

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA BIODISPONIBILIDAD Y FARMACOCINETICA DE UN ENSAYO DE NITROFURANTOINA SUSPENSION

E. Muñoz, E. González y J. Pérez *

Laboratorios Técnicos de Medicamentos e * Instituto de Medicina Tropical
"Pedro Kouri"

Recibido: 26 de marzo de 1986

Recibido: 4 de febrero de 1987

Recibido: 30 de marzo de 1987

ABSTRACT. A bioavailability comparative study between the official suspension of nitrofurantoin, available in the market, and assay of a more stable suspension through a cross over test using six healthy volunteers after taking a standard breakfast was made. It was demonstrated that relative availability in urine is of 90,8 and 135,7 % respectively. Some pharmacokinetic factors in the testing of the new suspension were assessed. In order to quantify nitrofurantoin in urine an analytic method was adapted.

RESUMEN. Se realizó un estudio comparativo de biodisponibilidad entre la suspensión oficial de nitrofurantoína que se oferta en el mercado y un ensayo de una nueva suspensión más estable, quedando demostrado a través de un ensayo cruzado a seis voluntarios sanos después de ingerir un desayuno estándar que la disponibilidad biológica relativa en orina es de un 90,8 y de un 135,7 % respectivamente. También se determinaron algunos parámetros farmacocinéticos en el ensayo de la nueva suspensión y se adaptó además un método analítico para la cuantificación de la nitrofurantoína en orina.

INTRODUCCIÓN

La nitrofurantoína es un nitrofurano que se emplea para la prevención y el tratamiento de infecciones del tracto urinario.

Este fármaco es bacteriostático para casi todos los microorganismos susceptibles a concentraciones $32 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, siendo su actividad antibacteriana mayor en orina ácida ¹.

La nitrofurantoína se absorbe rápida y completamente desde el tracto gastrointestinal en presencia de la digesta. En general, después de la ingestión de dosis terapéuticas, se logran concentraciones antibacterianas en el plasma, pero algunos autores han planteado la no existencia siempre de una correlación entre las concentraciones plasmáticas y la respuesta terapéutica ², siendo más efectivo, medir las concentraciones del medicamento en la orina.

Los efectos desfavorables más comunes de la nitrofurantoína son las náuseas, los vómitos y las diarreas. Ellos disminuyen si se ingiere el medicamento con alimentos o si se reduce la dosis, por ello, es necesario garantizar durante su producción la bioequivalencia de los diferentes lotes del fármaco para que el galeno pueda ajustar la dosis prescrita en cada caso con absoluta certeza de que va a ser absorbida completamente.

Los productores de medicamentos en el mundo conceden gran importancia al proceso de control de los medicamentos que tiene por objeto asegurar que el enfermo ingiera la cantidad y calidad de la sustancia activa prescrita por el médico. Sin embargo, esto sólo es válido si se admite el postulado de que la totalidad del principio activo que contiene la forma farmacéutica ha sido puesto a disposición del organismo, lo cual sólo es posible corroborarlo a través de un análisis de biodisponibilidad.

La industria farmacéutica cubana, desde hace algunos años trabaja en la determinación de la biodisponibilidad de los medicamentos y como la nitrofurantoína es uno de los fármacos que presenta problemas serios para garantizar su disponibilidad biológica³⁻⁶ debido a la influencia que tienen los cambios de la estructura cristalina previo a su disolución⁷, se presenta este trabajo que compara la biodisponibilidad de la nitrofurantoína suspensión que se oferta en el mercado (a la cual se le detectó inestabilidades químico-físicas) con otra nueva formulación diseñada para que alcance una mayor estabilidad.

Los parámetros farmacocinéticos calculados a la nueva formulación se compararon con los hallados en la literatura.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se utilizó la materia prima de nitrofurantoína correspondiente al código de muestreo I-55800203/4455 y las suspensiones con fórmula oficial del 21/6/82 y el ensayo 35-B del 4/5/83.

Se emplearon 100 mg de la materia prima como sustancia de referencia y su equivalente (20 mL de suspensión) como muestra. Ambos productos fueron suministrados a seis voluntarios sanos conjuntamente con el ensayo 35-B en intervalos de una semana a través de un ensayo cruzado. De ellos, tres pertenecían al sexo masculino y tres al sexo femenino. A éstos les fue chequeada su capacidad de filtración glomerular y su reabsorción tubular, así como la resistencia globular frente al medicamento *in vitro*. Todos los voluntarios estuvieron comprendidos entre los 29 y 45 años de edad con un peso promedio de 60,0 kg.

Los voluntarios fueron tratados de acuerdo a un esquema de trabajo confeccionado al respecto en el cual se les prohibía tomar medicamentos y bebidas alcohólicas desde una semana anterior al experimento.

Las suspensiones y la materia prima le fueron suministradas a los voluntarios con un desayuno estándar compuesto aproximadamente por 100 g de pan, 18 g de mantequilla, un dulce y una infusión de té (preparado con 180 mL de agua, una cucharadita rasa de té y otras dos de azúcar blanco).

Las muestras de orina fueron medidas y colectadas en frascos ámbar a las 0; 0,5; 2; 4; 6; 8 y 12 h. Aquéllas que no pudieron analizarse inmediatamente se conservaron a -20 °C hasta su análisis (menos de una semana).

En todos los casos se respetó la Declaración de Helsinki referente a las normas éticas en la Investigación Biomédica⁸.

El contenido de nitrofurantoína en la orina fue determinado mediante la técnica espectrofotométrica propuesta por Concklin y Hollifield⁹ con una ligera variación que consiste en una reducción del solvente de extracción (nitrometano) desde 10 a 4 mL, reducción de la muestra de 1 a 0,5 mL y reducción de la cantidad de HCl 0,1 mol/L de 4 a 2 mL.

Se comprobó una perfecta reproducibilidad de los valores y una correlación alta para la curva del estándar internamente corregida ($r = 0.99$).

RESULTADOS

Se hicieron 10 curvas para la nitrofurantoína, cada una con 5 concentraciones (curvas internamente co-

regidas) aplicándole el método descrito⁹ con una ligera modificación, obteniéndose los resultados que se muestran en la Tabla I.

TABLA I

Resultados obtenidos de los análisis de las curvas estándar de nitrofurantoína en orina internamente corregidas aplicando el método descrito por Concklin modificado

n	Concentración (mg/L)	\bar{A}	$\pm S$	CV (%)
10	5	0,042	0,006	14
10	10	0,087	0,002	2,3
10	30	0,262	0,007	3,0
10	60	0,536	0,009	1,7
10	100	0,889	0,011	1,2

n Número de determinaciones

\bar{A} Absorbancia promedio

S Desviación estándar

CV Coeficiente de variación

Fue comprobada la conformidad de los resultados con la ley de Lambert-Beer (Fig. 1) y además, la buena reproducibilidad de los valores de la curva estándar aplicando el método de los mínimos cuadrados, obteniéndose:

Pendiente (m)	0,008 9
Intercepto	0,002 9 (aproximadamente cero)
Coefficiente de correlación	0,99
Cotangente	111,9

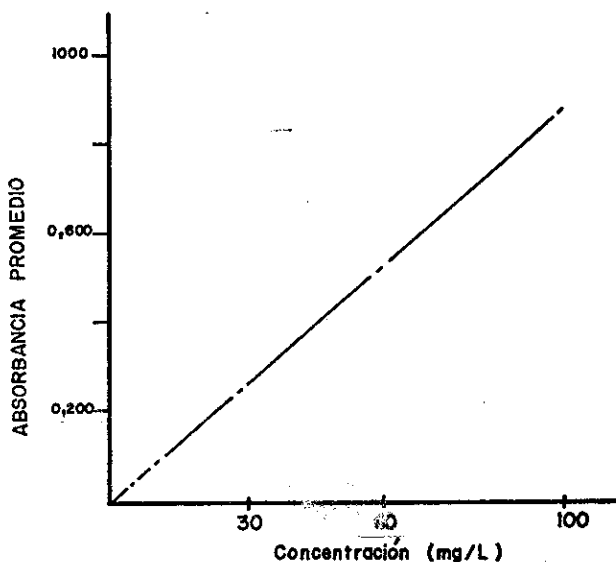


Fig. 1. Demostración de la conformidad con la ley de Lambert-Beer de las curvas de nitrofurantoína en orina internamente corregidas

El valor de la cotangente se empleó para cuantificar la nitrofurantoina presente en orina. De esta forma se calcularon las concentraciones promedio correspondientes a los seis voluntarios con el tiempo (h) para la materia prima, la suspensión oficial y la suspensión ensayo (Tabla II y Fig. 2). Como se puede observar en la figura, en los tres casos la concentración efectiva mínima (CEM) de nitrofurantoina fue alcanzada a las 0,5 h. También se puede apreciar que el tiempo que se mantuvo la concentración del medicamento por encima de la CEM para la materia prima, la suspensión oficial y la suspensión ensayo fue de 9,0; 6,3 y 6,7 respectivamente.

TABLA II

Concentraciones promedio de nitrofurantoina excretadas por los seis voluntarios a través del tiempo para la materia prima, suspensión oficial y suspensión ensayo

Tiempo (h)	0,5	2	4	6	8	12
	(mg/mL)					
Materia prima	45,8	104,7	52,3	115,4	43,9	7,1
Suspensión oficial	60,9	141,3	103,3	42,6	12,7	2,3
Suspensión ensayo	48,8	180,9	78,2	53,4	17,8	2,2

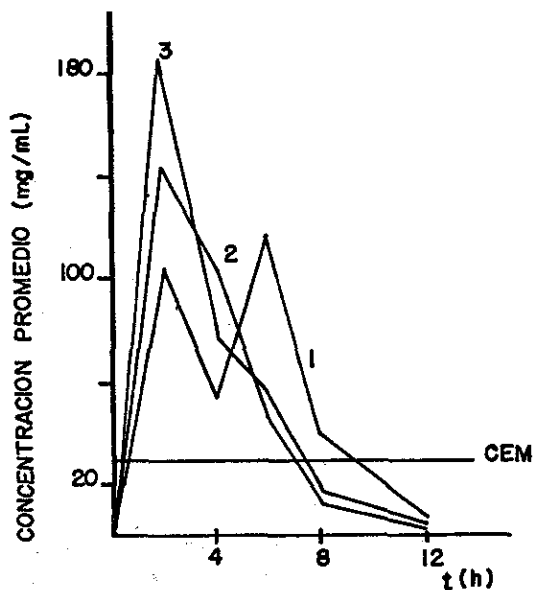


Fig. 2. Curvas de concentración promedio de nitrofurantoina en función del tiempo para la materia prima (1), la suspensión oficial (2) y la suspensión de ensayo (3) CEM Concentración efectiva mínima

Se calculó la biodisponibilidad fisiológica según la fórmula de Ristchel¹⁰, a las suspensiones de nitrofurantoina basadas en la cantidad total excretada sin metabolizar (Tabla III y Fig. 3).

TABLA III

Cantidad total de nitrofurantoina no metabolizada excretada en 12 h para cada uno de los voluntarios

Voluntario	Materia prima	Suspensión oficial (mg)	Suspensión ensayo
1	29,87	29,30	42,85
2	49,83	36,30	65,08
3	45,66	36,51	56,68
4	42,70	37,32	36,50
5	23,68	43,47	44,07
6	48,09	34,72	80,22
\bar{X}	39,97	36,29	54,23
S	$\pm 9,7$	$\pm 4,2$	$\pm 14,9$

\bar{X} Promedio

S Desviación estándar

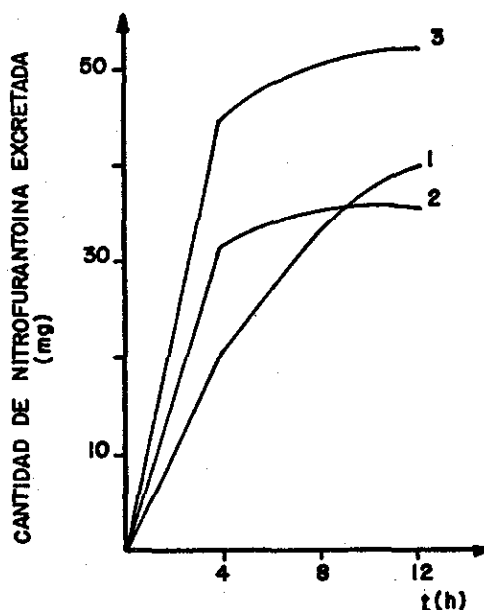


Fig. 3. Cantidad promedio de nitrofurantoina sin metabolizar en función del tiempo

materia prima (1), suspensión oficial (2), suspensión de ensayo (3)

Extensión de la disponibilidad fisiológica (EBD)

Este indicador fue calculado según la expresión siguiente:

$$EBD = \frac{A_m^\infty \cdot D_r}{A_r^\infty \cdot D_m} \cdot 100 (\%)$$

donde:

A_m^∞ Cantidad promedio excretada del medicamento no metabolizada (mg)

A_r^∞ Cantidad promedio excretada de la sustancia de referencia no metabolizada (mg)

D_r Dosis de la sustancia de referencia ingerida (mg)

D_m Dosis del medicamento ingerido (mg)

Para la suspensión oficial: EBD = 90,8 %

Para la suspensión ensayo: EBD = 135,7 %

Farmacocinética de la suspensión ensayo

Los parámetros farmacocinéticos fueron calculados para cada voluntario según Sarfaraz Niazi ¹¹ empleando cantidades de nitrofurantoína no metabolizada excretadas en orina (Tabla IV).

TABLA IV

Cantidad de nitrofurantoína excretada no metabolizada en orina a través del tiempo, así como la excreción total en la suspensión ensayo

Voluntarios	Tiempo (h)						Excreción total
	0,5	2	4 (mg/mL)	6	8	12	
1	1,89	14,71	17,17	6,97	1,51	0,80	42,85
2	3,63	27,38	27,97	5,29	0,38	0,13	64,78
3	2,80	22,80	22,17	7,96	0,66	0,09	56,49
4	1,78	10,79	23,36	1,65	0,73	0,00	38,31
5	2,10	15,95	19,80	8,22	0,00	0,00	44,07
6	1,46	19,89	35,83	18,60	4,00	0,14	79,92
\bar{X}	2,27	18,58	24,38	7,78	1,21	0,12	54,40
S	0,70	5,40	6,00	5,20	1,30	0,20	14,90

\bar{X} Promedio excretado

S Desviación estándar

La literatura expresa claramente que la nitrofurantoína cumple las características de un modelo monocompartimentado, lo cual ha sido corroborado en este trabajo (Fig. 3) por lo tanto, el semilogaritmo de la velocidad de excreción del fármaco no metabolizado en función del tiempo es lineal con pendiente igual a $-K/2,303$. Como la velocidad de excreción urinaria no es instantánea, se determinó la velocidad media, en el punto medio de la colección (Tabla V).

Graficando el logaritmo de la velocidad media a través del tiempo se puede apreciar la linealidad de la parte descendente de la curva (Fig. 4) que permite calcular la constante de eliminación.

TABLA V

Datos para los cálculos de la velocidad

Tiempo (h)	ΣX_u	Δt	ΔX_u	$\Delta X_u / \Delta t$	Punto medio del intervalo
0	0,00	0,0	0,00	0,00	0,00
0,5	2,27	0,5	2,27	4,54	0,25
2	20,85	1,5	18,58	12,38	1,25
4	45,23	2,0	24,38	13,30	3,00
6	53,01	2,0	7,78	3,89	5,00
8	54,22	2,0	1,21	0,60	7,00
12	54,40	4,0	0,18	0,04	10,00

ΣX_u Suma acumulativa de la nitrofurantoína excretada en los intervalos (mg)

Δt Intervalo de tiempo entre las determinaciones (h)

ΔX_u Cantidad de nitrofurantoína excretada en cada intervalo (mg)

$\Delta X_u / \Delta t$ Cociente de la cantidad excretada sobre el Δt empleado en excretarlo (mg/h)

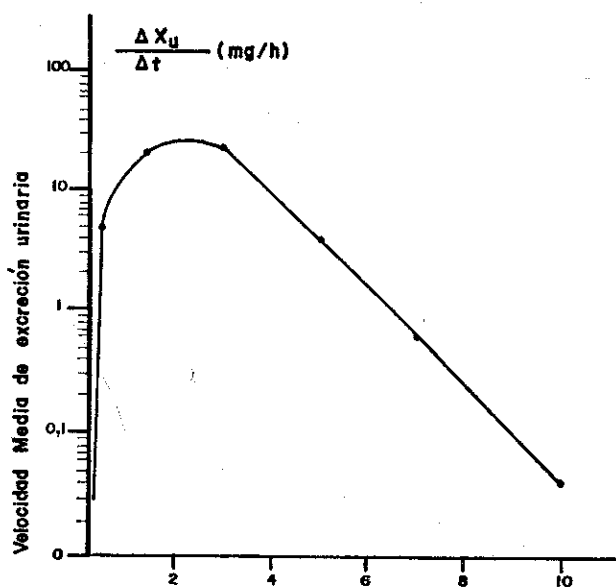


Fig. 4. Semilogaritmo de la velocidad media de excreción urinaria de nitrofurantoína no metabolizada en el estudio del ensayo de nitrofurantoína suspensión en función del tiempo. Promedio de seis voluntarios sanos

$$m = \frac{-K_e}{2,303} \quad t_{1/2} = \frac{0,693}{K_e}$$

Determinación de la constante de eliminación (K_e) y el tiempo de vida medio ($t_{1/2}$). Ambos parámetros fueron calculados con ayuda de las expresiones siguientes:

donde:

$$m = 0,425$$

Los valores encontrados para la suspensión de ensayo de nitrofurantoína fueron:

$$K_e = 0,98 \text{ h}^{-1}$$

$$t_{1/2} = 42,4 \text{ min}$$

DISCUSIÓN

La reducción de las sustancias empleadas en el trabajo para determinar la nitrofurantoina en orina, no produce casi errores lo que se aprecia a través del cálculo del coeficiente de variación, exceptuando la de 5 mg mL⁻¹. Por lo tanto, la adaptación del método descrito ahorra un 60 % del reactivo de extracción nitrometano, sin producir cambios de consideración.

A las suspensiones que son objeto de comparación se les determinó que la CEM se alcanza a las 0.5 h, tiempo suficientemente breve que permite al medicamento ejercer su efecto terapéutico con rapidez.

También se puede observar que el tiempo por encima de la concentración efectiva mínima es muy similar para la suspensión oficial (6,3 h) y para la de ensayo (6,7 h), siendo evidente que no existen diferencias apreciables, aunque el ensayo mejora ligeramente el tiempo de permanencia por encima de la CEM.

Las cantidades excretadas no metabolizadas son sustancialmente diferentes, para la suspensión oficial (36,3 %) y para la de ensayo (54,2 %), a pesar de esto, están aproximadamente dentro de los límites descritos en la literatura ¹², (30 y 50 %).

La extensión de la biodisponibilidad para la suspensión oficial fue del 90,8 % y para la de ensayo de 135,7 %, demostrándose que esta última pone a disposición del organismo mayor cantidad de nitrofurantoina por dosis. Por lo tanto, si se ajusta su concentración a la respuesta terapéutica adecuada, se logra aumentar el rendimiento por unidad, con su correspondiente ahorro económico.

Por último, se calcularon dos parámetros farmacocinéticos de la suspensión ensayo, el tiempo de vida medio y la constante de eliminación que permiten anexarlo a la técnica correspondiente.

CONCLUSIONES

Es evidente que el método adaptado responde sin dificultades a las concentraciones de nitrofurantoina obtenidas en orina. Pero lo más sobresaliente es el hecho de haberse determinado la biodisponibilidad a la suspensión ensayo en voluntarios sanos, corroborándose si un cambio en la forma farmacéutica es compatible con una mejora en su disponibilidad biológica, sin esperar a que éxitos o fallas en el resul-

tado clínico decidan su efectividad, asegurando no sólo la calidad de antemano, sino también, el ser más éticos al no tener que emplear pacientes para verificar su calidad.

RECONOCIMIENTOS

Agradecemos la cooperación prestada por los compañeros Esther González, Juan Carlos García, Esther Zardiñas, Odalys Miralles y Ortellio Hernández que sirvieron de voluntarios para poder realizar esta experiencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goodman Gilman A., Louis S. G., Alfred G. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, 1101, Editorial Científico Técnica, Edición 6, Cuba, 1980.
2. Pérez J. Br. J. Clin. Pharmac. 9, 471, 1980.
3. Albert K. S. and Sedman A. J. J. Clin. Pharmacolog. 14, 264, 1974.
4. Mattok G. L. Can. J. Pharmacol. Sci. 7, 84, 1972.
5. Meyer M. C. J. Pharmacol. Sci. 63, 1963, 1974.
6. Mac. Gilveray I. J. Rev. Can. Biol. 32 Suppl. 99, 1973.
7. Clarke E. G. Isolation and Identification of Drugs, Tomo I, 440, Ed. The Pharmaceutical Society of Great Britain, 1981.
8. Crónica de la OMS, 30, 393, 1976.
9. Concklin J. D. and Hollifield R. D. Clin. Chem. 11, 925, 1965.
10. Ristchel W. A. Drug Intelligence and Clinical Pharmacy 6, Jul., 246, 1972.
11. Sarfaraz Niazi Textbook of Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics, 323, Ed. Appleton Century Crofts, USA, 1979.
12. Concklin J. D. and Hollifield R. D. Clin Pharmacol. Therap. 10, 534, 1969.

PUBLICACIONES

POSIBLES BASES FISIOPATOLOGICAS COMUNES AL CANCER Y LA ATROSCLEROSIS

J López Ruiz
J Illnait Ferrer
L Sorell Gómez

Consta de un capítulo introductorio donde se realizan algunas consideraciones generales respecto a las defensas del organismo frente a las enfermedades infecciosas, ateroscleróticas y neoplásicas. Un segundo y tercer capítulo donde se analizan las relaciones del metabolismo lipoproteico y el sistema inmune en la aterosclerosis y el cáncer respectivamente. Un cuarto capítulo trata de las interrelaciones entre estas dos enfermedades sobre estas bases, y un quinto donde se señalan algunas consideraciones finales relacionadas con las implicaciones y perspectivas de investigación derivadas de este nuevo enfoque.



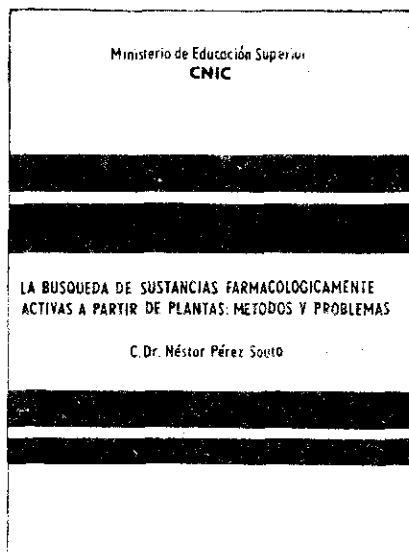
Editorial CENIC

PUBLICACIONES

El análisis de trazas orgánicas requiere la realización de pasos previos con la matriz bajo análisis con el objetivo de enriquecer estos componentes para su análisis cromatográfico. En la obra se discuten los procedimientos que lo permiten: extracción con solventes, técnicas de destilación, extracción gaseosa (headspace), extracción/destilación simultáneas (Likens-Nickerson) y diferentes métodos de concentración: desorción líquida y técnica de adsorbentes sólidos, congelamiento y fusión por zonas.

La discusión incluye el análisis de las ventajas y desventajas de cada método, técnica experimental, equipos y estudios de recobrado en el rango de trazas.

Consta de 112 páginas, 256 referencias bibliográficas, 14 figuras y 6 tablas.

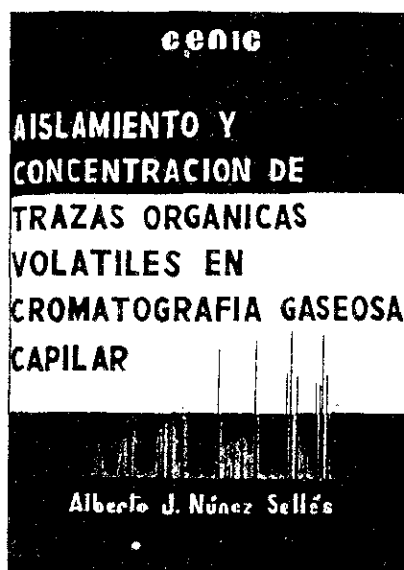


En este folleto se presenta un conjunto de términos autóctonos del ámbito no-laboral, socio-político y de los relacionados con diversos aspectos de la vida laboral actual que han sido obtenidos a partir de la consulta y la comparación de textos, así como de criterios de diversos especialistas de reconocido prestigio y nivel científico-técnico.

En la obra se suman aspectos tales como: criterios empleados en la selección de plantas para estudios ulteriores, partes de la planta a analizar, formas más empleadas en la preparación de extractos para estudios farmacológicos, la utilidad de los fraccionamientos químicos, los métodos del análisis químico-estructural. Se trata además, la importancia y los problemas del tamizaje farmacológico de extractos vegetales, sus diferentes enfoques y requisitos.

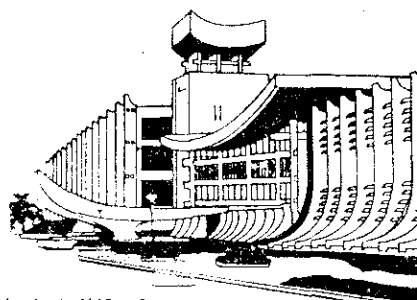
Consta de 37 páginas, 33 referencias bibliográficas y 6 tablas.

Español – Inglés



Glosario de términos político-sociales autóctonos de actualidad

Departamento de Idiomas
CENIC



Jesús A. Núñez Romay



Editorial CENIC



Avenida 25 y calle 158, Cubanacán, Playa
Apartado Postal 5880 y 6990
Teléf. 1-8066. Ciudad de La Habana, Cuba
Telex: 51-1582 CNIC CU