-93
Nitroglicerina y nitratos orgánicos	94-96
Nortriptilina	97
Oxprenolol	98
Pentazocina	99
Propanalol	100-103
Propoxifeno	104-105
Salicilamida	106-107
Sulfizoxazol	106
Testosterona	108

Como lo ha puntualizado Benet (109), el fenómeno del primer paso hepático no es restrictivo a ningún grupo químico o farmacológico particular de fármacos. Sin embargo, ciertos estudios indican que los grupos amino aromáticos de ciertos fármacos pueden experimentar una conjugación presistémica. Por ejemplo el ácido aminosalicílico es más extensamente acetilado luego de una dosis oral que de una administración intravenosa y la magnitud de la acetilación es dosis dependiente. Esta dosis dependencia puede tener consecuencias clínicas importantes ya que pequeños cambios en la dosis, pueden dar por resultado cambios inesperados en la disponibilidad sistémica de los fármacos.

Frecuentemente, la disponibilidad sistémica de un principio activo puede ser determinada por comparación de las áreas bajo las curvas de concentración versus tiempo después de una administración oral y una intravenosa de dosis equivalentes:

$$F = \frac{(ABC) \text{ oral}}{(ABC) \text{ i.v.}} \quad [3.3]$$

donde F es la fracción de la dosis administrada por la vía oral que llega a la circulación sistémica. Una relación de áreas igual a 1 sugiere una absorción completa de la dosis. Cuando esta relación es menor que 1, puede sospecharse una absorción incompleta del fármaco, la cual puede deberse a factores de la formulación o al metabolismo del fármaco en la pared intestinal y/o en el hígado

antes de llegar a la circulación general.

Frecuentemente, es muy difícil evaluar si una biodisponibilidad disminuida es causada por la forma farmacéutica, degradación en el estómago o a un efecto del primer paso. Una forma de distinguir si una biodisponibilidad reducida es debida al efecto del primer paso o a otro fenómeno que ocurre en el tracto gastrointestinal, es realizar estudios en perros, como lo sugieren Cotler y cols. (110) administrando el fármaco por tres vías diferentes: a) hepática portal, a través de un catéter, b) por inyección intravenosa y c) por vía oral, todas a la misma dosis. Si a y b son similares y en c hay una reducción significativa del área bajo la curva, la biodisponibilidad reducida puede deberse a factores diferentes del efecto del primer paso.

La eliminación de un fármaco durante un pasaje a través del hígado se expresa corrientemente como su "relación de extracción hepática", E_H . La relación de extracción hepática proporciona una medida directa del fármaco eliminado por el hígado luego de una administración oral. Podemos considerar que:

$$E_H = \frac{C_i - C_o}{C_i} \quad [3.4]$$

donde C_i es la concentración de fármaco en la sangre que entra al hígado a través de la circulación portal y C_o es la concentración del fármaco que sale del hígado. Como C_i es, generalmente, mayor que C_o , E_H es, por lo tanto, menor que 1.

Rowland (111) ha demostrado que la fracción de la dosis administrada por vía oral que experimenta el efecto del primer paso puede relacionarse con el flujo sanguíneo hepático Q_H y la depuración hepática Cl_H para una dosis intravenosa. En estas condiciones:

$$F = \frac{1 - Cl_H}{Q_H} \quad [3.5]$$

Luego:

$$F = 1 - E_H \quad [3.6]$$

donde F es la fracción de la dosis absorbida que escapa a la biotransformación hepática y que llega a la circulación sistémica.

Esta última ecuación permite un medio predictivo de estimación de la biodisponibilidad de la dosis oral.

Gibaldi y cols. (112) han propuesto una ecuación para explicar la reducción

de la biodisponibilidad en relación al efecto del primer paso, la cual permite predecir la magnitud de este efecto luego de una administración oral:

$$F = \frac{Q_H}{Q_H + \frac{\text{Dosis}}{(\text{ABC})_{\text{oral}}}} \quad [3.7]$$

Por lo tanto, si disponemos de datos de niveles plasmáticos de una administración oral, la substitución de la dosis oral y la respectiva área bajo la curva en la ecuación (3.7) nos dará una estimación de F . Una restricción al emplear esta ecuación es que se debe suponer una absorción completa de la dosis. Esta ecuación ha sido empleada por Niazi para predecir el efecto del primer paso de nortriptilina e imipramina en humanos, encontrando valores concordantes con los observados experimentalmente (113, 114).

En un trabajo sobre propanolol (115) nosotros hemos encontrado un valor experimental de 0,17 contra un valor predictivo, a través de la ecuación (3.7), de 0,11.

3.5.4. RITMOS BIOLÓGICOS

La ritmicidad de los procesos biológicos es un hecho reconocido hoy día como una propiedad fundamental en todos los seres vivos.

Muchos de los estudios en este campo se han realizado examinando el ritmo circadiano (circa diem), término introducido para períodos de 24 horas, aún cuando estos ritmos pueden ser de mayor amplitud (119). Así, también pueden identificarse ritmos circalunares con períodos cercanos a un mes y ritmos circaanuales.

La propiedad fundamental de estos ritmos es que son de origen genético, pueden ser caracterizados para una especie dada (hombre, ratón, perro, etc) y son influenciados por variaciones cíclicas o ciertos factores ambientales llamados sincronizadores. Quizás, uno de los sincronizadores más comunes, es el ritmo de luz y oscuridad, como ha sido puesto en evidencia tanto en animales de experimentación como en plantas.

Por lo tanto, la hora de la administración de un medicamento es un factor que contribuye en forma importante en su comportamiento en el organismo. Puede ser considerada como una causa frecuente de variaciones en la biodisponibilidad.

La cronofarmacocinética se define como el estudio de las variaciones temporales del destino de los medicamentos en el organismo en función de la hora a la cual se administra (118).

Como la efectividad de un fármaco depende de su comportamiento, por

ejemplo las velocidades de absorción, distribución, metabolismo y finalmente la excreción, las variaciones rítmicas en el tiempo pueden afectar la disponibilidad y su efecto farmacológico.

Factores que influyen en la absorción de medicamentos en función del ritmo circadiano han sido poco estudiados. Hollander y cols. (120) investigaron la absorción intestinal de micronutrientes lipídicos, vitamina K, a 4 diferentes tiempos (6, 12, 18 y 24 horas) en ratas. Encontraron que, a medianoche, las velocidades de absorción en el yeyuno y en el ileon eran 2,56 y 1,65 más grandes, respectivamente, que a las 6 horas.

También se han demostrado variaciones diurnas en la absorción de la griseofulvina (121), encontrándose que la velocidad máxima de excreción del metabolito 6-demetilgriseofulvina en la orina era al mediodía y los valores más bajos, en la mañana.

Variaciones importantes a través del día se han encontrado en los niveles plasmáticos de teofilina en el curso de una infusión intravenosa de este fármaco en períodos de 48 horas (122). Igualmente, la carbamazepina ha mostrado una variación de los niveles plasmáticos a través del día (123). Por otra parte, Fujimura y cols. (124) han comprobado que el nitrendipino administrado a las 9 de la mañana proporcionaba mayor nivel plasmático que al administrarlo a las 9 de la noche, aún cuando no se encontraron diferencias en las áreas bajo la curva ni en el tiempo medio de eliminación.

En cuanto al mecanismo responsable de estos ritmos que afectan la cronofarmacocinética de los medicamentos, no está muy claro. Se tiene conocimiento de que, por ejemplo, en individuos sanos, así como en pacientes con úlcera péptica, la producción de jugo gástrico es mayor en la noche que en el día, por lo que puede afectar, por esta vía la absorción de fármacos ácidos o básicos.

También ha sido reportado que en la carbamazepina y el clonazepam, la depuración sistémica de estos fármacos disminuye durante la noche y se incrementa durante el día debido a modificaciones del ritmo metabólico. Otros estudios han sido realizados en la unión a proteínas plasmáticas, encontrándose variaciones importantes en la conducta de fármacos como carbamazepina.

Amplias fluctuaciones en la excreción urinaria de fármacos como la anfetamina han sido reportados también. Probablemente, el patrón rítmico aquí es causado por cambios de pH urinario.

3.5.5. VIA DE ADMINISTRACION

La vía de administración puede afectar de manera importante la magnitud de la absorción así como su efecto en el organismo. Ha sido frecuentemente mencionado que fármacos administrados por vía rectal entran a la circulación

general por un mecanismo de "by-pass", sin pasar por el hígado. Cuando se comparan las administraciones orales y rectales, muchos fármacos administrados por esta última vía dan concentraciones plasmáticas más altas y una absorción más completa (116).

Se ha aceptado, generalmente, que al menos el 50 - 70% de los fármacos administrados por vía rectal pueden evitar la inactivación por biotransformación hepática (117), sin embargo, las anastomosis entre las venas rectales permiten evitar sólo parcialmente el efecto del primer paso hepático de fármacos que son altamente extraídos por el hígado (110).

3.5.6. INFLUENCIA DE LA ALIMENTACION

La influencia de la alimentación en la biodisponibilidad de fármacos ha sido estudiada por numerosos investigadores. Del análisis de los resultados obtenidos queda en evidencia que el problema es complejo y no pueden sacarse conclusiones generales.

El efecto de los alimentos en la biodisponibilidad de fármacos puede ejercerse por diferentes mecanismos:

- a) cambios en la velocidad de vaciado gástrico o de tránsito intestinal.
- b) inducción de la secreción de fluidos gastrointestinales que pueden actuar sobre la molécula del fármaco (por ej. la secreción de enzimas).
- c) los componentes del alimento pueden competir con el fármaco en la absorción.
- d) adsorción del fármaco en los alimentos
- e) aumento de la viscosidad de los fluidos gastrointestinales, lo cual reduce la velocidad de disolución y la difusión del fármaco en la membrana absorbente
- f) interacciones físico-químicas específicas entre el o los componentes de la comida y un fármaco.

La importancia del vaciado gástrico en relación a la absorción resulta evidente si consideramos que la mayoría de las especies químicas son mejor absorbidas desde el intestino delgado en razón a su gran superficie. Si nos atenemos a las consideraciones referentes al grado de ionización y su relación con el coeficiente de participación lípido/agua, los fármacos ácidos, que en el contenido ácido del estómago se encuentran menos ionizados, más liposolubles y por consiguiente en mejor forma para ser absorbidos a través de la mucosa estomacal, cualquier retardo en el vaciado gástrico favorecería la absorción de estas moléculas. Lo contrario sucedería en el caso de los fármacos básicos que son mejor absorbidos en el intestino por encontrarse frente a un pH favorable para la absorción, por lo cual un vaciado gástrico rápido favorecería el proceso.

El vaciado gástrico es influenciado por numerosos factores como el volumen del alimento ingerido, la presión osmótica, la naturaleza del alimento, estados

emocionales, efecto de otros fármacos, etc.. Por lo general, los alimentos tienden a disminuir el vaciado gástrico por un mecanismo de "feedback" de los receptores situados en el intestino delgado.

Los alimentos pueden dar lugar a una variedad de posibles interacciones que pueden influenciar la absorción. El casi infinito número de posibles combinaciones de cantidad y tipo de comida, tipo de fármaco, volumen de líquidos, intervalo de tiempo entre la ingestión de comida y administración del fármaco, otros medicamentos y la condición del paciente, pueden contribuir a que el problema se presente en forma muy compleja. En todo caso, el problema es importante ya que del conocimiento de las interacciones entre fármacos y la dieta podemos sacar valiosas conclusiones que nos permitirán decidir el momento en el cual deben administrarse los medicamentos: en ayunas, antes de las comidas o después de las comidas. Asimismo este conocimiento nos indicará cual o cuales tipos de alimentos deben ser evitados para lograr una mejor absorción y acción de un fármaco particular o, al revés, qué tipo de alimentación permite aumentar la absorción.

Un ejemplo de cómo ciertos alimentos pueden promover la absorción de fármacos es el de la griseofulvina administrada conjuntamente con alimentos grasos (125, 126) probablemente como resultado de una mayor residencia en el tracto gastrointestinal, con un mayor tiempo para la disolución y, tal vez, con un incremento en el flujo de bilis. El efecto positivo de los lípidos en la absorción de fármacos ha sido demostrado también con la fenitofina. La administración de fenitofina en suspensión en aceite de maíz proporciona una mayor área bajo la curva y mayor concentración plasmática máxima que una suspensión acuosa del mismo fármaco (127).

Un aumento de la secreción de bilis, con su contenido de componentes solubilizantes y tensioactivos puede acelerar la disolución y absorción de compuestos que tienen una baja solubilidad. Sin embargo, las sales biliares pueden formar complejos con algunos fármacos con la kanamicina y polimixina, reduciendo la biodisponibilidad de éstos (128).

Otras enzimas, cuya secreción es estimulada por los alimentos, pueden afectar la absorción de fármacos, por ej. enzimas proteolíticas, que degradan moléculas de péptidos. Por otro lado, las esterases presentes en el lumen intestinal pueden hidrolizar fármacos cuya constitución es un éster (palmitato de cloranfenicol) aumentando su disponibilidad.

Habíamos mencionado que algunos componentes de los alimentos podían competir con fármacos en los procesos de absorción. En efecto, en aquellos casos en que los fármacos tienen una estructura química similar a los compuestos requeridos por el cuerpo y para los cuales existe un mecanismo especializado de absorción, existe también la posibilidad de inhibición competitiva de la absor-

ción. Un ejemplo parece ser la L-Dopa, cuya absorción puede ser inhibida por ciertos aminoácidos provenientes de las proteínas ingeridas (129). Esta interacción puede traducirse en una pérdida de acción terapéutica en pacientes tratados con L-Dopa y con una dieta altamente proteica.

Varios estudios han ilustrado la biodisponibilidad reducida como resultado de una adsorción de fármacos. Este tipo de interacción puede ser prevenido evitando la administración conjunta del fármaco con materiales potencialmente adsorbentes, como por ej. carbón activado y preparados anti-diarreicos.

Existen numerosos ejemplos acerca de la influencia de la formación de complejos en la absorción de fármacos. Un ejemplo clásico es el de la formación de complejos no absorbibles entre el calcio presente en los productos lácteos y la tetraciclina (130, 131). Alimentos que contienen hierro también pueden disminuir la absorción de este antibiótico por el mismo mecanismo. Otros cationes, especialmente aquellos presentes en preparados antiácidos también pueden reducir la absorción de varios derivados de la tetraciclina (197).

El efecto de la leche también se manifiesta en la biodisponibilidad reducida observada en el ketoprofeno (133).

El etanol también puede influenciar la absorción de fármacos, especialmente por una prolongación del tránsito gastrointestinal. Se ha comprobado, por ejemplo, que el etanol provoca un retardo del vaciado gástrico (134), así como un aumento del flujo sanguíneo intestinal (135). Investigaciones acerca del efecto del etanol en la absorción de fármacos han permitido establecer que existe un aumento de la velocidad y cantidad absorbida del hidrato de cloral, y del clordiazepóxido (136, 137), así como un retardo en la absorción del oxazepam (138) y del meprobamato (139). Otros estudios han revelado enormes discrepancias en el efecto del etanol sobre la absorción del diazepam ya que algunos sostienen la inhibición de la absorción (140, 141) mientras que otros señalan una mejor absorción de este fármaco (142, 143).

La cafeína estimula la producción de jugo gástrico, acción más pronunciada por el café que por el té. Por este motivo, estas bebidas pueden alterar la absorción de algunos fármacos. Se ha reportado, por ejemplo, que el café estimula la absorción de la ergotamina (144), la nitrofurantoina (145) y el acetaminofeno (146).

La influencia del volumen de fluido con que se ingiere un producto medicamentoso ha recibido poca atención por parte de los investigadores. Fisicoquímicamente puede esperarse que los fármacos administrados en forma de soluciones concentradas se absorban más rápidamente que en forma de soluciones diluídas. Sin embargo, varios estudios han revelado que la absorción procede en mejor forma si la administración de una dosis se realiza en forma de soluciones diluídas, es decir, con un gran volumen de líquido. Welling (147)

muestra este efecto de dilución en la absorción de eritromicina, amoxicilina y teofilina, donde en los tres fármacos se ha encontrado una mejor absorción al ser administrados con un gran volumen de líquido.

3.5.7. INTERACCION CON FARMACOS Y OTRAS SUBSTANCIAS

La administración concomitante de fármacos puede originar importantes alteraciones en la absorción de medicamentos.

En la tabla 3.3. se puede apreciar algunas de estas alteraciones en la absorción de fármacos administrados concomitantemente con otros.

Tabla 3.3 Interacción de fármacos que provocan alteraciones en los procesos de absorción.

Fármaco modificado	Fármaco causante de la alteración	Efecto	Referencia
Caféina	Felilpropanolamina	+	148
Carbamazepina	Diltiazem, Isoniacida	+	149, 150
Carbamazepina	Cimetidina	-	151
Cimetidina	Cisaprida	-	152
Cisaprida	Cimetidina	+	152
Clorotiazida	Propantelina	+	153
Clorotiazida	Metoclopramida	-	153
Digoxina	Propantelina	+	154, 155
Doxicilina	Fenitofna, Carbamazepina	-	156
Enoxacina	Ranitidina	-	157
Etanol	Metoclopramida	-	158
Fenitofna	Azaprazona, Amiodarona		
	Cimetidina, Omeprazol	+	159 - 162
Fenitofna	Adriamicina, Cis-Platino	-	163
Hidroclorotiazida	Propantelina	+	164
Levodopa	Metoclopramida	-	165
Litio	Propantelina	+	166
Litio	Metoclopramida	-	166
Paracetamol	Propantelina	+	166
Paracetamol	Metoclopramida	-	167
Quinidina	Fenitofna, Fenobarbital	+	168

+ : aumento de la absorción

- : disminución de la absorción

Especialmente importante es el efecto producido por aquellos fármacos que alteran la motilidad gastrointestinal, como los colinérgicos y anticolinérgicos.

La propanelina, con actividad anticolinérgica, por ejemplo, reduce la motilidad gastrointestinal y el vaciado estomacal, manifestándose esta acción en un aumento de la magnitud de la absorción de numerosos fármacos como la clorotiazida (153), digoxina (154, 155), hidroclorotiazida (165), litio (166) y paracetamol (167). Por el contrario, la metoclopramida disminuye la absorción de clorotiazida (153), y digoxina (155) y aumenta la del etanol (158), levodopa (165), litio (166) y paracetamol (167).

Efectos inhibidores de la absorción se han encontrado también para una quinolona, la enoxacina, cuya absorción disminuye en un 40% al administrarla conjuntamente con ranitidina (147). En cambio, la cimetidina aumenta la absorción de la cisaprida, originando áreas bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo significativamente más grandes. Por su parte, la cisaprida provoca una reducción del área bajo la curva de la cimetidina (152).

Fármacos simpaticomiméticos como la fenilpropanolamina aumentan la absorción de cafeína, observándose niveles plasmáticos muy elevados de ésta en la administración conjunta, a causa de una inhibición de su eliminación (148).

Un aumento significativo del área bajo la curva de la fenitofina ha sido observada al ser coadministrada con omeprazol, amiodarona, cimetidina y azoprazona (159-162). En cambio, una reducción de los niveles plasmáticos de fenitofina ha sido observada en la administración conjunta con antineoplásicos (163).

Sin embargo, la gran mayoría de las interacciones estudiadas se refiere a la coadministración de fármacos con preparados antiácidos. Estos últimos pueden interactuar con los fármacos de diferentes maneras. La más frecuente es el aumento del pH del contenido gástrico con una disminución de la solubilidad de las bases y un aumento de la solubilidad de los ácidos. Al mismo tiempo existe una alteración del estado iónico de estos ácidos o bases, facilitando la absorción de las bases que se encuentran en un estado no ionizado a pH elevado. El efecto contrario se observa en los ácidos débiles.

Otra forma de interacción de fármacos con antiácidos es la adsorción y la formación de quelatos, con la obtención, en este último caso, de complejos insolubles. Por otra parte, la acidez gástrica inhibe el vaciado gástrico, mientras que una pequeña alcalinidad la favorece (156).

En la tabla 3.4 se resume el efecto de antiácidos sobre la absorción de algunos fármacos.

Tabla 3.4. Efecto de antiácidos en la absorción de fármacos.

Fármaco	Efecto	Referencia
Ac. acetilsalicílico	+	170
Ac. acetilsalicílico	0	171
Ac. valproico	+	172
Amoxicilina	0	173
Cefalexina	0	173
Ciprofloxacina	-	174, 175
Clorpromazina	-	176
Clortetraciclina	-	177
Diazepam	0	178, 179
Dicumarol	+	180
Digoxina	-	173
Doxicilina	-	173
Enoxacina	-	157
Famotidina	-	182
Fenotiazinas	-	183
Fluconazol	0	184
Glibenclamida	+	185
Isoniazida	-	186
Levodopa	+	187
Litio	0	188
Metronidazol	-	189
Norfloxacina	-	190
Paracetamol	-	191
Penicilina	-	192
Propranolol	-	193
Proquazona	-	194
Pseudoefedrina	+	195
Quinina	-	196
Quinidina	-	193, 197
Ranitidina	0	198
Sulfonamidas	+	199
Sulpiride	-	200
Tetraciclina	-	201, 202
Vitamina A	-	203
Warfarina	0	204

+ : aumento de la absorción

- : reducción de la absorción

0 : no hay efecto sobre la absorción

Hay estudios que demuestran también que la absorción de contraceptivos (etinilestradiol más noretindrona acetato) no es inhibida por los antiácidos (205).

La mayoría de las veces el efecto se debe a la variación del pH gastrointestinal como sucede con la tetraciclina, debido a una disminución de la disolución de este antibiótico a pH superior a 5,0 como lo han demostrado Barr y cols. (201). En cambio, en otros casos, el efecto se debe a una adsorción parcial o total del principio activo en el antiácido, como es el caso de la digoxina (181) o bien a una quelación como sucede con la penicilamina (192).

Es importante señalar también que la biodisponibilidad del dicumarol aumenta en presencia de hidróxido de magnesio por un efecto de quelación, pero no es afectada por el hidróxido de aluminio (180).

Wagner ha estudiado la biodisponibilidad de lincomicina en un preparado con caolín-pectina y ha demostrado que la concentración plasmática del antibiótico se reducía a la décima parte de aquella obtenida al administrarlo solo (206). Este mismo efecto ha sido encontrado con la tetraciclina (207) y digoxina (208); en cambio la ampicilina (207) y la warfarina (209), no son afectadas por el caolín-pectina.

Similar efecto inhibitorio de la absorción del caolín-pectina ha sido encontrado en la administración conjunta con quinidina, procainamida y metronidazol (197, 210, 211).

El efecto adsorbente de algunas sustancias ha sido objeto también de numerosos estudios. Fuera del efecto ya mencionado de algunos antiácidos, el carbón activado ha demostrado poseer una acción inhibitoria muy marcada en la absorción de muchos fármacos como salicilatos, paracetamol, fenilpropanolamina, digoxina y propanetelina (211, 213). Sin embargo, el efecto inhibitorio en la biodisponibilidad no se circunscribe solamente a la fase de absorción ya que ha sido demostrado que el efecto puede ejercerse también en la fase de eliminación con una reducción importante de la vida media de eliminación. Neuvonen y Elonen (214) han encontrado una reducción de la vida media de eliminación de fenobarbital de 110 horas a 19,8 horas; de la carbamazepina, de 32,0 horas a 17,6 horas y de la fenilbutazona, de 51,5 horas a 36,7 horas. El mecanismo por el cual sucede este fenómeno no está claro, pero parece que existe una adsorción de los fármacos que son secretados en el intestino, en la bilis o por otras vías.

También han sido publicados estudios que demuestran una disminución de la biodisponibilidad de la piridoxina (215), fenformina (216) y nadolol (217) por el carbón activado.

La administración conjunta de carbón activado con piroxicam da como resultado también una reducción de la absorción de este fármaco. En estudios de dosis múltiples se ha demostrado, además, que la eliminación plasmática de

piroxicam se encuentra considerablemente aumentada una vez que la absorción termina (218).

3.5.8. INFLUENCIA DE LOS FACTORES TECNOLOGICOS Y DE LA FÓRMULACION EN LA BIODISPONIBILIDAD

Los factores derivados de la formulación de los preparados medicamentosos son, probablemente, la causa más frecuente de la inequivalencia de las formas farmacéutica. Estas son sistemas complejos donde el o los fármacos, los excipientes o coadyuvantes, así como los factores tecnológicos, pueden jugar un rol fundamental en la liberación de los principios activos. En una formulación farmacéutica deben ser considerados un sinnúmero de factores que son susceptibles de modificar la disponibilidad de los fármacos. El diseño de formulaciones debe comenzar con los estudios de preformulación, los cuales serán determinantes en la elección de la forma farmacéutica, del tipo de fármaco, de los coadyuvantes a emplear, así como de las condiciones de fabricación que permitan garantizar la biodisponibilidad y estabilidad química y farmacéutica de un preparado en particular. Debemos ser enfáticos en recalcar que los estudios a realizar son válidos solamente para aquel fármaco en estudio en la forma farmacéutica escogida y en la dosificación estudiada y de ningún modo los resultados pueden ser extrapolados para otros fármacos o formas farmacéuticas.

Veremos a continuación el efecto de algunos factores importantes que pueden afectar en forma muy significativa la disposición del fármaco en el organismo.

Efecto de las características del fármaco

Indudablemente, las propiedades físicas y químicas del fármaco son importantes en sus características de absorción. La solubilidad, su coeficiente partición lípido/agua, la existencia de formas polimorfas, etc. son factores que ya han sido analizados y sobre los cuales no vale la pena insistir. Sin embargo, existen otras propiedades que no hemos tratado y a las cuales hoy día se les atribuye gran importancia.

a) Efecto de la estereoisomería.

Recientes avances en las tecnologías que permiten la separación de estereoisómeros han tenido un fuerte impacto en el diseño de protocolos de bioequivalencia. Un gran número de los fármacos que se encuentran en el comercio están constituidos por mezclas racémicas y frecuentemente la actividad terapéutica o tóxica reside principalmente en uno de los constituyentes (148).

Los estereoisómeros, moléculas que son químicamente iguales y que difieren únicamente en la orientación espacial de sus átomos, han recibido en

estos últimos años especial atención en cuanto a sus características de absorción, metabolismo y toxicidad.

Nomenclatura.

Existen varios términos para denominar a estos compuestos, como por ej. enantiómeros, para aquellas moléculas con un solo punto de asimetría y que son imágenes especulares unas de otras. Aminoácidos como el D- y L-Triptofano son ejemplos de enantiómeros. Las formas llamadas racémicas son mezclas en proporciones iguales de enantiómeros.

El término quiralidad, ha sido introducido para denominar estructuras que no son superponibles en imágenes especulares. Quiralidad es sinónimo de asimetría. Los símbolos (R) y (S) (del latín "rectus" y "sinister"), se emplean corrientemente para describir el arreglo espacial de los átomos a un centro de asimetría (219).

La figura 3.6 ilustra la nomenclatura (R) y (S) de un centro quiral.

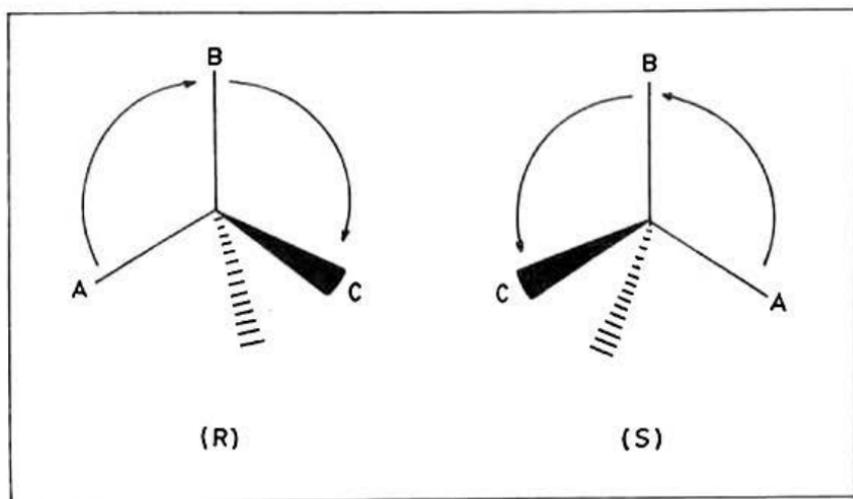


Fig. 3.6. Representación de un centro quiral.

La prioridad de grupos del centro quiral se determina en base a sus números atómicos, donde el mayor número recibe la mayor prioridad. Las prioridades en esta figura son $A > B > C > D$. El eje de unión del grupo con la menor prioridad está en dirección opuesta al observador. La relación espacial entre los otros grupos determina el símbolo asignado al centro quiral. Una dirección en el sentido de las agujas del reloj desde el grupo con la más alta prioridad hacia el

de segunda y luego de tercera prioridad se designa como (R), mientras que el caso contrario a los punteros del reloj se denomina (S).

El carbono es la fuente más común de centros quirales en los compuestos orgánicos, pero otros átomos como el nitrógeno y el azufre también pueden originar sitios quirales. Los símbolos (+) y (-) ó d l, respectivamente, no describen la configuración de un centro de asimetría; sólo indican la dirección a la cual el compuesto rota el plano de polarización de la luz bajo un conjunto de condiciones experimentales. Por otra parte, los prefijos (D)- y (L)-, corrientemente usados para los aminoácidos y azúcares especifican la configuración de un sitio asimétrico.

Los diastereoisómeros son moléculas que tienen más de un sitio asimétrico, contienen el mismo número de idénticos átomos, pero no son imágenes especulares una de la otra. Los diastereoisómeros generalmente difieren en sus características físicas y químicas, así como también en sus propiedades farmacológicas. La (-) efedrina y (-) pseudoefedrina son diastereoisómeros. Algunos compuestos son mezclas de diastereoisómeros. El prefijo dia se emplea para indicar que es una mezcla en la cual la relación de los compuestos es indeterminada.

Los epímeros son diastereoisómeros que difieren en la configuración de uno de los centros quirales. Por ejemplo, la (D)-glucosa y (D)-manosa, en la figura 3.7, son epímeros en los cuales todas las uniones horizontales están superpuestas sobre el plano del papel, mientras que las uniones verticales se suponen bajo el plano.

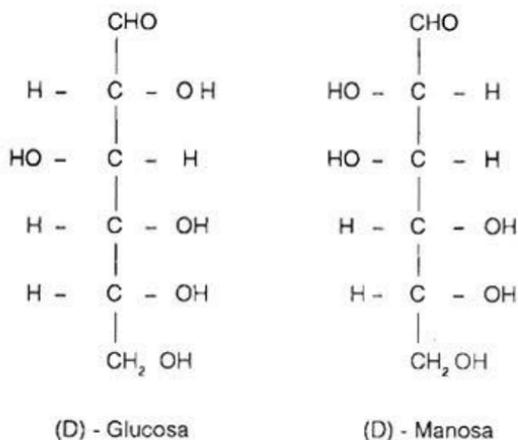


Fig. 3.7. Configuración de la (D)-glucosa y (D)-manosa.

Las formas (R) y (S) de un fármaco pueden ser absorbidas, metabolizadas y excretadas a diferentes velocidades. Por ejemplo, se han realizado estudios "in vivo" en dos productos genéricos de verapamil y se ha concluido que, a pesar de que han resultado ser bioequivalentes, había una diferencia significativa en el metabolismo, con una mayor proporción de (S)verapamil, lo cual se reflejó en una mayor actividad cardiodepresora (219).

La literatura da numerosos ejemplos acerca de cómo los compuestos quirales pueden afectar la absorción y la efectividad de un fármaco. La farmacocinética del propranolol, por ejemplo, es dependiente del tipo de enantiómero o racemato que se administra. En el perro, la biodisponibilidad del (S) propranolol es menor que el (R) propranolol, probablemente debido a una eliminación preferencialmente presistémica por el hígado del (S) enantiómero. La estereoselectividad en el aumento de la biodisponibilidad del (S) propranolol se ha asociado con un aumento de glucuronidación de este enantiómero (220, 221).

En humanos, por el contrario, la biodisponibilidad del (S) propranolol es 1,4 veces mayor que la del (R) propranolol (222, 223). Takahashi y cols. (224) han encontrado, en un estudio de biodisponibilidad de enantiómeros de este fármaco que las áreas bajo la curva de las forma (S) y (R) era 66,1 y 31,2 mg/ml x hr⁻¹ respectivamente.

En cambio, estudios acerca de la biodisponibilidad de enantiómeros del ketoprofeno, han indicado que la forma (R) proporciona áreas bajo la curva mucho más elevadas que la forma (S), tanto en regímenes de dosis múltiples como en dosis única (225). Por otra parte, Singh y cols (226), no han encontrado diferencias en la disposición de los enantiómeros del ácido tiaprofénico, demostrando que no existe inversión metabólica quiral o que el fármaco se elimina antes que tenga lugar la inversión.

Un problema en el estudio biológico de los estereoisómeros es la falta de cantidad suficiente de ellos para llevar a cabo estudios clínicos y preclínicos. La mayoría de los métodos de obtención de fármacos da origen a mezclas de isómeros que luego se usan como agentes terapéuticos. Sin embargo, algunos de estos estereoisómeros en mezcla pueden no tener acción terapéutica y se sospecha que puedan ser causantes de efectos colaterales adversos.

Otro problema es la falta de información acerca del metabolismo de los fármacos. Los estereoisómeros pueden ser metabolizados a distintas velocidades y pueden dar origen a diferentes metabolitos, dependiendo de su configuración espacial.

El estudio farmacocinético de estereoisómeros ha cobrado gran importancia debido a los numerosos fármacos que poseen centros quirales y de los cuales nada se sabe acerca de sus características de absorción. Feyns y cols. (227) han realizado una revisión de los fármacos que aparecen en la última edición de la

Farmacopea Americana (USP XXII) - Formulario Nacional (NF XVII) y que presentan centros quirales, identificando 542 fármacos. De estos, 407 (75%) están definidos como enantiómeros o mezclas de isómeros. Hay 85 monografías para isómeros definidos con uno o dos centros quirales, de los cuales 73 (85%) incluyen ensayos de actividad óptica.

b) Tamaño de partículas del principio activo.

En el primer capítulo ya se ha establecido que la velocidad de disolución es directamente proporcional a la superficie del sólido expuesto al líquido de disolución y, por lo tanto, una disminución del tamaño de las partículas debería proporcionar una mejor absorción de un principio activo. Reinhold y cols. (228) ya habían señalado en un trabajo publicado en 1945, que la sulfadiazina era mejor absorbida en forma de una suspensión de partículas finas que desde una formulación similar pero preparada con partículas más grandes. Este efecto ha sido demostrado para varias sulfamidas (229). También es muy conocido que la absorción de la griseofulvina aumenta linealmente con el aumento de superficie específica. La absorción de una dosis oral de griseofulvina aumenta 2,5 veces cuando el área superficial aumenta 6 veces (230, 231).

Ya se ha señalado en el capítulo correspondiente, que la velocidad de disolución aumenta sustancialmente bajo la forma de dispersiones sólidas, en las cuales el tamaño de las partículas se encuentra en un estado de subdivisión extremadamente fino. Goldberg y cols. (232, 233) han demostrado que la absorción de griseofulvina y de cloranfenicol aumentaba considerablemente bajo la forma de soluciones sólidas, en tanto que Malone y cols. (234) han demostrado una mejor absorción de la reserpina bajo la forma de coprecipitado con ácido desoxicólico.

c) Efecto de la forma farmacéutica.

Generalmente, el efecto de la forma farmacéutica está en relación con la facilidad y velocidad de liberación del principio activo en los fluidos gastrointestinales. Normalmente, la disponibilidad de un fármaco para la absorción decrece en el siguiente orden: solución > emulsión > cápsulas > comprimidos > comprimidos recubiertos.

La biodisponibilidad de comprimidos y cápsulas puede ser igual dependiendo solamente del efecto de la formulación.

Las soluciones acuosas son, evidentemente, las que se absorben más rápida y completamente desde el tracto gastrointestinal. Fármacos de carácter ácido, que se administran bajo la forma de sales, pueden precipitar en el medio ácido del estómago, pero como el precipitado es muy fino, éste se redissuelve rápidamente.

Las suspensiones, por la gran finura de las partículas suspendidas, que presentan una gran área superficial, son también absorbidas con rapidez. Un factor que podría limitar la velocidad de absorción sería la viscosidad y la formación de complejos no absorbibles con los agentes viscosantes.

Las cápsulas de gelatina dura presentan una gran dependencia de los factores de la formulación. Una limitante puede ser el tiempo de disolución de la gelatina que puede originar tiempos de latencia a veces, importantes como fue comprobado por Wood (235).

Se ha señalado muchas veces que las cápsulas liberan más rápidamente el principio activo que los comprimidos, lo cual no suele ser verdadero, ya que un comprimido bien formulado debería comenzar a liberar el fármaco casi en el momento mismo en que se pone en contacto con el líquido gástrico, en tanto que la cápsula debe esperar la disolución de la cubierta gelatinosa para ceder su contenido. Ya hemos examinado en el capítulo correspondiente el efecto de la formulación en la liberación de fármacos, especialmente desde comprimidos, lo cual tiene directa incidencia en la biodisponibilidad.

d) Efecto de los excipientes o coadyuvantes.

Desde muy antiguo, los excipientes o coadyuvantes se han definido como sustancias inertes e inactivas que ayudan a la obtención y conservación de una forma farmacéutica. Sin embargo, hoy día se sabe muy bien que los excipientes no son tan inertes como se les suponía y que, por el contrario, pueden originar interacciones químicas y físicas con muchos fármacos, alterando las características de estabilidad de éstos.

Las interacciones de tipo físico son muy importantes pues son más difíciles de predecir. La adsorción, por ejemplo, es una interacción física corriente con graves consecuencias en la biodisponibilidad.

El efecto de los excipientes está en íntima relación con la capacidad de éstos para formar complejos con los fármacos. En un estudio reciente (236) hemos comprobado la menguada cesión de dietilpropión (anfepramona) desde cápsulas que contienen carboximetilcelulosa sódica, lo cual se correlaciona con una baja biodisponibilidad de este fármaco en esta forma farmacéutica.

Un ejemplo dramático de la importancia de los excipientes en la biodisponibilidad es lo sucedido en Australia, donde un cambio de excipiente, sulfato de calcio por lactosa, dio origen a intoxicaciones graves por la mayor biodisponibilidad de comprimidos de fenitoina con lactosa (237).

e) Efecto del almacenamiento.

La duración del almacenamiento, así como las condiciones de éste, son factores importantes a considerar en la conservación de las características de

disponibilidad de las formas farmacéuticas, especialmente sólidas. Así como hemos señalado los cambios en las cinéticas de disolución a través del tiempo, reflejadas en una disminución gradual de la disponibilidad de algunos fármacos en líquidos, la biodisponibilidad se puede ver también afectada con el tiempo.

Arias y Cadórniga (238) han introducido el concepto de "caducidad biofarmacéutica", expresándola como el tiempo que transcurre a una temperatura de 25° para que la biodisponibilidad descienda a un 90% de la inicial.

Vila - Jato y cols. han preparado microcápsulas de ácido acetilsalicílico con un recubrimiento de gelatina que han conservado durante un año a 5°. El $t_{50\%}$ de disolución de este producto aumentó de 21 minutos a 31 minutos, en tanto que el $t_{50\%}$ de absorción en conejos, aumentó de 120 minutos a 180 minutos (239, 240).

Este mismo investigador (241) ha preparado comprimidos de amoxicilina y conservado a 20° durante dos años en un ambiente seco con silica gel. Luego de este período ha comprobado que la biodisponibilidad de este preparado era solamente un 30% de la inicial. Asimismo Vila-Jato (242) en cápsulas de 50 mg de nitrofurantoina empleando 0,625 y 1,25 mg de Carbpol 934, encontró que éstas eran bioequivalentes cuando se evaluaron inmediatamente después de preparadas. Después de un año de almacenamiento a 40° y 60% de humedad residual, la biodisponibilidad disminuyó en forma significativa en la formulación con 1,25 mg de Carbpol, en tanto que aquella con 0,625 mg no experimentó variación alguna.

Por otra parte, otros investigadores han encontrado que también comprimidos de glibenclamida presentan una disminución de la biodisponibilidad con el envejecimiento (243). En cambio, Alonso y cols. (244) no han encontrado variación en la biodisponibilidad con el almacenamiento de dispersiones sólidas de glibenclamida con polietilenglicol.

Los ejemplos aquí citados son suficientemente claros para subrayar la importancia de las modificaciones que pueden experimentar las formas farmacéuticas en cuanto a su disponibilidad tanto "in vitro" como "in vivo". Es por esto que, junto con el estudio de las eventuales variaciones físicas y químicas que experimentan las formas medicamentosas a través del tiempo, el estudio de sus características biofarmacéuticas debe ser enfatizado para garantizar su efectividad.

Ejercicios Capítulo 3

3.1. A un voluntario se le administra una inyección i.v. de 250 mg de un fármaco X. Se obtienen muestras sanguíneas cada cierto tiempo y se determina la concentración del fármaco. Una semana después, a este mismo voluntario se le administra una cápsula de 500 mg del mismo fármaco y se determina la concentración sanguínea obtenida con esta forma farmacéutica. Los resultados fueron:

t (hr)	C $\mu\text{g}/10 \text{ ml}$	
	i.v.	oral
1	0,532	0,564
2	0,475	0,708
3	0,420	—
4	—	0,630
5	0,338	0,596
6	—	0,538
7	0,267	0,480

- a) ¿Cuál es el volumen de distribución aparente de este fármaco en este voluntario?
- b) ¿Cuál es la biodisponibilidad absoluta del fármaco?

3.2. De acuerdo a la literatura, la vida media de eliminación de la aminofilina es de alrededor de 5 horas y el Vd es el 50% del peso corporal. Cuando se administra una dosis oral de 300 mg de aminofilina cada 6 horas a un paciente de 80 kg de peso, se obtiene un área bajo la curva en el estado estacionario, entre dos intervalos de administración, igual a $43,2 \text{ ug/ml} \times \text{hr}$. Al inyectar 100 mg de aminofilina al mismo paciente, por vía i.v. instantánea, se obtiene una depuración total de este fármaco de $5,54 \text{ L/hr}$.

¿Cuál es la biodisponibilidad absoluta de la aminofilina administrada por vía oral?

3.3. Dos productos A y B de un mismo fármaco pero elaborados por dos firmas farmacéuticas distintas, se administran a un grupo de voluntarios en un estudio cruzado completo. Los resultados de concentración plasmática obtenidos fueron los siguientes:

t (hr)	C ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	
	A	B
0,5	2,7	2,1
1,0	4,7	4,6
1,5	5,9	6,9
2,0	6,6	6,7
3,0	7,0	6,3
4,0	6,6	5,9
8,0	5,1	4,6
12,0	3,9	3,6
18,0	2,5	2,5

De acuerdo a la definición de bioequivalencia dada por la FDA, estos productos ¿Pueden considerarse como bioequivalentes?

- 3.4. En un estudio de biodisponibilidad de productos de fenitofna sódica de 100 mg, el ABC total para el producto innovador fue de 144 $\mu\text{g/ml} \times \text{hr}$. La correlación de los ensayos "in vitro-in vivo" al graficar el log del ABC en función de $1/\log t_{50\%}$ de disolución dio una recta de correlación que corresponde a la ecuación:

$$\log y = 0,072x + 2,018$$

En un producto cuyo $t_{50\%}$ de disolución es de 15 minutos, calcular cuál sería la biodisponibilidad relativa al producto innovador.

- 3.5. A un grupo de individuos con un peso promedio de 70 kg se les administra en forma cruzada, en diferentes períodos un antibiótico mediante 3 formas farmacéuticas distintas: a) 2 mg/kg en una inyección i.v.; b) 10 mg/kg en una cápsula y 10 mg/kg en un supositorio.

Los datos de concentración sanguínea fueron los siguientes:

t(hr)	Concentración Plasmática ($\mu\text{g/ml}$)		
	iv.	oral	rectal
0,5	5,94	23,4	13,2
1,0	5,30	26,6	18,0
1,5	4,72	25,2	19,0
2,0	4,21	22,8	18,3
3,0	3,34	18,2	15,4
4,0	2,66	14,5	12,5
6,0	1,68	9,14	7,92
8,0	1,06	5,77	5,00
10,0	0,67	3,64	3,16
12,0	0,42	2,30	1,99

- ¿Cuál de los productos se absorbe más rápidamente?
- ¿Cuál es la biodisponibilidad absoluta de las formas oral y rectal?
- ¿Cuál es la biodisponibilidad relativa de la forma rectal respecto a la oral?
- De los datos de la tabla anterior calcular el Vd, $t_{1/2}$ eliminación, K y depuración total del antibiótico.

BIBLIOGRAFIA CAPITULO 3

- 1) Food and Drug Administration. Federal Register, Part 320: Bioavailability and Bioequivalence Requirements, January 7, 1977.
- 2) Cid, E., Henríquez, A., Andrade, A., Olguín, R., Firmani, E. y Fuentes, B., *J. Pharm. Belg.*, 35:272 (1980).
- 3) Lund, L., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 7:119 (1974).
- 4) Tyrer, J.H., Eadie, M.J., Sutherland, J.M. y Hooper, W.D., *Br. Med. J.*, 4:271 (1970).
- 5) Lesne, M., "Bioavailability Testing in Man: Pharmacokinetic Considerations, en the Quality Control of Medicines", Deasy, P.B. y Timoney, R. F., Editores, Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam, 1976.
- 6) Martin, A. y Doluisio, J.T., "Industrial Bioavailability and Pharmacokinetics, Guidelines, Regulations and Controls. College of Pharmacy, Drug Dynamics Institute, University of Texas, Austin, Texas, 1977.
- 7) Lucchini, L. y Cárcamo, M., Tesis para optar al título de Químico-Farmacéutico. Universidad de Valparaíso, Chile, 1985.
- 8) Wagner, J.G. y Nelson, E., *J. Pharm. Sci.*, 52:610 (1963).
- 9) Loo, J.K.C. y Riegelman, S., *J. Pharm. Sci.*, 57:918 (1968).
- 10) Chan, K.K.H. y Gibaldi, M., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 26:255 (1984).
- 11) Wagner, J.G., *J. Biopharm. Pharmacokin.*, 1:165 (1973).
- 12) Wagner, J.G., *J. Biopharm. Pharmacokin.*, 4:395 (1976).
- 13) Brouwer, K.R. y McNamara, P.J., *J. Pharm. Sci.*, 75:452 (1966).
- 14) Swartz R.D., Sidell, F.R. y Cuccinelli, S.A. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 188:1 (1974).
- 15) Evans, E.F., Proctor, J.D., Fratkin, M.J., Velandia, J. y Wasserman, A.J., *J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 17:44 (1975).
- 16) Ochsenfahrt, H. y Winne, D., *Life Sci.*, 7:493 (1969).
- 17) Ochsenfahrt, H. y Winne, D., *Arch. Pharmacol.*, 264:55 (1969).
- 18) Aslaken, A. y Aanderud, L., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 10:383 (1980).
- 19) Kaminori, G.H., Somni, S.M., Knowlton, R.G. y Perkins, R.M., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 31:595 (1986).
- 20) Somani, S.M. y Babu, S.R., *Toxicologist*, 10:962 (1990).
- 21) Somani, S.M., Gupta, S.K., Frank, S. y Corder, C.N., *Drug Dev. Res.*, 20:251 (1990).
- 22) Sharoky, M., Perkel, M., Turner, R. y Lesko, L.J., *Biopharm. Drug Disp.*, 9:447 (1998).
- 23) Jacquot, C., Cariou, J., Rapin, J-R. y Cohen, Y., "Influence of the route of administration of a substance on its bioavailability, en "Formulation and Preparation of Dosage Forms", Polderman, J. editor, Elsevier North Holland, Amsterdam, 1977, p. 153.
- 24) Barr, W.H. y Riegelman, S., *J. Pharm. Sci.*, 59:164 (1970).
- 25) Smith, F.R., Tapley, D.F. y Ross, J.E., *Biochem. Biophys. Acta*, 53:273 (1961).
- 26) Herz, R., Tapley, D.F. y Ross, J.E., *Biochem. Biophys. Acta*, 53:273 (1961).
- 27) Agesborg, H.P.K., Batchelor, P., Cambridge, G.W. y Rule, A.E., *Br. J. Pharmacol. Chemother.*, 26:649 (1966).

- 28) Bugness, C.T., Fincher, J.H., y Hartman, C.W., *J. Pharm. Sci.*, 64:117 (1975).
- 29) Andersgaard, H., Finholt, P., Gjemundsen, R. y Hoyland, T., *Acta Pharm. Suecica*, 11:239 (1974).
- 30) Baybrooks, M.P., Barry, y Abbs, E.T., *J. Pharm. Pharmacol.*, 27:508 (1975).
- 31) Kellawary, I.W. y Marriot, C., *J. Pharm. Pharmacol.*, 27:281 (1975).
- 32) Siggers, B.A. y Lowson, D., *J. Clin. Pathol.*, 19:313 (1966).
- 33) Levine, R.M., Blair, M.R. y Clark, B.B., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 114:78 (1955).
- 34) Meshi, T. y Takami, H., *Chem. Pharm. Bull.* 26:379 (1978).
- 35) Caballito, C.J., y O' Dell, T.B., *J. Am. Pharm. Ass.*, 47:169 (1958).
- 36) Barry, B.W. y Baybrooks, M.P., *J. Pharm. Pharmacol.*, 27:74P (1975).
- 37) Blooch, L.H. y Lamy, P.P., *Pharm. Acta Helv.* 44:44 (1969).
- 38) Robert, C. y Buri, P., *Pharm. Acta Helv.*, 61:210 (1986).
- 39) Nakamura, J., Shima, K., Kimura, T., Muranishi, S. y Sekae, H., *Chem. Pharm. Bull* 26:857 (1978).
- 40) Scheline, R.S., *J. Pharm. Sci.*, 57:2021 (1968).
- 41) Goldman, P., Peppercorn, M.A. y Goldin, B.R., *Am. J. Clin. Nutr.*, 27:1348 (1974).
- 42) Scheline, R.S., *Pharmac. Rev.*, 25:451 (1973).
- 43) Peppercorn, M.A., y Goldman, P.M., *J. Pharmac. Exp. Ther.*, 181:555 (1972).
- 44) Trimbull, J.A., *Principles of Biochemical Toxicology*. Taylor and Francis Ltd., London, 1982 P.3.
- 45) Lauterbach, F. y Repke, K., *Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol.*, 240:45 (1960).
- 46) Windmueller, H.G., Mc Daniel, E.G. y Spaeth, S., *Arch. Biochem. Biophys.*, 109:13 (1965).
- 47) Tsukamoto, H., Yoshimura, H., Watanabe, T. y Oguri K., *Biochem. Pharmacol.*, 13:1577 (1964).
- 48) Drasar, B.S., Renwick, A.G. y Williams, R.T., *Biochem. J.*, 129:881 (1972).
- 49) Smith, G.N., Worrel, C.S. y Lilligreen, B.L., *Science*, 110:297 (1949).
- 50) Holt, R., *Lancet*, 1:1259 ((1967).
- 51) Mendel, J.L. y Walton, M.S., *Science*, 151:1527 (1966).
- 52) Gingell, R., Bridges, J.W. y Williams, R.T., *Xenobiotica*, 1:143 (1971).
- 53) Barr, W.H. y Riegelman, J. *Pharm. Sci.*, 59:164 (1970).
- 54) Ings, R.M. en "Controlled Drug Bioavailability", Smolen, V.F. y Ball, L.A., editores; Wiley y Sons, New York, 1984, P. 43.
- 55) McChesney, E.W. y Hoppe, J.O., *Int. Pharmacodyn.*, 105:306
- 56) Scheline, R.R., *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 26:332 (1968).
- 57) Gingell, R. y Bridges, J.W., *Biochem. J.*, 125:300 (1971).
- 58) Bernheim, F. y Dixon, M., *Biochem. J.*, 22:125 (1928).
- 59) Winter, A.J., *Am. J. Vet. Res.*, 23:500 (1962).
- 60) Mayershon, M., en "Principles and Perspectives in Drug Bioavailability", Blanchard, J., Swarbrick, R.J. y Brodie, B.B., editores, S. Karger, New York, 1979, pp 235-238.
- 61) Smith, G.N. y Worrel, C.S., *Arch. Biochem. Biophys.*, 28:232 (1950).
- 62) Ritschell, W.A., *Handbook of Basic Pharmacokinetics*, segunda edición, Drug Intelligence Publications Inc., Hamilton, Illinois, 1980, P.S.
- 63) Tozer, N, en "Principles and Perspectives in Drug Bioavailability", Blanchard,

- J., Swarbrick, R.J. y Brodie, B.B., editores, S. Karger, New York, 1979, p. 127.
- 64) Rowland, M., *J. Pharm. Sci.*, 61:70 (1972).
- 65) Chiou, W.L., *J. Pharm. Sci.*, 64:1774 (1975).
- 66) Levy, G., *J. Pharm. Sci.*, 60:449 (1971).
- 67) Rowland, M., *Nature*, 215:413 (1967).
- 68) Gibaldi, M., Boyes, R.N. y Feldman, S. J., *Pharm. sci.*, 60:1338 (1971).
- 69) Von Bahr, C., Alvan, G., Lind, M., Mellstrom, B y Sjoquist, F., *Acta Pharm. Suec.*, 11:649 (1974).
- 70) Alvan, G., Lind, M., Mellstrom, B. y von Bahr, C., *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 5:193 (1977).
- 71) Balant, L., Francisk, R.J., Tschopp, J.M., Tingely, D., Estreicher, J. y Fabre, J., *Pharm. Acta Helv.* 53:307 (1970).
- 72) Balant, L., Francis, R.J., Nozer, T.N., Matmy, A., Tschopp, J.M. y Fabre, J., *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 8: 421 (1980).
- 73) Huang, S.M., Huang, Y.C. y Chiou, W.L., *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 9:725 (1981).
- 74) Huang, S.M., Athanikar, N.K., Shrdir, K., Huang, Y.C. y Chiou, W.L., *Apha. Academy of pharmaceutical Sciences, 29 th National Meeting, San Antonio, Texas, nov. 1980.*
- 75) Athanikar, N.K. y Chiou, W.L., *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 7:382 (1979).
- 76) Hinderling, P.H. y Garrett, E.R., *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 4:199 (1976).
- 77) Loddo, P., Spano, P.F. y Trabucchi, *Boll. Chim. Farm.* 115:570 (1976).
- 78) Hirai, S., Hussain, A., Haddadin, M. y Smith, R.B., *J. Pharm. Sci.*, 70:403 (1981).
- 79) Martindale. *The Extra Pharmacopoeia*, 28 th ed. Reynolds, J.F. editors, *The Pharmaceutical Press*, 1982.
- 80) Beckett, A.H., Shenoy, E.V.B. y Salmon, J.A., *J. Pharm. Pharmacol.*, 24:194 (1972).
- 81) Lee, M.G. y Chiou, W.L., *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 11: 623 (1983).
- 82) Niazi, S., *J. Pharm. Sci.*, 65:10633 (1976).
- 83) Sasahara, K., Nitai, T., Habara, T., Morioka, T. y Nakajima, H., *J. Pharm. Sci.*, 69:1374 (1980).
- 84) Saavedra, J.A., Reid, J.L., Jorddan, W., Raelins, M.D. y Collery, C.T., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 8:381 (1975).
- 85) Mearrick, P.T., Graham, G.G. y Wade, D.N., *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 3:13 (1975).
- 86) Boyes, R.N., Adams, H.J. y Duce, B.R., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 174:1 (1970).
- 87) DeBoer, A.G., Breimer, D.D., Pronk, J. y Gubbens-Stibbe, J.M., *J. Pharm. Sci.*, 69:804 (1980).
- 88) Boyes, R.N., Scott, D.B., Jebse, P.J., Godman, M.J. y Julian, D.G., *Clin. Pharmacol. Ther.*, 12:105 (1971).
- 89) Kochak, G.M. y Mason, W.D., *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 13:405 (1985).
- 90) Antal, E.J., Wright, C.E., Gillespie, W.R. y Albert K.S., *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 11:561 (1983).
- 91) Kapil, R.P. Axelson, J.E., Cngley, R. y Price, D.E., *J. Pharm. Sci.*, 73:215 (1984).
- 92) Iwamoto, K. y Klaasen, C.D., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 200:236 (1977).
- 93) Dalhilstrom, B.E. y Paalzow, L.K., *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 6:505 (1978).

- 94) Platzer, R., Reuteman, G. y Galeazzi, R.L., *J. Pharmacokin., Biopharm.*, 10:575 (1982).
- 95) Fung, H.L., Sutton, S.C. y Kamiya, A., *J. Pharmacol., Exp. Ther.*, 228:334 (1984).
- 96) Needleman, P., Lang, S. y Johnson, E.M., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 181:489 (1972).
- 97) Niazi, S., *J. Pharm. Sci.*, 65:1535 (1976).
- 98) Mason, W.D. y Winer, N., *Clin. Pharmacol. Ther.*, 20:401 (1976).
- 99) Beckett, A.M., Taylor, J.F. y Kourounakis, P., *J. Pharm. Pharmacol. Ther.*, 11:112 (1970).
- 100) Shand, D.G., Nuckolls, E.M. y Dates, J.A., *Clin. Pharmacol. Ther.*, 11:112 (1970).
- 101) Shand, D.G. y Rangno, R.E., *Pharmacology*, 7:159 (1972).
- 102) Gomeini, R., Bianchetti, G., Seega, R. y Morseli, P.L., *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 5:183 (1977).
- 103) Perrier, D., y Gibaldi, M., *J. Clin. Pharmacol.*, 12:449 (1972).
- 104) Wolen, R.L., Gruber, C.M., Kiplinger, G.F. y Scholz, N.E., *Toxic. Appl. Pharmacol.*, 19:480 (1970).
- 105) Levy, G. y Matsuzawa, T., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 285 (1987).
- 106) DeBoer, A.G., Breimer, D.D., Gubbens-Stibbe, J.M. y Bosma, A., *Biopharm. Drug.*, 4:321 (1983).
- 107) Bloedow, D.C. y Hayton, W.L., *J. Pharm. Sci.*, 75:334 (1976).
- 108) Babar, A. y Jarowski, C.I., *J. Pharm. Sci.*, 72:708 (1983).
- 109) Benet, L.Z., *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 6:550 (1978).
- 110) Cotler, S., Holazo, A., Boxembaum, H.G. y Kaplan, S.A., *J. Pharm. Sci.* 65:822 (1976).
- 111) Rowland, M., *J. Pharm. Sci.*, 61:70 (1972).
- 112) Gibaldi, M., Boyes, R.N. y Feldman, S., *J. Pharm. Sci.*, 60:1636 (1971).
- 113) Niazi, S., *J. Pharm. Sci.*, 65:1063 (1976).
- 114) Niazi, S., *J. Pharm. Sci.*, 65:1535 (1976).
- 115) Cid, E., Mella, F., Lucchini, L., Cárcamo, M. y Monsterio, J., *Biopharm. Drug Disp.*, 7:559 (1986).
- 116) DeBoer, A.C., Breimer, D.D., Pronk, J. y Gubbens-Stibbe, J.M., *J. Pharm. Sci.*, 69:804 (1980).
- 117) Jaminet, F., en: "The suppository", Guillet, B.R. y Lombard, H.P., editors, Paris, 1973, pp. 111-134.
- 118) Bruegerolle, B., *Thérapie*, 38:223 (1983).
- 119) Halberg, F., Halberg, E., Barnum, C.P. y Bittner, J.J., *Am. Ass. Adv. Sci.*, 803 (1951).
- 120) Hollander, D., Kielb, M. y Rim, E., *Amer. J. Dig. Dis.*, 23:1125 (1978).
- 121) Kasabakalian, P., Katz, M., Rosenkrantz, B. y Townley, E., *J. Pharm. Sci.*, 59:595 (1970).
- 122) Rockeley, R.J., Meyer, M.C. y Straughm, A.B., *J. Pharm. Sci.*, 777:658 (1988).
- 123) Wedlung, P.J. y Levy, R.H., *J. Pharm. Sci.*, 72:905 (1983).
- 124) Fugimura, A., Ohashi, K., Sujimoto, Y. y Ebikava, A.,
- 125) Ogunbona, F.A., *J. Pharm. Pharmacol.*, 37:283 (1985).
- 126) Crouse, R.G., *Arch. Dermatol.*, 87:176 (1963).

- 127) Chakrabarti, S. y Belpaire, F.M., *J. Pharm. Pharmacol.*, 30:330 (1978).
- 128) Schneiderson, S.S. y Amsterdam, D., *Nature*, 182:56 (1958).
- 129) Faloon, W.W., Paes, I.C, Woolfolk, D., Nankin, H., Wallace, K. y Haro, E.N., *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 68:150 (1970).
- 130) Welling, P.B., Elliot, R.L., Pitterle, M.E., Corrick-West, H.P. y Lyons, L.L., *J. Pharm. Sci.*, 68:150 (1970).
- 131) Rossenblantz, J.E., Barrett, J.E., Brodie, J.L. y Kirby, W.M., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1:286 (1961).
- 132) Barr, W. H., *Clin. Pharmac. Ther.*, 12:779 (1971)
- 133) Neuvonen, P.L., *Drugs*, 11:45 (1976).
- 134) Albert, K.S., Welch, R.D., Desante, K.A. y DiSanto, A.R.,
- 135) Eshra, A.G., Etman, M. A. y Naggar, V.F., *Int. J. Pharm.*, 44:9 (1988).
- 136) Watanakunakorn, C., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 11:1007 (1977).
- 137) Linnoila, M., Otterstrom, S. y Antila, M., *Ann. Clin. Res.*, 13:67 (1971).
- 138) Mallach, H.J., Moosmayer, A., Gottwald, K. y Staask, M., *Drug Res.*, 25:1870 (1975).
- 139) Cobby, J.M. y Ashford, J.R., *J. Stud. Alcohol.*, 7:162 (1975).
- 140) MacLeod, S.M., Giles, H.G., Patzatek, G., Thiesen, J.J. y Sellers, E.M., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 11:325 (1977).
- 141) MacLeod, S.M., Giles, H.G., Patzalek, G., Thiesen, J.J. y Sellers, E.M., *Alcoholism*, 1:295 (1977).
- 142) Linnoila, M. y Matila, M.J., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 5:186 (1976).
- 143) Rangno, R., Sitar, D.S., Ogilvie, R.I. y Kreeft, *Clin. Res.*, 24:652 (1972).
- 144) Schmidt, R. y Fauchamps, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 7:213 (1974).
- 145) Chun, A.H.C., Hoffmann, D.J., Friedman, N. y Carrigan, P.J., *J. Clin. Pharmacol.*, 20:30 (1980).
- 146) Thomas, B.H., Caldwell, B.B., Zeitz, W. y Solomonraj, S., *Clin. Pharmacol. Ther.*, 13:906 (1972).
- 147) Welling, P.G., *Pharm. Ind.*, Jan, 1980 p. 14.
- 148) Lake, C.R., Rosemberg, D.B., Gallant, S, Zaloga, G. y Chernow, B., *Clin. Pharmacol. Ther.*, 44:7:675 (1990).
- 149) Al-Humayd, M.S., *Biopharm. Drug Disp.*, 1:411 (1990).
- 150) Telerman- Toppet, N., Duret, M.E. y Coers, C., *Ann. Intern. Med.*, 94:544 (1981).
- 151) Block, S.H., *Pediatrics*, 69:494 (1982).
- 152) Kirsch, W.I., Janish, H.D., Ohnhaus, E.E. y Van Peer, A.,
- 153) Osman, M.A. y Welling, P.G., *Curr. Ther. Res.*, 34:404 (1983).
- 154) Manninen, V., J., Apajalahti, A., Simonen, H. y Reissell, P., *Lancet*, 1:1118 (1973).
- 155) Manninen, V., Melin, J., Apajalahti, A. y Kareoja, M., *Lancet*, 1:398 (1973).
- 156) Neuvonen P.J. y Turakka, H. *Eur. y Clin Pharmacol.* 7:357 (1974).
- 157) Grasela, T.H., Schentag, J.J., Sedman, A.J., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 33:615 (1989).
- 158) Gibbons, D.O. y Lant, A.F., *Clin. Pharmacol. Ther.*, 17:578 (1975).
- 159) Nolan, P.E., Marcus, F.I., Hoyer, G.L., Bliss, M. y Gear, L., *Clin. Pharmacol. Ther.*, 46:43 (1989).

- 160) Prichard, P.J., Walt, R.P. y cols., *Br. J. Clin. Pharmacol.* 24:543 (1987).
- 161) Neef, C. y DeVoogd, I., *Clin. Pharmacol. Ther.*, 43:372 (1988).
- 162) Bartle, W.R., Ealkler, S.E., y Shapero, T. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 43:649 (1983).
- 163) Somogyi, A. Y Gugler, R., *J. Clin. Pharmacokin.*, 7:23 (1982).
- 164) Beerman, B. y Groschinsky-Grind, M., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 13:385 (1978).
- 165) Morris, J.G.L., Parsons, R.L., Truounce, J.R. y Groves, M.L., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 3: 983 (1976).
- 166) Cramer, J. L., Rosser, R.M. y Crane, G., *Brit. Med. J.*, 3:350 (1974).
- 167) Nimmo, J., Heading, R.C., Tothill, P. y Prescott, L.F., *Brit. Med. J.*, 1: 587 (1973).
- 168) Feldman, S. y Carlstedt, B.C., *J. Am. Med. Ass.*, 227:600 (1974).
- 169) Thomas, E.J., *Physiol. Rev.* 37:453 (1957).
- 170) Rivera-Calimlim, L., Dujovne, C. A., Morgan, J. P., Lasagana, L., y Bianchine, *Eur. J. Clin. Invest.*, 1:313 (1971).
- 171) Lejeune, C., Noel, N., Hughes, J.M., y Cheron, J.M., *L. Pharm. Clin.*, 6:547 (1987).
- 172) May, C. A., Garnett, E.R., Small, R.F., y Pellock, J.M., *Clin. Pharmacol.*, 1:244 (1982).
- 173) Depperman, K.M., Lode, H., Hoffken, G., Tschink, G., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 33:1901 (1989).
- 174) Nix, D. E., Watson, W.A., *Clin. Pharmacol. Ther.*, 46:700 (1989).
- 175) Fleming, L.W., Moreland, T.A., *Lancet.*, 2:294 (1986).
- 176) Fann, W.E., Davis, J.M., Janowsky, D.S., Sekerke, H. J. y Schmidt, J., *J. Clin. Pharmacol.*, 13:388 (1973).
- 177) Thoma, K. y Lieb, H., *Dtsch. Apoth. Ztg.*, 123:2309 (1983).
- 178) Lozniskar, A., Greenblatt, D.J., Zinny, M.A., Harmatz, J.S. y Shader, R.I., *J. Clin. Pharmacol.*, 24:255 (1984).
- 179) Greenblatt, D.J., Alen, M.D., MacLaughlin, S.D., Harmatz, J.S. y Shader, R.I., *Clin. Pharmacol. Ther.*, 24:600 (1978).
- 180) Ambre, J.H., y Fisher, L.J., *Clin. Pharmacol. Ther.*, 14:231 (1973).
- 181) Brown, D.D. y Juhl, R.P., *New Engl. J. Med.*, 295:1034 (1976).
- 182) Lin, J.H., Cheremos, A.N., Kanovsky, S.M., Schwartz, S., *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, 24:551 (1987).
- 183) Moustafa, M.A., Babhair, S.A. H.I., *Int. J. Pharm.*, 36:185 (1987).
- 184) Thorpa, J.E., Baker, N., Bromet-Petit, M., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 34:2032 (1990).
- 185) Zuccaro, P., M Pacifici, R., Pichini, S., Avico, U., *Drugs Exp. Clin. Res.*, 15:165 (1989).
- 186) Hurwitz, A. y Schlozman, D.L., *Am. Rev. Resp. Dis.*, 109:41 (1974).
- 187) Rivera-Calimlim, L., Dujovne, C.A., Morgan, J.P., Lasagna, L. y Bianchini, J.R., *Eur. J. Clin. Invest.*, 1:313 (1971).
- 188) Goode, D.L., Newton, D.W., Veda, C.T., *Clin. Pharm.* 3:284 (1984).
- 189) Molkhija, A.M. y Al-Rahman, S., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 13:1229 (1987).
- 190) Nix, D.E., Wilton, J.H., Ronald, B., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 34:432 (1990).
- 191) Anónimo, *Aust. J. Pharm.*, 67:316 (1986).
- 192) Schuna, A., Osmann, M.A., Patel, R.B., Welling, P.G. y Sundstrom, W.P., J.

- Rheumat., 10:95 (1983).
- 193) Remon, J.P., Belpaire, F., Van Severen, R. y Braeckman, P., *Arzneim. Forsch.*, 33:117 (1983).
- 194) Ohnhaus, E.E., *J. Clin. Pharmacol.*, 18:136 (1980).
- 195) Lucarotti, R.L., Colaizzi, J.I., Barry, H. y Poust, R.I., *J. Pharm. Sci.*, 6: 903 (1972).
- 196) Hurwitz, A., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 179:4485 (1975).
- 197) Mourafa, M.A., Al Shora, H.I., Gaber, M. y Gouda, M. W., *Int. J. Pharm.* 34:207 (1987).
- 198) Frislid, K. y Berstad, A., *Brit. Med. J.*, 286:1358 (1983).
- 199) Peterson, O.L., Finland, M. y Ballou, A.N., *Am. J. Med. Sci.*, 204:779 (1971).
- 200) Gouda, M.W., Hikal, A.H., Babhair, S.A., El Hofy, S.A. y Mahros, G.M., *Int. J. Pharm.*, 22:257 (1984).
- 201) Barr, W.H., Adir, J. y Garretson, L., *Clin. Pharmacol. Ther.*, 12:779 (1971).
- 202) Thomas, K., y Lieb, H., *Dtsch. Apoth. Ztg.*, 123:2309 (1983).
- 203) Hoffman, E.S. y Dyniewicz, H.A., *Gastroenterology*, 5: 512 (1945).
- 204) Wagner, J.G., *Canad. J. Pharm. Sci.*, 1:55 (1966).
- 205) Joshi, J. V., Sankolli, G.M., Shah, R.S. y Joshi, U.M., *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, 24:192 (1986).
- 206) Wagner, J.G., *Canad. J. Pharm. Sci.*, 1:55 (1966).
- 207) Gouda, M.W., Abstracts of 21th Meeting of Academy of Pharmaceutical Sciences, 6:117 (1976).
- 208) Albert, K.S., Ayres, J.W., DiSanto, A.R., Weidler, D.J., Sakmar, E., Hallmark, M.R., Stoll, R.G., DeSante, K.A. y Wagner, J.G., *J. Pharm. Sci.*, 67:1282 (1978).
- 209) Albert, K.S., DeSante, K.A., Welch, R.D. y Disanto, A.R., *J. Pharm. Sci.*, 67:1579 (1978).
- 210) Al Shora, H.I., Mourafa, M.A., Niazy, E.M., Gaber, M. y Gouda, M.W., *Int. J. Pharm.*, 47:209 (1988).
- 211) Molokhia, A.M., Al-Rahman, S., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 13:1229 (1987).
- 212) Gorby, D.G. y Decker, W.J., *Pediatrics*, 54:324 (1974).
- 213) Hayden, J.W. y Comstock, E.G., *Clin. Toxicol.*, 8:515 (1975).
- 214) Neuvonen, P.J., y Elonen, E., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 17:51 (1980).
- 215) Correa, M.T., Ruiz, F., Reinoso, D., y Navarrete, A., *Ars. Pharm.*, 28:519 (1987).
- 216) Correa, M.T., Ruiz, F., Reinoso, D., y Navarrete, A., *Ars. Pharm.*, 28:509 (1987).
- 217) DuSouich, P., Caille, G. y Larochele, P., *Clin. Pharmacol. Ther.*, 33:585 (1983).
- 218) Laufen, H. y Leeitold, M., *J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, 24:48 (1986).
- 219) Smith, D.F., en "Handbook of Stereoisomers Therapeutic Drugs", CRC Press, Boca Raton, Florida, USA, 1989.
- 220) Bai, S.A., Wilso. U.K., Walle, M.J. y Walle, T., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 227:360 (1983).
- 221) Walle, T. y Walle, K., *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 23:453 (1979).
- 222) Silber, B., y Riegelman, S., *J. Pharmacol., Exp. Ther.*, 215:643 (1980).
- 223) Von Bahr, C., Harmansson, J. y Tacara, K., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 14:79 (1982).
- 224) Takahashi, H., Kannon, S., Ogata, H., Kashiwada, k., Ohira, M. y Someya, K., *J. Pharm. Sci.*, 77:993 (1988).
- 225) Foster, R.T., Jamelli, F., Russell, A.S. y Alballa, S.R., *J. Pharm. Sci.*, 77:191 (1988).

- 226) Singh, N.N., Jamel, F., Pasuto, F.M., Russell, A.S., Coutta, R.T. y Drader, D.S., *J. Pharm. Sci.*, 75:439 (1986).
- 227) Feyns, L.V., Bhat, B., Callahan, L.N., Manna, A.J. y Lindauer, F. A Chirality index of the compendial drug. Presentado en el Congreso Mundial de Ciencias Farmacéuticas, Washington D.C. Sept. 1991.
- 228) Reinhold, J.G., Phillips, F.J. y Flippin, H.F., *Am. J. Med. Sci.*, 210:142 (1945).
- 229) Kakemi, K., Arita, T. y Koizumi, T., *J. Pharm. Sci. Jap.*, 82:261 (1962).
- 230) Atkinson, R.M., Bedford, C., Child, K.J. y Tomich, E.G., *Nature*, 193:588 (1962).
- 231) Goldberg, A.H., Gibaldi, M. y Kanig, J.L., *J. Pharm. Sci.*, 55:487 (1966).
- 232) Golberg, A.H., Gibaldi, M. y Kanig, J.L., *J.Pharm. Sci.*, 54:1145 (1966).
- 233) Golberg, A.H., Gibaldi, M. y Kanig, J.L., *J.Pharm. Sci.*, 55:487 (1966).
- 234) Malone, M.H., Hochan, H.I. y Nieforth, K.A., *J. Pharm. Sci.*, 55:972 (1966).
- 235) Wood, J.H., *J. Pharm. Sci.*, 54:1207 (1965).
- 236) Cid, E., Alvarez, A. y Gómez, M., por publicar.
- 237) Tyrer, J.H., Eadie, M.J., Sutherland, J.M. y Hoopr, E.D., *Brit. Med. J.*, 4:271 (1970).
- 238) Arias, C. y Cadórniga, R., *Boll. Chim. Farm.*, 113:567 (1974).
- 239) Vila-Jato, J.L. y Cid, C., *An Real Acad. Farm.*, 51:269 (1985).
- 240) Vila-Jato, J.L., Concheiro, A. y Torres, D., *S.T.P. Pharma.* 1: 194 (1985).
- 241) Vila-Jato, J.L., *Bull. Techn. Gattefossé*, 78:39 (1985).
- 242) Martínez-Pacheco, R. Vila-Jato, J.L., Concheiro, A. y Souto, C., 2nd European Congress of Biopharmaceutis and Pharmacokinetics, Vol. I, 289 (1984).
- 243) Capan, V., *Labo-Pharma*, 31:837 (1983).
- 244) Alonso, M.J., Maicent, P., García - Arias, T. y Vila -Jato, J.L., *Int. J. Pharm.*, 42:27 (1988).

CAPITULO IV
METODOLOGIA EMPLEADA EN LOS
ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD

CAPITULO IV

METODOLOGIA EMPLEADA EN LOS ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD

4.1. En voluntarios sanos.

Para determinar la biodisponibilidad relativa o la bioequivalencia, dos o más preparados se comparan bajo idénticas condiciones. La selección de las condiciones experimentales sólo pueden ser realizadas si conocemos los factores que influyen la biodisponibilidad de medicamentos y cómo aquellos la afectan.

Los factores experimentales son aquellos que pueden afectar la biodisponibilidad y pueden ser influenciados, modificados o identificados por el investigador al planificar el estudio correspondiente. Estos factores experimentales pueden ser condiciones externas e internas, como características fisiológicas y bioquímicas de los sujetos normales o pacientes que participan en el experimento. Estas segundas características son importantes cuando se diseña un esquema experimental con grupos de voluntarios o pacientes.

Factores externos son, por ejemplo, la ingestión de alimentos, fármacos, actividad física, variaciones climáticas, factores cronobiológicos y características de los voluntarios como peso, edad, altura, estado físico, hábitos y condiciones patológicas, etc.

En cambio, condiciones internas son aquellas mencionadas recientemente pero que pueden modificar la biodisponibilidad por alteración de uno o más factores fisiológicos tales como: pH, volumen y viscosidad del contenido gástrico, motilidad gastrointestinal, flujo de bilis o jugo pancreático y microflora del tracto gastrointestinal (1).

Ya hemos discutido en el capítulo anterior los innumerables factores que pueden afectar la disponibilidad de fármacos en las formas farmacéuticas sólidas. La principal razón de la realización de estudios de bioequivalencia ha sido la de comprobar que productos que eran considerados bioequivalentes, en la realidad no lo eran ya que los factores involucrados en la formulación son muy variados, como lo hemos reseñado: excipientes, metodologías, materias primas, etc.

Por otra parte, la influencia que nuestro propio organismo ejerce en la absorción también es variada. De ahí que todo estudio de biodisponibilidad y bioequivalencia debe estar sometido a una rigurosa metodología que permita que las diferencias que, eventualmente puedan encontrarse entre los productos en estudios, puedan sólo ser atribuibles a su formulación y no a los individuos o esquemas de estudio inapropiados.

En general, los estudios son realizados en voluntarios humanos en ayunas, desde las 12 horas antes del experimento y hasta por lo menos 4 horas después de la administración de los productos.

Los errores más comunes en los estudios de bioequivalencia han provenido de la variación interindividual de los voluntarios que participan en los estudios. Es muy común encontrar diferencias significativas en los parámetros de absorción para un mismo producto en grupos diferentes de individuos. Estas variaciones pueden ser atribuibles a factores étnicos, ambientales, hábitos alimenticios y enfermedades, especialmente del tracto gastrointestinal, hepáticas o renales, entre otras.

Un ejemplo acerca de cómo esta variación individual puede llevar a apreciaciones erróneas de los resultados, lo encontramos en la literatura (2), la cual se refiere a un estudio realizado con un mismo producto, penicilina oral, en dos poblaciones diferentes: empleados de un hospital y voluntarios reclutados de una cárcel. El resultado arrojó una diferencia de 25% entre las áreas bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo.

Para evitar estas variaciones individuales, los sujetos o voluntarios deben ser escogidos dentro de un grupo homogéneo de individuos en cuanto a raza, edad, peso, hábitos, estado físico, etc. Un examen clínico completo, así como pruebas esenciales de laboratorio, especialmente hepáticas y renales son necesarias. Recordemos que la magnitud de la absorción está reflejada por las áreas bajo la curva, las cuales son dependientes de la depuración total del fármaco.

Los voluntarios no deben ingerir fármacos por lo menos desde una semana antes de los experimentos; no deben ser fumadores; deben estar sometidos a una dieta semejante durante todo el estudio; deben ser informados previamente de los objetivos del estudio y de los riesgos que éste implica (si los hubiera), así como finalmente deben dar su consentimiento por escrito para ser aceptados como voluntarios.

Además de todas estas precauciones, los estudios deben ser conducidos a través de comparaciones cruzadas, donde todos los sujetos ingieren todos los productos en estudio en diferentes períodos, como se analizará más adelante.

En la tabla siguiente se resumen los tipos de estudios que pueden ser realizados, así como los parámetros que nos permiten establecer la bioequivalencia de productos medicamentosos.

Tabla 4.1. Tipos de estudios y parámetros empleados en bioequivalencias.

Tipo de estudio	Líquido biológico	Parámetros evaluados
Estudios de dosis simples	Sangre	ABC total, $C_{máx}$, $t_{máx}$ TMR, TMA
	Orina	Fármaco total inalterado Metabolitos totales Fármaco intacto más metabolitos.
Estudios de dosis múltiples	Sangre	ABC entre dos intervalos de dosificación en el estado estacionario ABC de metabolitos entre dos intervalos de dosificación.
	Orina	Cantidad total de fármaco inalterado excretado entre dos intervalos de dosificación Cantidad total de metabolitos excretados entre dos intervalos de dosificación.

Según Wagner (3) los estudios de biodisponibilidad pueden ser clasificados de diferentes maneras:

I. De acuerdo al régimen de administración.

- a) Estudios de dosis simples.
- b) Estudios de dosis múltiples
- c) Combinación de una primera dosis y estudios en el estado estacionario.

II. De acuerdo al líquido biológicos estudiado.

- a) Sangre completa (plasma o suero)
- b) Muestras de orina
- c) Sangre y orina

III. De acuerdo a lo que es medido en el líquido biológico.

- a) Fármaco intacto
- b) Uno de los metabolitos principales
- c) Fármaco intacto más metabolitos

Ventajas y desventajas de los métodos de dosis simples y dosis múltiples.

Las ventajas de cada método provienen de las desventajas del otro y viceversa. Los métodos de dosis simple requieren menor tiempo que los de dosis múltiples aunque, como lo señalan Steinijans y cols. (4), esta ventaja se encuentra en parte contrabalanceada comparada con un estudio de dosis múltiple por el largo tiempo que debe esperarse entre un período y otro a fin de eliminar la dosis precedente y evitar los errores por efecto residual. Además, en los estudios de dosis simple deben obtenerse datos durante un tiempo prolongado para obtener una buena estimación de la constante de velocidad de eliminación, necesaria para el cálculo del ABC total. Por lo demás, si bien los estudios de dosis múltiples pueden resultar aparentemente más largos, en éstos no es necesario el período de eliminación total del fármaco de un producto para administrar otro ya que, como establecen Junginger (5), Steinijans y Diletti (6), es posible pasar de una formulación a otra en el estado estacionario.

Los métodos de dosis simples tienen la desventaja de que se suelen obtener niveles muy bajos de fármaco en la sangre, sobre todo si las dosis son pequeñas. Esto hace necesario contar con métodos y equipos muy sensibles que puedan detectar con precisión las bajas concentraciones. En cambio en los métodos de dosis múltiples los niveles alcanzados en el estado estacionario son más elevados por lo que los métodos analíticos no necesitan ser de tan alta sensibilidad.

4.2. Estudios de biodisponibilidad empleando animales.

Muchos investigadores han empleado animales de laboratorio para evaluar la absorción de fármacos y su disponibilidad en ellos. El uso de animales de experimentación involucra un riesgo ya que no siempre los resultados pueden ser extrapolados al hombre. Por este motivo, antes de escoger el tipo de animal debe pensarse en los factores que afectan la biodisponibilidad de una especie a otra, ya que los animales no responden igual que el hombre debido a que su fisiología gastrointestinal y el metabolismo difiere a veces, notablemente a la humana. Por este motivo se emplean solamente en estudios preliminares, pero nunca en etapas preclínicas.

Un factor importante es la elección del tamaño del animal. Muchas veces es necesario estudiar la biodisponibilidad en una forma farmacéutica sólida intacta (comprimido o cápsula) y en pequeños animales como las ratas, ratones, hamsters, etc. no es posible la administración por vía oral. Otro problema con los animales pequeños es la toma repetitiva de muestras sanguíneas por el

pequeño volumen de sangre que poseen.

Las características fisicoquímicas del tracto gastrointestinal de las diferentes especies también es variable, como sucede con el pH.

El empleo de conejos ha sido rechazado por muchos investigadores debido a que poseen un tiempo de vaciado estomacal muy largo y es difícil obtener un estómago libre de residuos alimenticios aún por tiempo prolongados de ayuno (7).

El perro ha sido empleado con frecuencia pues es capaz de ingerir diferentes tipos de formas farmacéuticas, pero los resultados de absorción no siempre son correlacionables con el hombre.

Otros investigadores han empleado un cerdo en miniatura como modelo pues se ha encontrado que la estructura anatómica y función fisiológica del tracto gastrointestinal se parece mucho a la del hombre (8,9).

El mono ofrece una alternativa bastante adecuada ya que presenta una fisiología y un modelo metabólico muy parecido al hombre y no tiene dificultad en el manejo. Por ejemplo, al administrar Sulfadimetoxima a varias especies animales, la formación del glucurónido en monos, resulta ser de 66% en las 24 horas en el mono Rhesus y en el baboon un 63%, mientras que en el hombre es de 65%. En cambio en el perro es solamente de un 16%; en gatos y conejos no se ha encontrado formación del glucurónido. En los roedores menores, la formación varía entre un 4 y 12% en el mismo período (10).

Diferencias interespecies ha sido discutido en detalles en publicaciones de Barr (11), Ritschel (12) y Sietsema (13).

4.3. Diseños experimentales

El diseño de experimentos tiene por objeto planificar el estudio de modo que se recolecten los datos apropiados que podrán luego ser analizados por métodos estadísticos, de tal manera que señalen cuales fueron las fuentes de variación y de ser posible, establecer un determinado nivel de confianza que indique el grado de confiabilidad de los resultados. Por lo tanto, en toda experimentación existen dos aspectos fundamentales: el diseño del experimento y el análisis estadístico de los datos. Estos dos aspectos están íntimamente relacionados ya que el método de análisis depende directamente del diseño empleado. En consecuencia, diseño y análisis son inseparables.

Los estudios de biodisponibilidad son comparativos entre dos o más productos farmacéuticos, uno de los cuales se toma como referencia. Al administrar los productos a voluntarios, se obtienen datos farmacocinéticos del análisis de concentraciones plasmáticas y/o urinarias.

El primer problema que se presenta es el de disponer de algún esquema de

administración que permita eliminar las variables propias del estudio y de los sujetos, como variaciones individuales por ejemplo.

4.3.1. DISTRIBUCION AL AZAR

La elección al azar es un término general que se aplica a diversos procesos. Los diferentes tratamientos, en este caso los productos medicamentosos a estudiar, deben probarse en sujetos experimentales escogidos al azar. Un rasgo esencial de la experimentación es la repetición o, en términos más técnicos, la réplica. Rara vez una sola observación o un hecho único nos permite sacar una conclusión. La experimentación es esencialmente un proceso para conocer y sólo se conoce mediante la repetición (14).

Al repetir una observación cualquiera nos encontramos que la segunda vez los resultados no son idénticos a los de la primera vez. En el análisis de los experimentos hay que tener en cuenta esta variación.

Existen muchas fuentes de variación que pueden originar diferentes resultados experimentales, entre los que se cuentan los errores humanos en la obtención de los datos, la variación de los instrumentos de medida o ambos. Cuando las medidas se realizan sobre un grupo de sujetos, aparentemente uniformes, se introduce otra fuente de variación debido a que no todos los sujetos son realmente idénticos. La variación al azar no explicada se conoce con el nombre de error, que es un término técnico y no significa equivocación. Forma parte de las características biológicas innatas del individuo.

Supongamos que tenemos que evaluar las características de biodisponibilidad de 2 productos medicamentosos, identificados como A y B respectivamente, y decidir acerca de su bioequivalencia. Disponemos para el estudio, de 20 voluntarios, aparentemente homogéneos en cuanto a edad, peso, raza, salud, etc. Distribuimos el producto A en 10 individuos elegidos al azar y el producto B en los restantes, con lo cual quedan formados dos grupos de voluntarios. En este tipo de distribución, también por el azar, pueden quedar en un grupo, individuos que absorben bien el fármaco y en el otro algunos que no son buenos absorbentes o tienen problemas en la eliminación. En estos casos, los resultados pueden ser erróneos debido a la variación individual de los sujetos como ha sido demostrado en estudios para un mismo producto en el cual se han encontrado diferencias significativas al emplear dos grupos diferentes de voluntarios.

4.3.2. DISEÑOS CRUZADOS

El diseño cruzado es una respuesta natural a la existencia de la variabilidad biológica y tiene por objeto minimizar este problema proporcionando una posibilidad de comparaciones "intra sujetos".

El Cuadrado Latino

La estructura básica de los diseños cruzados proviene de un cuadrado latino, llamado así pues a los productos a estudiar se les asigna a cada uno una letra para identificarlo dentro de una combinación de filas y columnas. Cada una de las celdas resultantes contiene una letra que corresponde a los tratamientos y cada letra aparece una sola vez en cada fila y columna.

Por ejemplo, un cuadrado latino de 2×2 (2 productos y 2 sujetos ó 2 grupos de sujetos); 3×3 y 4×4 serían los señalados en la tabla 4.2.

Tabla 4.2. Ejemplo de distribución siguiendo un Cuadrado Latino.

2×2	3×3	4×4
A B	A B C	A B C D
B A	B C A	B C D A
	C A B	C D A B
		D A B C

El más simple de estos diseños es el de 2×2 , en el cual el producto A se administra al grupo I y el B al grupo II, en la misma oportunidad y luego, en un segundo período, no inferior a una semana o cuando se estime que el fármaco de la administración anterior ha sido totalmente eliminado, se invierten los grupos y los productos, es decir al grupo I se le administra el producto B y al grupo II el producto A. Un esquema como el señalado, en el cual cada individuo recibe ambas formulaciones en diferentes períodos de tiempo, se denomina diseño cruzado y tiene la ventaja de que cada sujeto actúa como su propio control. Cochran y Cox (15) dan una información bastante completa acerca de la construcción de cuadrados latinos.

El diseño cruzado más sencillo es el llamado de bloques al azar (randomizados). El término bloque, de gran uso en estadística, representa un sujeto o un grupo de sujetos. En un diseño de bloques al azar, cada sujeto recibe cada una de las formulaciones y el orden de administración para cada sujeto se escoge al azar.

En la tabla 4.2, en el esquema de 4×4 , existe un perfecto balance también entre los períodos, ya que en cada uno de ellos, figuran todos los productos (tratamientos). Evidentemente, si necesitamos mayor precisión de los resultados, podemos emplear más sujetos, formando grupos de 2, 3 o más voluntarios. La restricción de este tipo de diseño es que el número de sujetos sea un múltiplo del número de tratamientos y el número de grupos igual al de los tratamientos (o productos).

Sin embargo, este tipo de diseño aún no es completamente balanceado puesto

que los efectos potenciales de las formulaciones anteriores a cada administración, en los períodos posteriores al inicial, no son considerados, ya que una formulación administrada en un cierto día podría tener una cierta influencia en la formulación siguiente. Esto es lo que se denomina el efecto residual. Por este motivo, para minimizar este efecto, es aconsejable que en el diseño del cuadrado latino cada formulación vaya sucedida y precedida por cada una de las formulaciones, igual número de veces. En el diseño de 4×4 de la tabla 4.2, puede observarse que el tratamiento B es precedido tres veces por el A y ninguna por los otros tratamientos. En consecuencia, existe un desbalance en cuanto al orden de administración de los tratamientos, aún cuando existe un balance entre sujetos y períodos.

Los diseños balanceados completos tienen la doble ventaja sobre los no balanceados usando el mismo material experimental, primero, de ser más eficientes, en el sentido que proveen estimaciones más precisas de los efectos residuales, y segundo, los tratamientos estadísticos son relativamente más simples.

Es pues, de interés práctico, determinar cómo pueden ser construidos los diseños balanceados. El diseño debe considerar las siguientes condiciones:

a) Cada tratamiento debe ser precedido por cada uno de los otros tratamientos igual número de veces.

b) Cada tratamiento debe aparecer con la misma frecuencia en cada posición, en el orden de aplicación a los sujetos, de modo que el efecto de los tratamientos no sea afectado por efectos del orden de aplicación.

Cada una de estas condiciones implica que el número de sujetos debe ser, como lo habíamos señalado antes, un múltiplo del número de tratamientos. Si hay n tratamientos, hay $n(n-1)$ pares ordenados de tratamientos.

Williams (16) ha demostrado que cuando n , el número de tratamientos, es par, el balance se logra con un mínimo de n réplicas y cuando n es impar, con un mínimo de $2n$ réplicas. Un diseño balanceado puede obtenerse de cuadrados latinos cíclicos en el cual las filas representan los sujetos, las columnas el orden de aplicación y los símbolos los tratamientos; dos de estos cuadrados latinos se requieren cuando n es impar.

El problema de determinar las filas iniciales de tales cuadrados latinos para n par tiene la siguiente solución general:

1; 2; n ; 3; $n-1$; 4; $n-2$; 5, etc.

El cuadrado latino desarrollado con esta fila inicial está balanceado por el efecto residual de los tratamientos.

Por ejemplo, un diseño para 6 tratamientos sería:

1	2	6	3	5	4
2	3	1	4	6	5
3	4	2	5	1	6
4	5	3	6	2	1
5	6	4	1	3	2
6	1	5	2	4	3

o, reemplazando los números por letras:

A	B	F	C	E	D
B	C	A	D	F	E
C	D	B	E	A	F
D	E	C	F	B	A
E	F	D	A	C	B
F	A	E	B	D	C

En el caso de que n sea impar, el diseño balanceado basado en un cuadrado latino simple es imposible. Sin embargo, es posible, lograr este balance con un par de cuadrados, de modo que las diferencias no representadas en uno estén representadas dos veces en el otro. En estos casos, las filas iniciales correspondientes serían:

1; 2; n; 3; n-1; 4; n-2; 5...

y para el otro cuadrado

1; n; 2; n-1; 3; n-2; 4...

Así para un diseño que tenga 7 tratamientos, el orden para ambos cuadrados sería:

1	2	7	3	6	4	5
2	3	1	4	7	5	6
3	4	2	5	1	6	7
4	5	3	6	2	7	1
5	6	4	7	3	1	2
6	7	5	1	4	2	3
7	1	6	2	5	3	4

1	7	2	6	3	5	4
2	1	3	7	4	6	5
3	2	4	1	5	7	6
4	3	5	2	6	1	7
5	4	6	3	7	2	1
6	5	3	4	1	3	2
7	6	1	5	2	4	3

4.3.3. DISEÑOS BALANCEADOS INCOMPLETOS

Tanto los diseños de bloques al azar como el diseño por cuadrado latino consideran que cada sujeto debe recibir cada una de las formulaciones. Cuando el número de formulaciones es grande (4 o más), Westlake (17) ha señalado que los diseños cruzados convencionales pueden ser impracticables por numerosas razones. Estas son:

- 1) Con n preparaciones a ser comparadas, la necesidad de tener $(n-1)$ periodos de la eliminación puede dar por resultado un estudio sumamente largo.
- 2) Por razones médicas, podría ser deseable obtener pocas muestras de sangre de cada sujeto.
- 3) Mientras mayor sea el número de veces que el voluntario deba regresar para el estudio, mayor es la probabilidad a que renuncie a éste, abandonándolo antes de su término.

En estos casos es conveniente el empleo de los diseños balanceados incompletos que, como su nombre lo indica, están arreglados en bloques o grupos que son más pequeños que en una repetición completa. En estos diseños, los voluntarios no tienen necesariamente que ingerir cada uno de los productos, sino que solamente pueden tomar un par de ellos. La regla para tales diseños es que cada sujeto reciba igual número de productos y cada par de formulaciones se encuentren en un mismo bloque el mismo número de veces.

Estas restricciones aseguran que la diferencia entre el efecto y cualquiera de las dos formulaciones sea estimada con el mismo grado de precisión.

Un ejemplo para 4 formulaciones, A, B, C y D sería el señalado por Westlake (17).

Cada par de formulaciones aparece en un sujeto el mismo número de veces, en este caso, una. Sin embargo, las formulaciones no se encuentran balanceadas en las semanas ya que cada formulación se encuentra un número impar de veces. Por lo tanto, debe repetirse el mismo diseño con 6 sujetos más, repitiendo el esquema en el orden inverso.

Luego, con $2n$ formulaciones y sólo dos formulaciones por sujeto, se puede construir siempre un diseño de dos replicados de un esquema balanceado incompleto y con las formulaciones balanceadas en la semanas. El número de

sujetos requeridos es $2n$ ($2n-1$), donde n es el número de formulaciones por sujeto.

Tabla 4.3.

Sujeto	Semana 1	Semana 2
1	A	B
2	B	C
3	C	D
4	D	A
5	B	D
6	A	C

Con un número par de formulaciones, se puede construir siempre un replicado de un diseño balanceado incompleto en el cual las formulaciones se encuentran balanceadas en las semanas, como el mostrado en la tabla 4.4.

Tabla 4.4. Esquema de diseño balanceado incompleto.

Sujeto	Semana 1	Semana 2
1	A	B
2	B	C
3	C	D
4	D	A
5	B	D
6	A	C
7	C	A
8	D	B
9	A	D
10	D	C
11	C	B
12	B	A

Tomando el caso de 9 tratamientos en bloques incompletos, puede separarse en 3 unidades experimentales con 4 repeticiones, en cada una de las cuales debe figurar el producto de referencia (innovador), en este caso el A:

Tabla 4.5.

Bloque	Replicado 1	Replicado 2	Replicado 3	Replicado 4
1	A B C	A D G	A E I	A H F
2	D E F	B E H	G B F	D B I
3	G H I	C F I	D H C	G E C

Se encuentra aquí que cada par de tratamientos aparece sólo una vez en el mismo bloque. Por ejemplo, el tratamiento A ocupa el mismo bloque que los tratamientos B y C en la primera repetición con los tratamientos D y G en la segunda repetición; con los tratamientos E e I en la tercera repetición y con los tratamientos F y H en la cuarta repetición.

Datos Perdidos.

En el trabajo experimental puede ocurrir que se pierdan una o más observaciones (datos) por razones que escapan al control del investigador. Si esto sucede en un experimento completamente al azar, el resto de los datos se analiza de la forma usual ya que las muestras que faltan modifican solamente el tamaño de los grupos de tratamientos pero no el procedimiento general de análisis. Sin embargo, si se trata de un diseño de bloques al azar, o de un cuadrado latino, la pérdida de una observación destruye la ortogonalidad entre los tratamientos y los bloques. Para remediar esta situación, se ha desarrollado un método corto y satisfactorio (18).

Cuando se trata de diseños de bloques al azar, el primer paso es calcular un valor virtual para esta unidad por medio de la ecuación:

$$y = \frac{rB + t(T - G)}{(r - 1)(t - 1)} \quad [4.1]$$

en la que y es el valor virtual, B es el total de las unidades restantes en el bloque al que pertenece la unidad perdida; T es el total de los rendimientos de este tratamiento en los otros bloques y G es el gran total; r y t son los números de repeticiones (bloques) y tratamientos, respectivamente.

Cuando hay varios valores perdidos, a , b , c , etc., en principio se suponen, mediante una inspección, valores aproximados para tener todas las unidades, menos a . Para calcular una aproximación de y , los valores previamente asignados a , c , d , etc, se resuelve a con la ecuación (4.1) y se calcula una aproximación para b y luego para c , etc. Después de completar un ciclo de estas operaciones, se calcula una segunda aproximación para a y así sucesivamente,

hasta que las nuevas aproximaciones no difieran sustancialmente de los valores encontrados con anterioridad. Luego, el análisis de varianza se puede llevar a efecto en la forma acostumbrada, excepto que se resta un grado de libertad por cada valor perdido a la suma de los cuadrados del error y del total.

Ejemplo:

Disponemos de los siguientes datos de concentración plasmática máxima en un estudio en que se ha empleado un diseño de bloques al azar como el señalado en la tabla 4.6., en el cual se han perdido dos datos.

Tabla 4.6.

Sujeto	TRATAMIENTO					Totales
	1	2	3	4	5	
1	a	8,14	7,76	7,77	7,46	31,13
2	8,00	8,15	b	7,57	7,68	31,40
3	7,93	7,87	7,78	7,80	7,21	38,55
Totales	15,93	24,16	15,50	22,54	22,35	100,48

Ya que las diferencias entre la repeticiones no son notables, se pueden tomar como valor de prueba para *a*, la media del tratamiento 1; $15,93/2 = 7,96$. Para estimar *b*, se tiene ahora:

$$B = 31,40; \quad T = 15,50; \quad G = 100,48 + 7,96 = 108,44$$

Luego:

$$b = \frac{3 \times 31,40 + 5 \times 15,50 - 108,44}{8} = 7,91$$

Para estimar *a* se tiene ahora:

$$B = 30,53; \quad T = 15,93; \quad G = 108,44 + 7,91 = 108,39$$

de tal manera que:

$$a = \frac{3 \times 31,13 + 5 \times 15,93 - 108,39}{8} = 8,08$$

Ahora se recurre al segundo ciclo tomando **a** como 8,08 y se encuentra que el segundo valor de **b** es 7,89, que es muy cercano al valor previamente calculado, por lo que los cálculos se detienen aquí. Así, podemos asignar valores de 8,08 y 7,89 para **a** y **b**, respectivamente.

En el caso de cuadrados latinos balanceado completos, el procedimiento es similar al de los bloques al azar, con la excepción de que la fórmula es:

$$y = \frac{r(R + C + T) - 2G}{(r-1)(r-2)} \quad [4.2]$$

donde R, C y T son los totales de filas, columnas y tratamientos que contienen el dato perdido y G es el gran total.

4.4. ANALISIS ESTADISTICO

Al presentar el tipo de análisis estadístico que puede emplearse en los estudios de biodisponibilidad, se dará por entendido que el lector debe poseer nociones de bioestadística básica, por lo cual no se entrará en detalles de algunos procedimientos ni explicaciones de carácter fundamental en estadística. Sólo daremos a modo de recordatorio, algunas definiciones y conceptos que se encontrarán luego en el desarrollo de los métodos.

La media.

La media es lo que corrientemente llamamos promedio y está dada por la fórmula:

$$x_i = \frac{\sum x_i}{n} \quad [4.3]$$

donde $\sum x_i$ es la suma de todos los datos o valores encontrados y n es el número de datos.

La mediana.

Es el número medio de un conjunto de números ordenados. Para encontrar la mediana de varios números, primero se arreglan en orden y luego se escoge el valor del medio. Por ejemplo:

1 2 2 3 4 7 7

Aquí, el número medio es 3, o sea, la mediana = 3

Si existe una serie par de números, como por ejemplo:

1 2 2 3 8 10

no existe número medio; en este caso la mediana es el número intermedio entre los dos centrales 2,5.

El modo.

Es el valor que se encuentra más frecuentemente. En la serie siguiente:

1 2 2 3 3 3 4 4 4 4 5 6 6

el modo es 4.

Medidas de dispersión.

a) La **amplitud** de un conjunto de observaciones es la diferencia (sin atender el signo matemático) entre los números máximo y mínimo del conjunto. La amplitud de los datos -4, -2, 3, 5, 8, 10, es 14. El valor de la amplitud está determinada principalmente por la presencia en las observaciones de valores excepcionales y no está afectada en absoluto ni aún por grandes números de observaciones. La amplitud utiliza dos valores de los datos entre todos los recogidos.

El promedio de un conjunto de amplitudes de cierto número de muestras es más fidedigno que un valor único de la amplitud de todo un conjunto.

b) La **desviación media**, es la media de las desviaciones absolutas de las observaciones respecto a la media (o mediana). Esta medida de dispersión tiene la ventaja de utilizar todos los datos y de ser relativamente fácil de calcular. Por esto se emplea, a veces, en aplicaciones sencillas, sin embargo, no es aplicable a situaciones complejas.

c) La **varianza**, es una medida de dispersión que tiene excepcional importancia. Tiene la propiedad de dar el peso correspondiente a cada valor de los datos en función del cuadrado de la desviación de cada observación respecto a la media.

Para una población, la varianza está dada por:

$$s^2 = \frac{1}{N} \sum (x_i - \bar{x})^2 \quad [4.4]$$

donde \bar{x} es la media aritmética y x_i es la suma de todos los datos o resultados.

Por lo tanto, la varianza es el promedio de los cuadrados de las desviaciones

de los valores de x respecto a la media de la población.

Una propiedad muy importante de la varianza como medida de dispersión es la aditividad. Esto quiere decir que si existen varios factores diferentes que contribuyen a la dispersión en una distribución, la varianza total es la suma de las varianzas debidas a los factores individuales. Esta regla es válida cuando los factores son independientes uno de otro.

Si, como suele ser corriente, debemos estimar la varianza desde una muestra, empleamos la fórmula:

$$s^2 = \frac{1}{n-1} \sum (x_i - \bar{x})^2 \quad [4.5]$$

donde s^2 es la varianza de la muestra.

La sustitución de N por $n-1$ corrige la tendencia de subestimar la varianza cuando se parte de muestras de pequeño tamaño.

d) La **desviación típica** es la medida de la dispersión: es la raíz cuadrada de la varianza. Para una población, la desviación típica es:

$$s = \sqrt{\sum (x_i - \bar{x})^2 / N} \quad [4.6]$$

y para una muestra:

$$s = \sqrt{\sum (x_i - \bar{x})^2 / (n-1)} \quad [4.7]$$

Especialmente para muestras de gran tamaño, una fórmula más conveniente para la desviación típica y menos susceptible a los errores de redondeo y equivocaciones de cálculo es:

$$s^2 = \sqrt{n \sum x_i^2 - (\sum x_i)^2 / n} / (n-1) \quad [4.8]$$

Esta fórmula no requiere del cálculo de la media.

Probabilidad.

La probabilidad es un número usado para expresar la oportunidad de que ocurra un suceso.

La probabilidad se describe por un número que va de 0 a 1. 0 indica la absoluta imposibilidad de que ocurra un evento; 1 indica la seguridad absoluta; 0,5 indica que existe igual probabilidad de que el evento ocurra o no ocurra. También la probabilidad puede expresarse en porcentaje, por ej. 0%, 50%, 100%.

Niveles de significancia. Errores de tipo I y de tipo II.

En un experimento podemos llamar a un 20 % como "alta probabilidad" y un 2% como "baja probabilidad". Por convención, 5% (0,05) es un punto crítico. A menudo, en los trabajos científicos aparece como $p < 0,05$, lo cual significa que la probabilidad de obtener este resultado es menor que el 5% y podemos rechazar la hipótesis nula. Este 5% se llama nivel de significancia. Una diferencia significativa de un nivel de 5% quiere decir que la probabilidad de obtener tal resultado en la hipótesis nula es menor de 5%. Esto también puede expresarse como que, con un 95% de confianza, el valor obtenido es real.

Luego, si la probabilidad de rechazar la hipótesis nula es menor de un 5%, nosotros la rechazamos, pero existe una pequeña probabilidad (5%) que la hipótesis sea válida. Luego, si la rechazamos cuando la hipótesis nula todavía es válida, estaremos cometiendo un error llamado de tipo I. También existen errores de tipo II, que consisten en aceptar la hipótesis nula cuando esta es falsa, suponiendo, por ej. que entre dos productos no existe diferencia (18).

Luego:

Error de Tipo I: rechazar la hipótesis nula cuando ésta es verdadera.

Error de Tipo II: aceptar la hipótesis nula cuando ésta es verdadera.

Como decíamos anteriormente, el nivel de probabilidad de 5% ($\alpha = 0,05$) ha sido escogido arbitrariamente. Sin embargo, en muchos trabajos se escogen niveles de significancia menor, por ej. 1% ($\alpha = 0,01$). La probabilidad de rechazar la hipótesis nula en este caso será inferior a 1%. Con este nivel de significancia estaremos seguros de no cometer errores de tipo I.

Otra manera de expresar la probabilidad, es situarla entre dos niveles de significancia, por ej. $0,05 > p > 0,01$. Esto significa que la probabilidad de obtener tal resultado, rechazando la hipótesis nula, es inferior a 5%, pero superior a 1%.

4.4.1. EL ANALISIS DE VARIANZA (ANOVA)

Cuando se trata de analizar los parámetros farmacocinéticos de un producto con los de otro tomado como control, si los resultados se reparten de acuerdo a una distribución normal, se puede aplicar la prueba t de Student.

Si existen más de dos productos en el diseño experimental y deseamos probar la hipótesis de que no hay diferencia entre ellos, podríamos desarrollar una serie de pruebas t, mediante las cuales probaríamos cada media contra cada una de las otras medias, lo cual lleva un número considerable de pruebas t: 3 para 3 medias, 6 para 4 medias, 10 para 5 medias, etc.. Además, cada prueba individual lleva asociada un riesgo de error de tipo I e incurrir en conclusiones erróneas, cuando menos, en una prueba.

El análisis de la varianza (ANOVA) es especialmente útil cuando se aplica a situaciones complejas ya que nos permite, mediante una prueba única y con un

riesgo único, contestar preguntas como: ¿los datos de un conjunto de poblaciones hipotéticas son diferentes entre sí?; ¿son estas diferencias significativas?

El análisis de la varianza permite, además, detectar diferencias significativas entre los tratamientos, asignar diferencias a otras fuentes de error como los sujetos, los grupos, los períodos y causas aleatorias, las cuales calificamos como error experimental (18, 19).

El procedimiento de comprobación que se emplea está basado en la comprobación de la varianza de todos los datos sin atender a su causa; se reparte la varianza total entre el factor comprobado y el error experimental: se comparan estas dos varianzas mediante una prueba F, que es una distribución de frecuencias, que nos ayuda a decidir si dos procesos tienen o no una variabilidad semejante.

El método para realizar los cálculos necesarios para el ANOVA está basado en la ecuación:

$$s^2 = \frac{\sum x^2 - (\sum x)^2 / N}{n - 1} \quad [4.9]$$

donde s es la varianza; x los datos; N el número total de datos; n el número de sujetos por grupo o tratamientos y n-1 los grados de libertad (g.l.) del sistema.

Luego, el análisis de la varianza de cada fuente de variación puede desarrollarse de acuerdo a la Tabla 4.7., basada en la publicada por Wagner (20).

Tabla 4.7. Análisis de Varianza para estudios cruzados balanceados.

Fuentes de Variación	Grados de libertad (g.l.)	Suma de los cuadrados (SS)
Total	$(gn \cdot t) - 1$	$(\sum x^2) - FC$
Sujetos	$gn - 1$	$(\sum s^2/t) - FC$
Grupos	$g - 1$	$(\sum g^2 / tn) - FC$
Sujetos/grupos	$g(n-1)$	$SS_{\text{sujetos}} - SS_{\text{grupos}}$
Períodos	$p - 1$	$(\sum p^2 / gn) - FC$
Tratamientos	$t - 1$	$(\sum T^2 / gn) - FC$
Residual (Error)	$(gn - 2)(t-1)$	$SS_{\text{total}} - (SS_{\text{sujetos}} + SS_{\text{períodos}} + SS_{\text{tratamientos}})$

donde:

$$FC = \text{Factor de Corrección} = \frac{(\sum x)^2}{g \cdot n \cdot t}$$

- n = número de sujetos por grupos o tratamiento
 t = número de tratamientos
 g = número de grupos = número de tratamiento
 p = número de períodos
 gn = número de sujetos totales

Desarrollo del ANOVA.

Supongamos que tenemos un estudio de biodisponibilidad para dos productos A y B donde los datos a analizar son las C_{\max} obtenidos después de una administración cruzada siguiendo el clásico esquema:

	Semana	
	1	2
Grupo I	A	B
Grupo II	B	A

Agrupamos los datos de acuerdo a los productos y sujetos:

	Sujetos	TRATAMIENTOS		Total por sujeto
		A	B	
Grupo I	1	36	40	76
	2	39	44	83
	3	44	46	90
Grupo II	4	41	47	88
	5	38	50	88
	6	33	43	76
Total por producto		231	270	501
Promedio por producto		38,5	45,0	

$$F = \frac{501^2}{12} = 20.916.75$$

$$SS_t = \frac{231^2 + 270^2 - FC}{6} = 126,75$$

$$SS_s = \frac{76 = 83^2 + 90^2 + 88^2 + 88^2 + 76^2 - FC}{2} = 97,75$$

$$SS_p = \frac{259^2 + 242^2 - FC}{6} = 24,08$$

$$SS_g = \frac{249^2 + 252^2 - FC}{6} = 0,75$$

$$SS_{total} = (36^2 + 40^2 + 39^2 \dots 43^2) - FC = 260,25$$

$$SS_{error} = 260,25 - (126,75 + 97,75 + 24,08) = 11,67$$

Si se dividen las sumas de los cuadrados de los tratamientos (SS_t), de los sujetos (SS_s), de los períodos (SS_p) y de los grupos (SS_g) por el valor de los grados de libertad de cada uno, tendremos la media de la suma de los cuadrados o varianza de cada una de las fuentes de variación que necesitamos para prueba F, que nos dará la significación estadística para cada fuente de variación, la cual se obtiene dividiendo cada varianza por la varianza del error residual.

Convencionalmente, los datos se reúnen en una tabla ANOVA, como el de la tabla 4.8.

Tabla 4.8. Tabla resumen de un análisis de varianza (ANOVA) para un estudio cruzado de 2 x 2.

Fuente de Variación	grados de libertad (g.l)	suma de los cuadrados (SS)	Varianza (MS)	F	Nivel de significancia
Total	11	260,25			
Sujetos	5	97,75	19,55	6,70	0,05 > p > 0,01
Grupos	1	0,75	0,75	0,03	N.S.
Sujeto/grupo	4	97,00	24,25	8,30	0,05 > p > 0,01
Períodos	1	24,08	24,08	8,25	0,05 > p > 0,01
Tratamientos	1	126,75	126,75	43,40	0,01 > p > 0,001
Error	4	11,67	2,92	—	—

Nótese que el valor F de los grupos se obtiene al dividir la varianza por la varianza de la fuente sujeto/grupo. Enseguida se busca en una tabla de F (en un libro de estadística) y se compara el valor de F experimental con el obtenido en esta tabla para el respectivo nivel de significancia. Las tablas dan una serie de valores en coordenadas que indican los grados de libertad de la fuente de variación en la línea horizontal y los del error en la vertical. Todos los valores experimentales iguales o superiores al valor F de la tabla estadística, son significativos.

Por ejemplo, en la tabla 4.8, para los tratamientos, el valor F de las tablas, para 1 grado de libertad y 4 grados de libertad del error, es de 7,71 para $\alpha = 0,05$ y de 21,20 para $\alpha = 0,01$. Luego, se rechaza la hipótesis nula ya que las diferencias de concentración máxima encontrada entre los dos tratamientos es significativa para un nivel inferior a 0,01.

Para los sujetos, donde los g.l. son 5 y 4 para el error, el valor de $\alpha = 0,05$ es de 6,26 y para $\alpha = 0,01$ es de 9,36; luego, existen diferencias significativas entre los sujetos para $\alpha = 0,05$ pero no para $\alpha = 0,01$, y así sucesivamente.

En este ejemplo, en el cual se comparan dos tratamientos, con la aplicación del ANOVA ya podremos decidir acerca de la significación de la prueba estadística aplicada para las fuentes de variación involucradas.

Diferente es el caso cuando el estudio se realiza sobre más de dos productos. Por ejemplo, si comparamos las áreas bajo la curva obtenidas en un estudio cruzado de tres tratamientos, empleando 12 voluntarios según el diseño experimental siguiente:

Grupo	Sujetos	Períodos		
		I	II	III
1	1,2,3,4,	A	B	C
2	5,6,7,8	B	C	A
3	9,10,11,12	C	A	B

Al agrupar los datos por producto, para aplicar el ANOVA, tendríamos.

Grupo	Sujeto	Productos			total sujetos	total grupos
		A	B	C		
1	1	260	240	180	680	
	2	282	230	201	713	
	3	279	220	210	709	
	4	225	218	202	645	
						2.247

2	5	236	210	198	644	2.782
	6	244	240	149	633	
	7	262	233	250	745	
	8	270	245	245	760	
3	9	270	222	229	721	2.755
	10	266	222	218	706	
	11	249	210	205	664	
	12	258	205	201	664	
Total tratamientos		3.101	2.695	2.488	8.284	8.284

Luego:

$$F C = \frac{8.284^2}{36} = 1.906.240,40$$

$$SS_s = 6.290,90$$

$$SS_g = 56,10$$

$$SS_{ng} = 6.234,80$$

$$SS_p = 1.232,40$$

$$SS_t = 16.207,10$$

$$SS_{error} = 4.288,20$$

$$SS_{total} = 28.018,60$$

Tabla 4.9. Tabla resumen de ANOVA para un estudio cruzado de 3 x 3.

Fuentes de variación g.l.		SS	MS	F	Nivel de significancia
Total	35	28.018,60			
Sujetos	11	6.290,90	571,90	2,67	N.S.
Grupos	2	56,10	28,05	0,04	N.S.
Sujetos/grupos	9	6.234,80	692,76	3,23	N.S.
Períodos	2	1.232,40	616,20	2,87	N.S.
Tratamientos	2	16.207,10	8.103,55	37,79	p<0,01
Error	20	4.288,20	214,41	—	—

Luego, de todas las fuentes de variación individualizadas, sólo los tratamientos muestran diferencias significativas para un riesgo inferior a 0,01. Las otras fuentes de variación poseen un grado de significancia $p > 0,05$.

4.4.2. Comparaciones múltiples.

Una vez que el ANOVA ha conducido al rechazo de la hipótesis nula para una de las fuentes de variación, tendremos que decidir entre cuales de los tratamientos existe aquella diferencia significativa. Cuando se trata de comparar dos productos, el problema es sencillo ya que el ANOVA nos indica si existen diferencias significativas entre estos dos productos. En el caso de comparación de tres o más productos, el ANOVA puede indicar en términos globales si existe o no diferencias significativas, pero no identifica entre cuales productos se produce esta diferencia, si son todos diferentes entre sí o solamente existe uno diferente a los otros. En el ejemplo anterior, el resultado indica que existe una diferencia significativa entre los 3 productos analizados. Para decidir acerca de cuáles son los productos que difieren, del innovador por ejemplo, debemos recurrir a las pruebas de comparaciones múltiples empleando algunas de las pruebas descritas para ello.

Una vez que el ANOVA ha mostrado que un valor de F es significativo (rechazo de la hipótesis nula), se puede aplicar una prueba como la Dunnett, Duncan, Newman-Keuls, Tuckey o el de la Diferencia Significativa Menor (L.S.D), entre otras que se han propuesto .

Todos los procedimientos involucran el cálculo de un valor que es comparado con la diferencia entre promedios. Si este valor es más pequeño que las diferencias quiere decir que éstas son significativamente diferentes.

Tradicionalmente, las comparaciones múltiples se realizan al mismo nivel de significancia que el ANOVA. Por ejemplo, para un ANOVA significativo a un nivel de 5% ($\alpha = 0,05$), se realizan comparaciones múltiples al 5%. Sin embargo, algunos investigadores realizan comparaciones a niveles diferentes lo cual, desde el punto de vista estadístico también es posible realizar. Lo que no puede hacerse, sin embargo, es realizar comparaciones múltiples al nivel de 1% ($\alpha = 0,01$) cuando el ANOVA sólo muestra diferencias al 5%.

Como habíamos indicado, existen muchos métodos para llevar a cabo estas comparaciones, que emplean tablas como la t de Student o tablas elaboradas especialmente para este efecto, como las de Dunnett o las de Tuckey.

La tabla 4.10. resume las fórmulas empleadas para los cálculos y las tablas 4.11. a 4.14., las tablas empleadas.

Tabla 4.10 Fórmula para calcular los valores de rango para las comparaciones múltiples.

Prueba	Fórmula	Tablas
L.S.D. ‡	$t \sqrt{2MSE / n}$	t de tabla de Student (Tabla 4.11)
Dunnnett	$D \sqrt{2MSE / n}$	D de tablas de Dunnnett (Tabla 4.12)
Tuckey HSD	$Q \sqrt{MSE / n}$	Q de tablas de Tuckey (Tabla 4.13)
Newman-Keuls	$Q_{\max} \sqrt{MSE / n}$	Q_{\max} de tabla 4.14 para el máximo de parejas a comparar.
Duncan	$Q_0 \sqrt{MSE / n}$	Q_0 de tablas de Duncan (Tabla 4.14)
Sheffé	$S \sqrt{MSE / n}$	$S = \sqrt{(n-1)F}$

MSE= Varianza del error (Mean Square Error)
n= número total de sujetos en el estudio
F= de tablas, dado por el ANOVA

Tabla 4.11. Tabla de t adaptada para el método de la Diferencia significativa Mínima (L.S.D.), para comparaciones múltiples, al nivel $\alpha = 0,05$ y $0,01$ (en negrita).

Número de sujetos	Número de Tratamientos				
	2	3	4	5	6
6	2,78 4,60	2,31 3,36			2,06 2,80
8	2,45 3,71		2,10 2,88		
9		2,15 2,98			
10	2,31 2,98			2,03 2,72	
12	2,23 3,17	2,09 2,85	2,04 2,75		2,01 2,68
14	2,18 3,06				
15		2,06 2,78		2,00 2,69	
16	2,15 2,98		2,02 2,71		
18	2,12 2,92	2,04 2,74			1,99 2,65
20	2,10 2,88		2,01 2,68	1,99 2,65	
24	2,07 2,82	2,03 2,68	2,99 2,62		1,98 2,60

Adaptada de : Fisher, R.A. y Yates, F., Statistical Tables for Biological, Agricultural and Medical Research, Oliver and Boyd, Edinburg, 1958.

Tabla 4.12. Tabla de Dunnett para comparaciones entre varios tratamientos con un control, al nivel $\alpha = 0,05$ y $0,01$ (negrita).

Números de sujetos	Número de tratamientos				
	2	3	4	5	6
6	2,78 4,00	2,67 3,22			2,81 3,48
8	2,45 3,74		2,59 3,33		
9		2,46 3,29			
10	2,31 3,36			2,49 3,24	
12	2,23 3,17	2,38 3,13	2,40 3,15		2,65 3,27
14	2,18 3,05				
15		2,34 3,03		2,52 3,14	
16	2,14 2,98		2,46 3,07		
18	2,12 2,92	2,31 3,00			2,27 3,17
20	2,10 2,88		2,41 3,05	2,53 3,09	
24	2,08 2,51	2,28 2,94	2,42 3,02		2,60 3,11

Extractado de: Dunnet, C.W., Biometrics, 20:482 (1964)

Tabla 4.13. Tabla de Newman - Keuls y de Tuckey para comparaciones múltiples, al nivel $\alpha = 0,05$ y $0,01$ (en negrita)

Números de sujetos	Número de tratamientos				
	2	3	4	5	6
6	3,93 5,80	4,04 5,64			4,45 5,51
8	3,46 5,24		4,00 5,09		
9		3,70 4,89			
10	3,26 4,75			4,08 5,03	
12	3,15 4,48	3,58 4,64	3,85 4,80		4,22 5,05
14	3,08 4,32				
15		3,51 4,50		4,01 4,87	
16	3,03 4,21		3,79 4,68		
18	3,00 4,13	3,47 4,42			4,14 4,95
20	2,97 4,07		3,75 4,64	3,96 4,79	
24	2,94 4,00	3,43 4,31	3,72 4,58		4,11 4,88

Extractado de: Tuckey, J., The Problem of Multiple Comparisons, Princeton University Press, Princeton, U.S.A. N. J., 1953.

Tabla 4.14. Tabla de Duncan para comparaciones múltiples, al nivel $\alpha = 0,05$ y $0,01$ (en negrita).

Números de sujetos	Números de tratamientos				
	2	3	4	5	6
6	3,93 6,51	3,40 4,94			3,30 4,46
8	3,46 5,24				
9		3,18 4,39			
10	3,26 4,75			3,19 4,23	
12	3,15 4,48	3,10 4,02	3,13 4,17		3,22 4,20
14	3,08 4,32				
15		3,06 4,12		3,15 4,14	
16	3,03 4,21		3,09 4,10		
18	3,00 4,13	3,03 4,05			3,18 4,14
20	2,97 4,07		3,08 4,06	3,13 4,09	
24	2,93 4,02	2,99 3,98	3,07 4,02		3,18 4,11

Extractado de: Harter, H.L., *Biometrics*, 16:671 (1960).

Características de cada Prueba.

Básicamente, las pruebas son las de *t* de Student mejoradas. La prueba de Dunnett se emplea únicamente cuando todos los promedios se comparan con un control. Por ejemplo, cuando tenemos un producto innovador y varios productos aparentemente similares de otros laboratorios. Se comparan éstos contra el innovador y no entre ellos.

La prueba de L.S.D. es realmente una prueba *t* de Student y debe emplearse cuando se realizan pocas comparaciones. Si las comparaciones son muchas, se corre el riesgo de cometer un error de Tipo I (rechazo de la hipótesis nula). Por

este motivo, si se desea aplicar esta prueba para muchas comparaciones, se debe elegir como nivel de significancia el nivel de 0,01.

Las pruebas de Newman - Keuls y la de Duncan se emplean cuando existen muchas comparaciones y puede emplearse como nivel de significancia 0,05 ó 0,01.

Las pruebas de Sheffé y la de Tuckey son más conservadores en el sentido de tener un rango de valores más grandes, de modo que es más difícil rechazar la hipótesis nula. La prueba de Newman-Keuls y la de Tuckey se diferencian en que para la primera, el valor de Q se obtiene para el número total de tratamientos, en cambio el $Q_{máx}$ de Tuckey toma el número promedio a comparar.

Ejemplo de aplicación de las pruebas de comparaciones múltiples.

Como la mecánica de aplicación es semejante para todas las pruebas sólo daremos un ejemplo a través de la prueba de L.S.D.

En el ejemplo de la tabla 4.9, para un estudio de 3 productos, con 12 sujetos, la varianza del error residual es igual a 214,41 y los grados de libertad son 20. Para $\alpha = 0,01$ y 12 sujetos, en la tabla 4.11, el valor de t es 2,85. Luego:

$$2,85 \frac{214,41}{12} = 12,05$$

Las diferencias de las medidas son:

$$A - B = 33,84$$

$$A - C = 51,09$$

$$B - C = 17,25$$

Como todos los valores son mayores que 12,05, pueden rechazarse la hipótesis nula y concluirse que todos los productos son significativamente diferentes entre sí.

4.4.3. Método basado en los intervalos de confianza.

El método del ANOVA y la prueba F son ensayos netamente matemáticos que no tienen ninguna relación con el significado clínico. Estas pruebas, así como otros métodos estadísticos en los cuales se comparan las medias μ_A y μ_B de dos poblaciones, están formuladas en términos de aprobar o rechazar la hipótesis nula ($\mu_A = \mu_B$).

Westlake (21, 22, 23), ha realizado una discusión de estos métodos en el sentido que ellos podrían conducir a conclusiones erróneas ya que el valor alto de F puede provenir de un valor alto de la varianza residual. Así, la decisión de

rechazar o aceptar la hipótesis nula solamente reposa en los valores relativos de las varianzas, las cuales son debidas a una gran variabilidad interindividual o a errores metodológicos.

Así, como lo señala Westlake (21), puede suceder que formulaciones que se diferencian solamente en 1% del estándar resulten ser significativamente diferentes. Sin embargo, desde el punto de vista clínico, esta diferencia no es importante. Según este autor (24), la clave estaría en la palabra "equivalente", la cual, en situaciones prácticas, tiene una connotación de terapéuticamente o clínicamente equivalente. Esto podría significar, por ejemplo, que una formulación B podría ser considerada equivalente a la formulación A si el área bajo la curva de concentración plasmática en función de tiempo está dentro de un n% de lo logrado por esta última formulación. Cuán pequeño puede ser n para indicar una equivalencia terapéutica es, por supuesto, una decisión clínica. Levy (25) señala que n depende del fármaco en particular que se considere.

Si se supone que para un fármaco determinado n se toma como 20, el área promedio bajo la curva para la segunda formulación debería estar dentro de un $\pm 20\%$ respecto a la primera. De acuerdo a la hipótesis nula, el ensayo debería responder a $0,80 \mu A \leq \mu B \leq 1,20$, en lugar de $\mu A = \mu B$.

4.4.4. Límites de confianza

Como lo señala Westlake (22), la construcción de un ensayo de esta naturaleza es complicado y por esto recomienda el uso de los límites de confianza, con un intervalo de 95% que, de acuerdo al ejemplo anterior podría ser del tipo:

$$\mu A - k_1 \leq \mu B \leq \mu A + k_2$$

Sin embargo, un ensayo de límites de confianza convencional expresado en esta forma es asimétrico pues k_1 y k_2 no son iguales y esto daría, por ejemplo, que podríamos tener que $0,80 \mu A \leq \mu B \leq 1,15$. Desde el punto de vista clínico se prefiere, indudablemente, que la equivalencia sea simétrica, donde k_1 y k_2 son iguales ($k_1 + k_2 = 0$), pero si k_1 y k_2 se ensayan de modo que $(k_1 + k_2) \sqrt{2s^2/N} = 2(\bar{x}_A - \bar{x}_B)$, el intervalo de confianza para μB es simétrico con μA .

Westlake (24) sugiere que el método tradicional de construcción de intervalos de confianza puede ser modificado de manera de asegurar una simetría en el cual k_1 y k_2 son iguales, pero de signo contrario. De este modo, existe una dispersión simétrica alrededor de la media estimada de la formulación estándar \bar{x}_A , de manera que, con una probabilidad dada $(1 - \alpha)$, la media verdadera μB de la formulación B esté incluida en el intervalo $(\bar{x}_A \pm \Delta_\alpha)$, siendo:

$$\Delta_{\alpha} = k_1 s \sqrt{2/N} - d = -k_2 s \sqrt{2/N} + d \quad [4.10]$$

donde

s = desviación estándar = $\sqrt{s^2}$

s^2 = varianza residual obtenida del ANOVA

d = diferencia en valor absoluto entre las medias ($\bar{x}_A - \bar{x}_B$)

N = número de sujetos que participan en el estudio.

k_1 y k_2 , son los parámetros que dependen del número de grados de libertad (g.l. = $N-2$) para el riesgo escogido (por lo general $\alpha = 0,05$)

Conociendo s se puede calcular k_1 y k_2 , ya que:

$$k_1 + k_2 = \frac{2(\bar{x}_A - \bar{x}_B)}{S \sqrt{2/N}} \quad [4.11]$$

Estos valores pueden obtenerse por aproximaciones sucesivas con ayuda de la tabla t de distribución de Student, ya que la integral de la ley de Student para n grados de libertad entre k_1 y $k_2 = 0,95$.

Los límites de confianza se expresan, a menudo, en porcentaje de \bar{x}_A o sea:

$$\frac{100\Delta_{\alpha}}{\bar{x}_A} \quad [4.12]$$

$$\int_{k_1}^{k_2} f_t(dt) = 0,95$$

Spiet y Beiler (26) han propuesto una tabla que permite calcular fácilmente k_1 y k_2 .

Por ejemplo de los datos siguientes de la tabla 4.8.

$$s^2 = 2,92$$

$$\bar{x}_A = 46,80$$

$$\bar{x}_B = 45,00$$

$$N = 6$$

Tendríamos que $s = \sqrt{s^2} = 1,71$; $\bar{x}_A - \bar{x}_B = 1,8$

$$s^2 = \frac{\sqrt{2}}{N} = 0,99$$

$$k_1 + k_2 = \frac{2(\bar{x}_A - \bar{x}_B)}{s \sqrt{2/n}} = 5,64$$

De la tabla de Spriet y Beiler (26), k_2 para $k_1 + k_2 = 6,31$ y 4 grados de libertad tiene un valor de $-2,17$, por lo que:

$$k_1 = 3,64 - (-2,17) = 5,84$$

$$\Delta_a = k_1 s \sqrt{2/N} - (\bar{x}_A - \bar{x}_B) = 3,98$$

Se obtiene un intervalo de confianza para 95% de $-3,98$ a $+3,98$ ($46,8 \pm 3,98$) o, en porcentaje de la formulación A:

$$\frac{100 \times 3,98}{\bar{x}_A} = 8,51\%$$

Si clínicamente aceptamos un límite de diferencia de 20% entre ambas formulaciones, podemos concluir que A y B son bioequivalentes.

4.4.5. Método de dos pruebas unilaterales ("Two one-sided Test").

Westlake (27, 28) y Metzler (29) se han referido en algunas ocasiones acerca de la inconveniencia del empleo de la hipótesis nula en los estudios de biodisponibilidad, como lo hemos señalado anteriormente.

Hauck y Anderson (30) han dado una explicación clara y precisa acerca del porqué la hipótesis nula de "no diferencia" entre dos promedios, por ej. $\mu_T = \mu_R$, cuando se aplica el ANOVA, es errónea en la evaluación de bioequivalencia en un estudio con dos tratamientos.

Ultimamente, basado en estas críticas, la FDA (31) ha introducido el método de dos pruebas unilaterales ("two one-sided test") para establecer bioequivalencia de productos farmacéuticos.

Schuirmann (32), ha demostrado que esta prueba tiene características operacionales y lógicas superiores a otros métodos estadísticos empleados para comparar biodisponibilidades.

Supongamos que tenemos un estudio en el cual debemos establecer la equivalencia o inequivalencia, en el cual el producto a ensayar es T y el de referencia es R. El producto de referencia puede ser un innovador y el producto T uno que puede haber sido elaborado por otra firma. Tomemos μ_T y μ_R como las biodisponibilidades promedios del producto en estudio y el de referencia, respectivamente.

En los métodos tradicionales, la hipótesis nula, H_0 , establece que μ_T y μ_R no

son equivalentes. Una hipótesis alternativa, H_1 , establece que ellas son equivalentes. En base a los resultados del estudio podemos rechazar H_0 y podemos concluir que H_1 es verdadero, o sea que $\mu_T = \mu_R$. Si no se rechaza H_0 , no concluimos que H_0 es verdadero. Sólo podemos decir que no ha sido demostrado que H_1 es verdadero.

El método de dos pruebas unilaterales es más apropiado y operativo en estos casos y debe suponer que los datos provienen de una distribución normal. También debe suponerse que las varianzas intrasujetos de los productos en estudio y de referencia, son las mismas. Además, el estudio debe ser planificado como cruzado completo y que no se ha perdido ningún dato. Finalmente, tenemos que establecer que $\theta_1 = \theta_2$, los límites superiores e inferiores que definen la bioequivalencia (Por ej. $\pm 20\%$), son simétricos.

$\bar{x}_T - \bar{x}_R$ es la diferencia entre las biodisponibilidades promedio de los productos T y R, respectivamente. La precisión de $\bar{x}_T - \bar{x}_R$ como estimador de $\mu_T - \mu_R$ se mide por su desviación estándar que, para un estudio balanceado es $\sigma\sqrt{2/n}$, donde n es el número total de sujetos en el estudio y σ es la desviación estándar intrasujeto.

Como σ es desconocido, se estima con s, la raíz cuadrada del cuadrado del error medio del ANOVA. La cantidad resultante, $s\sqrt{2/n}$, es el error estándar, basado en grados de libertad (el número de grados de libertad asociado con el cuadrado del error medio).

Tal como en otros métodos, los procedimientos dependen solamente de la estimación de $\bar{x}_T - \bar{x}_R$, su error estándar, $s\sqrt{2/n}$ y de los grados de libertad.

El método de dos pruebas unilaterales, como su nombre lo indica, consiste en la descomposición de las hipótesis H_0 y H_1 en dos hipótesis unilaterales, de modo que:

$$H_0: \mu_T - \mu_R \leq \theta_1 \text{ o } \mu_T - \mu_R > \theta_2$$

$$H_1: \theta_1 \leq \mu_T - \mu_R \leq \theta_2$$

El método se reduce a estimar $\bar{x}_T - \bar{x}_R$, o sea, la diferencia promedio entre las respuestas a los dos tratamientos (por ej. las ABC) y la desviación estándar de esta estimación. Luego, se pueden definir dos t estadísticos:

$$T_1 = \frac{(\bar{x}_T - \bar{x}_R) - \theta_1}{S\sqrt{2/n}} \geq t_{1-\alpha(v)}$$

$$T_2 = \frac{\theta_2 - (\bar{x}_T - \bar{x}_R)}{s\sqrt{2/n}} = t_{1-\alpha(v)}$$

H_0 es rechazado en favor de la bioequivalencia si T_1 y $-T_2$ son iguales o exceden $t_{1-\alpha(v)}$.

El nivel nominal del ensayo es $\alpha=0,05$ y $t_{1-\alpha(v)}$ es el valor al cual la distribución de t , con v grados de libertad alcanza $1-\alpha$.

4.4.5. Pruebas no paramétricas.

Los métodos estadísticos examinados están basados en el supuesto de que las poblaciones que interesan están distribuidas normalmente. Sin embargo, pueden considerarse situaciones en las cuales no podemos, libremente, hacer suposiciones referentes a los parámetros de la población. De aquí el término de estadística no paramétrica. Los métodos no paramétricos se aplican en aquellas ocasiones en que no tenemos motivos para suponer que las poblaciones son normales (en el sentido estadístico, no en el sentido biológico). Una de las ventajas de esta técnica es su simplicidad y rapidez de aplicación. Además, los métodos no paramétricos son aplicables a experimentos en los cuales solamente puede conseguirse un número limitado de datos cualitativos. En general, los métodos no paramétricos son menos eficientes, es decir, requieren una muestra de mayor tamaño para obtener la misma precisión que uno paramétrico.

Uno de los métodos más conocidos de este tipo de pruebas estadísticas, es el de la prueba de los órdenes por parejas replicadas de Wilcoxon (33). Con esta prueba se puede conocer cuál de los dos miembros de un par es "mayor", es decir, indican el signo de la diferencia en cualquier par, y clasifican las diferencias por orden de tamaño absoluto. Mientras las pruebas paramétricas o pruebas t indican si las medias difieren significativamente, la prueba de Wilcoxon indica si las medianas son significativamente diferentes (33).

Si consideramos un grupo de n individuos en los que una variable aleatoria x se mide bajo dos tratamientos A y B, para cada sujeto se determina la diferencia $y = \bar{x}A - \bar{x}B$ y se eliminan los individuos con diferencias iguales a cero. Luego, prescindiendo momentáneamente del signo de las diferencias, asociamos al valor absoluto de cada diferencia el número de orden que ocupa. En caso de empate entre dos diferencias (independientemente del signo), se les asigna el orden medio de aquellos que les corresponderían. Si no hay diferencia consistente entre las parejas, la suma de los órdenes con signo positivo deberá ser muy parecida a la suma de los órdenes con signo negativo y cada uno debería ser alrededor de la mitad de la suma total de los órdenes.

Un ejemplo facilitará la comprensión del método. En un estudio de biodisponibilidad para los productos A y B, se obtiene el t_{max} , parámetro que ha sido encontrado que se distribuye en forma no gaussiana. El análisis de este parámetro en 10 sujetos que han participado en el estudio se encuentra en la tabla 4.15.

Para aplicar la prueba T de Wilcoxon, en la tabla 4.15 se calculan primero,

para cada individuo, las diferencias entre los t_{\max} de los productos A y B. Las diferencias observadas varían entre 1 y 3 (en valor absoluto). Hay 4 diferencias que valen 1; 3 diferencias que valen 2 y 2 diferencias que valen 3. A las cuatro primeras diferencias les corresponden los números de orden del 1 al 4. Como todas ellas son iguales, daremos el número de orden medio.

$$(1 + 4) / 2 = 2,5$$

Luego vienen 3 diferencias iguales a 2, a las que les corresponderían los números de orden 5,6, y 7. Puesto que son iguales, les daremos a todas ellas el número de orden medio:

$$(5 + 7) / 2 = 6$$

Finalmente, hay cuatro diferencias iguales a 3, a las que les corresponden órdenes 8 y 9 (no existe número 10 ya que como hubo un empate, se elimina ese sujeto)... Su número de orden será:

$$(8 + 9) / 2 = 8,5$$

Tabla 4.15 Comparación de los t_{\max} observados en un estudio de biodisponibilidad de dos productos A y B en 10 sujetos.

Sujeto	Producto		Diferencias	Orden de diferencias	Orden signo menos frecuente
	A	B			
1	5	2	+3	8,5	
2	4	2	+2	6	
3	3	3	+0	—	
4	5	3	+2	6	
5	2	3	-1	2,5	2,5
6	4	2	+2	6	
7	2	3	-1	2,5	2,5
8	2	1	+1	2,5	
9	4	1	+3	8,5	
10	3	4	-1	2,5	2,5
					T = 7,5

Estos números de orden se colocan en la columna 5 de la tabla 4.15. En la última columna se escriben los números de orden correspondientes a las diferencias afectadas del signo menos frecuente. En este ejemplo, el signo menos frecuente es el negativo, ya que de 9 diferencias hay 6 positivas y 3 negativas. Por lo tanto, se escriben los números de orden de las tres diferencias negativas. La suma de dichos números da el índice $T = 7,5$

La tabla 4.16 da los valores para un riesgo $\alpha = 0,05$ y $n = 10$, igual a 8. En este caso, la diferencia es significativa para una probabilidad de 5% es decir existe 95% de probabilidad que los productos sean realmente diferentes.

Tabla 4.16. Valores críticos de la prueba de Wilcoxon

n	Nivel de significancia, α .		
	0,05	0,01	0,001
6	0		
7	2		
8	3	0	
9	5	1	
10	8	3	
11	10	5	0
12	13	7	1
13	17	9	2
14	21	12	4
15	25	15	6
16	29	19	8
17	34	23	11
18	40	27	14
19	46	32	18
20	52	37	21
21	58	42	25
22	65	48	30
23	73	54	35
24	81	61	40

BIBLIOGRAFIA CAPITULO 4

- 1) The Bioavailability of Drug Products. American Pharmaceutical Association, Washington, DC, 1975.
- 2) Leopold, G., Experimental Factors Influencing the Results of Drug Product Bioavailability/Bioequivalence Studies in Man. En: "Controlled Drug Bioavailability" V.F. Smollen y L.A. Ball, vol. 2 John Wiley & Sons, New York, 1984, pp 1-42.
- 3) Wagner, J.G., Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics, Drug Intelligence Publications, Inc., Hamilton, Illinois, 1975, p. 345.
- 4) Steijnjans, V.W., Sauter, R., Jomkman, J.H.G., Schulz, H.U., Striker, H. y Blume, H., *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, 27:261 (1989).
- 5) Junginger, H., *Drugs Made in Germany*, 30:161 (1987).
- 6) Steijnjans, V.W. y Diletti, E., *Acta Pharm. Technol.*, 29:147 (1983).
- 7) Chiou, W.L., Riegelman, S. y Amberg, J.R., *Chem. Pharm. Bull.*, 17:2170 (1969).
- 8) Fredental, R.I., Leber, P., Emmerling, D., Kirchner, G. y Campbell, G., *Drug Metab. Dispos.*, 4:25 (1976).
- 9) Kaplan, S.A., y Jack, M.L., En "Principles and perspectives in Drug Bioavailability", S. Karger, New York, 1979, pp 156-191.
- 10) Adamson, R.H., Bridges, J.W., Kirby, M.R., Walker, S.R. y Williams, R.T., *Biochem. J.*, 118:41 (1970).
- 11) Barr, W.H., *Pharmacology*, 8:55 (1972).
- 12) Ritschel, W.A., *S.T.P. Pharma*, 3:125 (1987).
- 13) Sietsema, W.K., *Int. J. Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 27:179 (1989).
- 14) Li, Ch., *Introducción a la Bioestadística Experimental*, Ediciones Omega S.A., Barcelona 1969.
- 15) Cochran, W.G. y Cox, G.M., *Experimental Designs*, John Wiley and Sons, New York, 1957.
- 16) Williams, E.J., *Austral. J. Sci. Res.*, 2:149 (1949).
- 17) Westlake, W.J., en "Current Concepts in the Pharmaceutical Sciences. Dosage Form Design and Bioavailability", Swarbrick, J., ed., Lea & Febiger, Philadelphia, 1973 p. 149.
- 18) O'Mahoney, M., *Sensory Evaluation of Food. Analytical Methods and Procedures*. Marcel Dekker, Inc., New York, 1986.
- 19) Kohout, F.J. y Norwood, G.J., *Am J. Hosp. Pharm.*, 38:96 (1981).
- 20) Wagner, J.G., *Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics*, Drug Intelligence Publications Inc. Illinois, 1975, p. 285.
- 21) Westlake, W.J., *J. Pharm. Sci.*, 60:882 (1971).
- 22) Westlake, W.J., *J. Pharm. Sci.*, 61:1340 (1972).
- 23) Westlake, W.J., *Biometrics*, 30:319 (1976).
- 24) Westlake, W.J., *Biometrics*, 32:741 (1976).
- 25) Levy, G., *C.M.A. J.*, 107:722 (1972).
- 26) Spriet, A. y Beiler, *Eur. Drug Metab. Pharmacokin.*, 2:129 (1979).
- 27) Westlake, W.J., *J. Pharm. Sci.*, 61:1340 (1972).
- 28) Westlake, W.J., *J. Bioavailability and Bioequivalence of Pharmaceutical Formu-*

- lations. En Peace, K.E.. Biopharmaceutical Statistics for Drug Development. Marcel Dekker, New York, pp 329-352.
- 29) Metzler, C.M., *Biometrics*, 30:309 (1974).
- 30) Hauck, W.W. y Anderson, S., *J. Pharmacokin. Biopharm.* 12:83 (1984).
- 31) Bioequivalence Task Force. Report on recommendations from the bioequivalence hearing conducted by Food and Drug Administration. Sept. 29, Oct. 1, 1986.
- 32) Schuirman, D.J., *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 15:657 (1987).
- 33) Rickmers, A.D. y Tood, M.N., *Introducción a la Estadística*, Compañía Editorial Continental, S.A., México 1972, p. 446.

APENDICE

Solución de los ejercicios planteados en los diferentes capítulos.

CAPITULO 1

1.1 La superficie del cuño es $= \pi r^2 = 1,131 \text{ cm}^2$.
Luego, la velocidad de disolución intrínseca es de $6,83 \text{ mg/cm}^2/\text{min}$.

1.2 425 mg disueltos corresponden a 85% disuelto en 15 minutos. Por lo tanto, el porcentaje no disuelto es 15%:

$$\text{a) \% no disuelto} = Q_0 e^{-k_d t}$$

$$\log 15 = \log 100 - \frac{k_d t}{2,303}$$

$$k_d = \frac{\log 15 / 100}{15} \times 2,303 = 0,126 \text{ min}^{-1}$$

$$\text{b) } \log \% \text{ no disuelto} = \log 100 - \frac{k_d t}{2,303}$$

$$\% \text{ disuelto} = 46,74 \%$$

1.3 De acuerdo a los datos, el porcentaje no disuelto en función del tiempo es:

t (min)	% no disuelto
5	65,1
10	42,3
15	27,5
20	17,9
30	7,6

Al realizar un gráfico del logaritmo del porcentaje no disuelto versus tiempo, se obtiene una pendiente cuyo valor es 0,0373. Luego, $k_d = 0,373 \times 2,303 = 0,866 \text{ min}^{-1}$ y $t_{50\%} = 8,05 \text{ min}$.

1.4 a) Corresponde a una cinética de primer orden.
b) Tal como se realizó el cálculo en el ejercicio anterior, la constante de velocidad de disolución es $0,035 \text{ min}^{-1}$ por lo que:

$$t_{50\%} = \frac{0,693}{k_d} = 19,8 \text{ min}$$

$$t_{80\%} = \frac{1,610}{k_d} = 46,0 \text{ min}$$

- 1.5 El producto no puede ser aprobado ya que existen 3 unidades fuera del límite de Q-15% (65% disuelto) de la segunda etapa, lo que no es permitido, aunque el porcentaje promedio disuelto sea de 80,55%.

CAPITULO 2

2.1 $Q = Q_0 e^{-Kt}$

$$25 = 100 e^{-K \cdot 8}$$

$$\log = \frac{25/100}{8} = K/2,303$$

$$K = 0,173 \text{ hr}^{-1}$$

$$t_{1/2} = 4 \text{ horas}$$

2.2 Dosis = 4 mg/kg x 70 kg = 280 mg

$$\text{Si } C = 15 e^{-0,25t}$$

$$C_0 = 15 \text{ mg/L}$$

$$K = 0,25 \text{ hr}^{-1}$$

Luego:

a) $t_{1/2} = 2,8 \text{ hr}$

b) $V_d = 18,7 \text{ L}$

c) $C_{4hr} = 5,51 \text{ mg/L}$

d) Fármaco eliminado hasta las 4 horas = 103 mg

e) $\ln 2 = \ln 15 - kt$

$$\frac{\ln(2/15)}{K} = t = 8 \text{ horas}$$

- 2.3 De la ecuación $C = C_0 e^{-Kt}$, el término e^{-Kt} es la fracción del fármaco que queda después de un tiempo t luego de una inyección intravenosa, por lo que $1 - e^{-Kt}$ es la fracción eliminada. Por lo tanto:

$$f = 1 - e^{-0,173 \cdot 24} = 0,9844$$

es decir, en 24 horas se elimina el 98,44 % de la dosis.

Otra forma de resolver este problema es basado en que como se sabe que en 24 horas han transcurrido 6 $t_{1/2}$, plantearlo.

$$f = e^{-k(0,693/k)6} = 0,9844$$

- 2.4 Como en el problema anterior:

$$C = C_0 e^{-K(0,693/k)3} = C_0 e^{-2,079}$$

$$f = \frac{C}{C_0} = 0,125$$

$$1 - f = 0,875$$

- 2.5 Por el método del Sigma menos:

t (hr)	$E_{\infty} - E$
0,25	935
0,50	781
1,00	561
2,00	286
4,00	79
6,00	18
10,00	—

Del gráfico de $\log(E_{\infty} - E)$ vs t , $K=0,693 \text{ hr}^{-1}$ luego, $t_{1/2}^c = 1 \text{ hora}$

Por el método de velocidad de excreción urinaria:

$\Delta E / \Delta t$	t_m
704	0,125
616	0,375
440	0,75
275	1,0
103,5	3,0
25,5	5,0

Un gráfico de $\log \Delta E/\Delta t$ origina una recta igual a $-K/2,303$, por lo que $K = 0,664 \text{ hr}^{-1}$ y $t_{1/2} = 1,04 \text{ hr}$.

- 2.6 Un gráfico de $\ln C$ vs t nos da un intercepto de 5,46 (C_0) y una pendiente de 0,693 (K).

a) Luego, $t = 1,45$ horas

b) Un gráfico de $\Delta E/\Delta t$ vs C_m proporciona una pendiente que es igual a $Cl_r = 146,3 \text{ L/hr}$.

- 2.7 a) $k_m = -K - k_0$

$$\frac{k_0}{K} = 0,3 \quad ; \quad k_0 = 0,42 \text{ hr}^{-1}$$

$$k_m = 0,97 \text{ hr}^{-1}$$

b) $K = k_m + 0,5 k_0$

$$K = 1,178 \text{ hr}^{-1} ; t_{1/2} = 0,59 \text{ horas}$$

- 2.8 a) dosis = $C \times Vd = 15 \text{ mg/L} \times 22 \text{ L} = 330 \text{ mg}$

b) $k_0 = 15 \text{ mg/L} \times 22 \text{ L} \cdot 0,125 \text{ hr}^{-1} = 41,25 \text{ mg/hr}$

- 2.9 La fracción del nivel estacionario es $1 - e^{-Kt}$. Por lo tanto, para alcanzar el 80% de este nivel, la fracción es 0,8. Luego, $e^{-Kt} = 0,2$

a) $t = \frac{\ln 0,2}{-K} = 12,89 \text{ horas}$

b) Nivel máximo = $C_{ee} = \frac{k_0}{K \cdot Vd} = 21,8 \text{ mg/l}$

c) $Cl_{1hr} = C_{ee} e^{-Kt} = 19,24 \text{ mg/L}$

- 2.10 a) De un gráfico de $\ln(1 - C/C_{ee})$ vs t , se obtiene K de la pendiente.
 $K = 0,059 \text{ min}^{-1}$.

b) Concentración 60 minutos después de finalizada la infusión:
 $C = C_{ee} e^{-Kt} = 0,265 \text{ } \mu\text{g/ml}$

c) $C_{20} = C_{ee} (1 - e^{-Kt})$

$$C_{\infty} = \frac{k_0}{K Vd}$$

Debemos calcular Vd. Como $C_{\infty} = 0,863 \mu\text{g/ml}$ se tiene:

$$Vd = \frac{k_0}{K C_{\infty}} = 9,82 \text{ L}$$

Luego $C_{20} = 0,598 \mu\text{g/L}$ y $C_{40} = 0,782 \mu\text{g/L}$

d) $C_0 = 0,782 \mu\text{g/L}$, luego $C_{60} = 0,782 e^{-K \cdot 20} = 0,240 \mu\text{g/L}$

e) Dosis inmediata = $C \cdot Vd = 1 \text{ mg/L} \cdot 9,82 \text{ L} = 9,82 \text{ mg}$

$$k_0 = 0,58 \text{ mg/min}$$

- 2.11** Un gráfico de C vs $(1 - e^{-Kt})$ origina una recta cuya pendiente es igual a $k_0/Vd K$, de donde se puede obtener el Vd y la depuración total.

$$K = 0,693/4 = 0,15 \text{ hr}^{-1}$$

pendiente del gráfico = 32,5, por lo que

$$Vd = \frac{90 \text{ mg/hr}}{0,15 \text{ hr}^{-1} \cdot 32,5} = 18,46 \text{ L}$$

$$Cl_T = K Vd = 2,77 \text{ L/hr}$$

- 2.12** $K = 0,693/4 = 0,173 \text{ hr}^{-1}$

$$C = \frac{\text{dosis}}{Vd} e^{-Kt} + \frac{k_0}{Vd K} (1 - e^{-Kt})$$

$$C = 0,61 \text{ mg/L} \quad (0,61 \mu\text{g/ml})$$

- 2.13** a) $Cl_T = 24,3 \text{ L/hr}$
 b) $K = 0,84 \text{ hr}^{-1}$, $t_{1/2} = 0,825 \text{ hr}$.
 c) $Vd = 29,45 \text{ L}$

- 2.14** a) Si se aplica el método de Wagner y Nelson, al graficar At/A_{∞} vs t se obtiene una recta. Luego, el proceso de absorción es de orden cero.
 b) El gráfico de $(1 - At/A_{\infty})$ vs t origina una pendiente igual a k_a , $0,382 \text{ mg/hr}$.

- c) Si se lleva a un gráfico de C vs t , de la fase terminal (considerada desde 7 horas en adelante) se obtiene $K = 0,123 \text{ hr}^{-1}$ y el intercepto (n) es $5,73 \text{ mg/L}$.

$$\text{De acuerdo a esto, } Vd = \frac{0,9 \cdot 250 \cdot 0,382}{5,73 (0,282 - 0,123)} = 57,9 \text{ L}$$

$$t_{\text{máx}} = \frac{\ln(k_1/K)}{k_1 - K} = 4,37 \text{ horas}$$

- 2.15 a) $C_{\text{máx}} = 44,86 \text{ mg/L}$

$$C_{\text{mín}} = 35,08 \text{ mg/L}$$

Por lo tanto, la fluctuación dentro del estado estacionario entre dos dosis es de 35,08 a 44,86 mg/L.

b) $\bar{C} = 39,8 \text{ mg/L}$

c) $n\tau = 56 \text{ horas}$

d) $R_A = \bar{C} Vd / FD = 4,068$

Luego, la acumulación aumenta 2,7 veces ($4,068 / 1,44$) en lugar de 1,44 veces si la dosis se repitiera cada 17 horas ($1t_{1/2}$).

- 2.16 a) De un gráfico de $\ln(\Delta E/\Delta t)$ vs t_m se obtiene una constante de velocidad de eliminación $K = 0,062 \text{ hr}^{-1}$.

- b) De un gráfico de $\ln(\Delta E/\Delta t)_R$ vs t_m se obtiene una constante de velocidad de absorción $k_a = 0,767 \text{ hr}^{-1}$.

- 2.17 a) Por el método de Wagner y Nelson

$$k_a = 1,48 \text{ hr}^{-1}$$

$$K = 0,345 \text{ hr}^{-1}$$

- b) El intercepto (n) de la recta logarítmica de C vs t es $= 7,87$

$$Vd = \frac{1,48 \times 100}{7,87 (1,48 - 0,345)} = 16,6 \text{ L}$$

- 2.18 a) De la fase terminal del gráfico de $\ln C$ vs t , se obtiene $K = 0,609 \text{ hr}^{-1}$

$$C_{\text{máx}} = \frac{\text{dosis}}{Vd (1 - e^{-K\tau})} = 20,53 \text{ } \mu\text{g/ml}$$

$$C_{\text{mín}} = C_{\text{máx}} \cdot e^{-K\tau} = 0,53 \text{ } \mu\text{g/ml}$$

$$\begin{aligned} \text{b) } C_{\min} &= 15 \mu\text{g/ml} = C_{\max} e^{-K\tau} \\ C_{\max} &= 1,5/e^{-K\tau} = 57,94 \mu\text{g/ml} \\ \text{Dosis} &= C_{\max} Vd (1 - e^{-K\tau}) = 1,4 \text{ g.} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{c) } \bar{C} &= ABC / \tau \\ ABC &= \text{dosis} / Vd \cdot K = 32,84 \mu\text{g/ml} \cdot \text{hr} \\ \bar{C} &= 5,47 \mu\text{g/ml} \end{aligned}$$

2.19 a) modelo biocompartimental
ecuación: $50e^{-1,86t} + 17e^{-0,21t}$

$$\begin{aligned} \text{b) } \alpha &= 1,86 \text{ hr}^{-1} \\ \beta &= 0,21 \text{ hr}^{-1} \\ k_{10} &= 0,62 \text{ hr}^{-1} \\ k_{12} &= 0,82 \text{ hr}^{-1} \\ k_{21} &= 0,63 \text{ hr}^{-1} \\ ABC &= 107,8 \mu\text{g/ml} \cdot \text{hr} \\ V_c &= 1,49 \text{ L} \\ (Vd)_{\text{ee}} &= 3,42 \text{ L} \\ (Vd)_{\text{extrap}} &= 4,39 \text{ L} \\ V_p &= 1,93 \text{ L} \end{aligned}$$

2.20 a) a las dos horas, donde la concentración es insignificante ($0,002 \mu\text{g/ml}$).

b) $ABC \text{ total} = A/\alpha + B/\beta = 114,57 \mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$

c) $8,09 \mu\text{g/ml}$

2.21 dosis inicial = 400 mg

2.22 a) $C_{\max} = 5,33 \text{ mg/L}$

b) $C_{\min} = 0,33 \text{ mg/L}$

c) $\bar{C} = 1,8 \text{ mg/L}$

CAPITULO 3

3.1 a) De los datos de inyección i.v.: $Vd = 41,9 \text{ L}$; $K = 0,114 \text{ hr}^{-1}$

b) ABC dosis i.v. = 52,28 mg/L · hr

ABC dosis oral = 34,95 + 4,8 / 0,114 = 77,05 mg/L · hr.

$$\% \text{ biodisponibilidad} = \frac{77,05 \cdot 250 \cdot 100}{52,28 \cdot 500} = 73,7\%$$

3.2 ABC entre dos intervalos (oral) = 43,2 mg/L · hr

ABC total (i.v.) = dosis/Cl_T = 100/5,544 = 18 mg/L · hr

$$F (\%) = \frac{43,2 \cdot 100}{18 \cdot 300} = 80\%$$

3.3

	Prod. A	Prod. B	
ABC 0 - 18	82,5	76,8	µg/ml x hr
ABC 18 - ∞	36,2	40,3	µg/ml x hr
ABC total	118,7	117,1	µg/ml x hr

Luego, desde el punto de vista de la cantidad absorbida, estos dos productos pueden considerarse equivalentes, pero los t_{max} observados son de 3 y 1,5 horas, respectivamente, por lo que estos productos no deben ser considerados como bioequivalentes.

3.4 $x = 1/\log 15 = 0,85$

$$\log y = 0,72 x + 2,018 = 2,079$$

$$y = 119,95$$

$$\% \text{ de biodisponibilidad} = 119,95 \times 100/144 = 83,3 \%$$

3.5

a) El fármaco bajo la forma de comprimidos se absorbe más rápidamente ya que presenta una constante de velocidad de absorción de 2,20 hr⁻¹ y en la forma de supositorio es de 1,52 hr⁻¹ igualmente, los t_{max} calculados son de 1,15 y 1,46 horas, respectivamente.

b) Biodisponibilidad absoluta de comprimidos:

$$\frac{ABC \text{ compr} \cdot 2 \cdot 100}{ABC_{i.v.} \cdot 10} = \frac{144,06 \cdot 2 \cdot 100}{18,8 \cdot 10} = 100\%$$

Biodisponibilidad de supositorios:

$$\frac{ABC \text{ sup} \cdot 2 \cdot 100}{ABC_{i.v.} \cdot 10} = \frac{115,85 \cdot 100}{28,8 \cdot 10} = 80,45 \%$$

c) Biodisponibilidad relativa de supositorios:

$$\frac{\text{ABC suposit.} \cdot 100}{\text{ABC compr.}} = \frac{115,85 \cdot 100}{144,06} = 80,41 \%$$

d) $V_d = \frac{2000 \mu\text{g/kg}}{6,67 \mu\text{g/ml}} = 300 \text{ ml/kg}$

INDICE

A

- Absorción, 15, 19, 239
 - constante de velocidad de, 163
 - correlación con disolución, 91
 - evaluación de la, 164
 - gastrointestinal, 163
 - influencia de antiácidos, 286
 - influencia de la alimentación, 282
 - influencia de factores fisiológicos, 271
 - influencia de otros fármacos, 285
 - velocidad de, 163
- Acido acetilsalicílico, 30, 38, 40, 106, 107, 132
- Acumulación, 155, 197
- Administración
 - intravenosa, 140, 199
 - infusión, 153, 208
 - oral, 162
 - rectal, 162, 281
- Adsorbentes
 - efecto en disolución, 29
 - efecto en biodisponibilidad, 288
- Aglutinantes,
 - efecto en disolución, 101
- Alimentos
 - efecto en biodisponibilidad, 282
- Alotriomórficos, cristalinos, 35
- Alternativas farmacéuticas, 262
- Alternativas terapéuticas, 262
- Ampicilina, 38
- Análisis compartimental, 137
- Análisis térmico, 36
- Análisis de Varianza (ANOVA), 325
- Análisis estadístico, 322
- Anhédricos, cristalinos, 35
- Animales
 - empleo en estudios de biodisponibilidad, 312
- Area bajo la curva, 130, 174, 267
 - cálculo, 174

- método trapezoidal lineal, 174
- método trapezoidal logarítmico, 176
- en dosis múltiples, 195
- errores en el cálculo, 176

B

- Biodisponibilidad, 261
 - absoluta, 15, 278
 - datos sanguíneos en evaluación, 265
 - datos urinarios en evaluación, 267
 - definición, 261
 - efecto de coadyuvantes, 294
 - efecto de hidrólisis enzimática, 273
 - efecto de los alimentos, 282
 - efecto de la estereoisomería, 289
 - efecto de la vía de administración, 281
 - efecto de los factores tecnológicos, 289
 - efecto de microorganismos, 274
 - efecto del mucus gastrointestinal, 274
 - efecto del ritmo biológico, 280
 - factores que la influyen, 271
 - evaluación, métodos, 265
 - metodología en los estudios de, 309
- Bioequivalencia, 262
 - requerimientos de, 264
- Bloques al azar, 315

C

- Calorimetría diferencial, 36
- Capa de difusión de Nernst, 26
- Caolín-Pectina, 288
- Catenario, modelo, 137
- Ciclodextrinas, 48
- Cloranfenicol, 46, 99, 103, 110, 112, 263
- Palmitato, 283
- Coadyuvantes, 98

- efecto en la biodisponibilidad, 294
- efecto en la disolución, 98
- Coefficiente de
 - difusión, 23
 - distribución, 131
 - reparto, 21
- Coevaporados, 47
- Comparaciones múltiples, 331
- Compartimentos, 137
- Complejos, 48, 294
 - de inclusión, 48
 - efecto en la disolución, 48
- Compresión, efecto en la disolución, 106
- Concentración
 - efectiva mínima, 189
 - máxima, 266
 - micelar crítica, 32
 - promedio en el estado estacionario, 193
- Constantes de velocidad, 131
 - de absorción, 133
 - de disolución de orden cero, 78
 - de disolución de primer orden, 82
 - de disposición, 131
 - de distribución, 201
 - de eliminación, 131
 - de metabolización, 132
 - de Michaelis-Menten, 245
- Coprecipitados, 47
- Correlación "in vivo-in vitro", 91
- Creatinina, depuración de, 134
- Cristalización, 35
- Cronofarmacocinética, 280
- Cuadrado Latino, 315

D

- Datos perdidos, 320
- Deposición por solventes, 49
- Depuración, 133, 148
- Desintegración, 100
- Desintegrantes, efecto en disolución, 99
- Diagramas de fases, 44
- Diastereoisómeros, 291
- Diferencia significativa menor, 333
- Difracción de Rayos X, 35
- Difusión pasiva, 20
- Digoxina, 48, 64
- Disco estático, 54
- Disco rotatorio, 54
- Diseños experimentales, 313
 - balanceados, 316
 - completos, 316
 - incompletos, 318
 - cruzados, 314
 - no balanceados, 315
- Disolución, 19
 - cinética de orden cero, 78
 - cinética de orden uno, 81
 - cinética de orden dos, 87
 - eficiencia de la, 87
 - equipos, 51
 - oficiales, 60
 - no oficiales, 53
 - calibradores, 66
 - efecto en absorción, 19
 - eficiencia de la, 87
 - factores que la influyen, 25
 - influencia de factores tecnológicos, 98
 - interpretación de datos, 65
 - ley de Noyes y Whitney, 22
 - ley de raíz cúbica, 25
 - medios de, 51
 - métodos, 53
 - automáticos, 57
 - de flujo continuo, 58
 - del filtro rotatorio, 58
 - oficiales, 60
 - no oficiales, 53
 - no invasivos, 58
 - perfiles de, 77
 - tabla de aceptación USP, 65
- Dispersión, medidas de, 323
- Dispersiones sólidas, 42
- Disposición, 131
- Distribución, 199, 240.
 - al azar, 314
 - coeficiente de, 131
 - de fármacos, 199
 - volumen aparente de, 127

- Dosificación,
 intervalos de, 189
 régimen de, 189
- Dosis múltiples, 189
- Duncan, 332
- Dunnnett, 332
- E**
- Ecuación de
 Loo y Riegelman, 210, 213
 Stokes-Einstein, 29
 Wagner y Nelson, 170, 187
 Young, 30
- Edad, efecto en la absorción, 271
- Efecto del primer paso, 276
- Eficiencia de la disolución, 87
- Ejercicios
 capítulo I, 113
 capítulo II, 249
 capítulo III, 296
 solución de, 347
- Eliminación, 244
 hepática, 132
 presistémica, 278
 renal, 133
 total, 131
 velocidad de, 131
 vida media de, 132
- Enantiómeros, 290
- Enantiótopos, polimorfos, 37
- Enzimas, 240, 273
- Epímeros, 291
- Equilibrio estacionario, 154
- Equivalentes farmacéuticos, 261
- Equivalentes terapéuticos, 262
- Estados cristalinos, 34
- Estabilidad biofarmacéutica, 108
- Estadística, 322
 métodos en biodisponibilidad, 325
 dos pruebas unilaterales, 340
 Duncan, 332
 Dunnnett, 332
 Límites de confianza, 338
 L.S.D., 132
 Tuckey, 132
- Wilcoxon, 342
- Estereoisomería, 289
- Estudios cruzados, 314
- Etanol
 efecto en absorción de fármacos, 284
- Euhédricos, cristales, 35
- Excentricidad
 de agitadores, 68
 efecto en disolución, 68
- Excreción
 biliar, 131
 renal, 133
 urinaria, 143, 157
- F**
- Factores tecnológicos
 efecto en biodisponibilidad, 289
 efecto en disolución, 98
- Farmacocinética, 125
 compartimental, 137
 definición, 125
 de la absorción, 162
 dependiente de la dosis, 238
 modelos, 137
 catenario, 137
 flip-flop, 170
 mamilar, 137
 no lineal, 238
 parámetros, 127
 modelo dependientes, 127
 modelo independientes, 227
- Fase de
 absorción, 166
 distribución, 200
 postabsorción, 166
- Fenacetina, 30, 40, 46
- Fenilbutazona, 37, 46
- Fenitofina, 38, 49, 110
- Fenobarbital, 38, 40, 99, 102, 105
- Filtración glomerular, 133
- Filtros, 72
 efecto en disolución, 72
 rotatorio, método del, 58
- Flujo,
 celdas de flujo en disolución, 64

Fracción

- absorbida, 278
- del estado estacionario, 196
- eliminada, 132, 143
- metabolizada, 132

G

- Gases, efecto en disolución, 67
- Gastrointestinal, absorción, 163
- Granulación, 105
- Granulometría, efecto en disolución, 104
- Griseofulvina, 40, 46, 48, 96, 283

H

- Hábito, de cristales, 35
- Hidrólisis enzimática, 274
- Hidróxido de aluminio, 288
- Hidróxido de magnesio, 288
- Hipótesis de partición por pH
- Hixon y Crowell, 25

I

- Ibuprofeno, 49
- Índice de acumulación, 197
- Infusión intravenosa, 153
 - farmacocinética de, 153
 - velocidad de, 153
- Intervalo de dosificación, 191
- Intervalo de administración, 191
- Iodomórficos, cristales, 35

L

- Latencia, tiempo de, 85, 168
- Levy y Hayes, método de, 56
- Ley de Fick, 23
- Límites de confianza, 337
- Loo y Riegelman, 210, 213
- L.S.D., prueba de, 333
- Lubricantes, efecto en disolución, 102

M

- Mamilar, modelo, 137

Medidas de dispersión, 323

- Mediana, 322
- Metabolismo, inducido por microorganismos, 274
- Metabolitos, 149

Método

- de dos pruebas unilaterales, 340
- flujo continuo,
 - del canastillo, 60
 - de la paleta, 61
 - de los residuales, 163
- de Loo y Riegelman, 210, 213
- de Wagner para dos compartimentos, 215
- de Wagner y Nelson,
 - para datos sanguíneos, 170.
 - para datos urinarios, 187
- de Wilcoxon, 342

Métodos de convolución y deconvolución, 218

- Métodos estadísticos, 322
- Mezclas eutécticas, 43
- Mezclas ordenadas, 50
- Micelas, 32
- Michaelis-Menten, 245
- Microorganismos intestinales, 274
 - efecto en biodisponibilidad, 274
- Modelo catenario, 137
- Modelo mamilar, 137
- Modelos compartimentales, 137
 - un compartimento abierto, 139
 - dos compartimentos abierto, 199
 - tres compartimentos, 225
- Monótropos, polimorfos, 37
- Multicompartimentos, 137

N

- Nernst, capa de difusión de, 26
- Nernst y Brunner, 23
- Nifedipino, 38, 49, 75
- Nivel estacionario, 154, 195
- Noyes y Whitney, 22

O

- Orina

- obtención de parámetros farmacocinéticos a partir de , 143, 157, 204
- determinación de biodisponibilidad a partir de datos en, 267

P

- Parámetros farmacocinéticos, 127
- Parámetros modelo independientes, 227
- Perfiles de disolución, 77
- pH
 - efecto en absorción, 22
 - efecto en disolución, 27
- Polimorfismo, 34
- Porosidad, 41, 107
- Postabsorción, fase de, 166
- Primer paso, efecto de, 286
- Precisión, de parámetros, farmacocinéticos, 267
- Productos bioequivalentes, 262
- Pruebas no paramétricas, 342
 - métodos de Wilcoxon, 342

Q

- Quiralidad, 290

R

- Reabsorción tubular 133
- Rectal, administración, 281
- Regímenes de dosificación, 189
- Regla trapezoidal, 174
 - lineal, 174
 - logarítmica, 176
- Relación de solubilidad, 37
- Residuales, método de los, 163
- Ritmos biológicos, 280
- Ritmo circadiano, 280

S

- Scatchard, ecuación de, 241
- Scheffé, 332
- Secreción tubular, 133
- Seudopolimorfos, 38
- Sistema ADME, 127

- Solubilidad, 32
- Solución de ejercicios, 347
- Soluciones sólidas, 44
- Soluciones vítreas, 46
- Solvatos, 38
- Solvómetro, 54
- Superdesintegrantes, 101

T

- Tablas estadísticas
 - para L.S.D., 333
 - de Dunnett, 334
 - de Newman-Kewels y de Tuckey, 335
 - de Duncan, 336
 - de Wilcoxon, 344
- Temperatura, 27, 52
 - efecto en disolución, 27
- Tensioactivos, 29
 - efecto en disolución, 29, 103
- Tensión interfacial, 30
- Teofilina, 97
- Tetraciclina, 111, 284
- Tiempo
 - de latencia, 85, 90, 168
 - máximo de absorción, 266
 - medio de absorción, 233
 - medio de disolución "in vivo", 234
 - medio de eliminación, 132
 - medio de residencia, 228
 - varianza del, 228
 - medio de tránsito, 230
- Tres compartimentos, 225
- Tolbutamida, 49, 69

V

- Vaciado gástrico, velocidad de, 271
 - influencia en la biodisponibilidad, 273
- Varianza, análisis de, 325
- Variabilidad individual, 314
- Velocidad de disolución aparente, 53
- Velocidad de disolución intrínseca, 25, 53
- Vida media
 - biológica, 132

de eliminación, 132
Viscosidad, efecto en la disolución, 28
Volumen de distribución aparente, 127
concepto, 127
efectb de la unión a proteínas en, 130
en modelos multicompartimentales,
221
evaluación, evaluación

W

Wagner, método para dos compartimen-
tos, 215
Wagner y Nelson, 170, 187
Wilcoxon, 342
Wood, método para disolución intrínse-
ca, 54
Woolf, ecuación de, 242