

00563

2

2ei



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

FARMACOCINETICA DEL PIROXICAM

T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO DE
MAESTRIA EN FARMACIA
(BIOFARMACIA)
QUE PRESENTA
Q.F.B. CARLOS RAMOS MUNDO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E .

Resúmen	1
Abstract	3
Introducción	5
Generalidades	7
Parte Experimental	39
Resultados	56
Análisis de resultados	103
Conclusiones	153
Apéndices	155
Bibliografía	182

RESUMEN

El Piroxicam es un fármaco relativamente nuevo que apareció en el mercado nacional en 1978 y desde entonces, la inclusión de este medicamento a los recursos médicos se ha incrementado por la gran efectividad mostrada en casos de artritis reumatoide, osteoartritis y gota. Sin embargo, se encuentra poca información acerca de su farmacocinética, ya que no ha sido reportado el modelo al que se ajusta ni tampoco si existen diferencias entre sexos. En base a esto se efectuó un estudio de farmacocinética en 8 voluntarios clínicamente sanos, 4 del sexo masculino y 4 del sexo femenino a los cuales se les administraron 20 mg de Piroxicam (Feldene, producto innovador), por vía oral y se colectaron muestras sanguíneas y salivales durante siete días. Las muestras fueron analizadas por un método de cromatografía de líquidos de alta resolución, cuya linealidad y repetibilidad se validaron en un rango de concentraciones de 0.1 a 10 $\mu\text{g/ml}$ en plasma y de 0.06 a 10 $\mu\text{g/ml}$ en saliva.

Se encontró que el Piroxicam se ajusta a un modelo abierto de dos compartimentos con administración de primer orden en ambos sexos. El sexo resulto ser un factor determinante marcando amplias diferencias en la disposición del Piroxicam.

Los parámetros farmacocinéticos que presentaron amplias diferencias entre sexos fueron la concentración plasmática máxi-

ma, alfa, beta, volumen de distribución, tiempo de vida media de distribución y tiempo de vida media de eliminación, lo que ocasiona amplias diferencias en la disposición del Piroxicam - entre sexos. A pesar de lo anterior, se encontró que la representación del modelo farmacocinético es la misma en ambos - sexos.

Se evaluaron algunas técnicas matemáticas aplicadas a la - farmacocinética para la obtención de ciertos parámetros como - son k_{20} , volumen de distribución y caracterización de la velocidad de absorción del Piroxicam.

Se encontró que la cinética de absorción del Piroxicam es - de primer orden, y que se absorbe rápida y completamente.

A B S T R A C T

piroxicam is a relatively new drug, and it appeared in the national market in 1978, and its inclusion to therapeutic recourse has been increased because of the great effectiveness in rheumatoid arthritis, osteoarthritis and gout. However, there are not many reports about its pharmacokinetics, since the pharmacokinetic model and differences between sex have not been informed. Taking this as a basis, a pharmacokinetic study was carried out with 8 healthy volunteers, 4 female and 4 male, who received 20 mg of Piroxicam (Feldene, Innovator product), by oral administration. Blood and salivary samples were collected during seven days. Samples were analysed using a high performance liquid chromatography method which was linear and accurate from 0.1 to 10 $\mu\text{g/ml}$ in plasma and from 0.06 to 10 $\mu\text{g/ml}$ in saliva.

Data were fitted to a two compartment open model with first order administration in both sex.

An important factor was the sex, which marked wide differences in the disposition of the Piroxicam.

The pharmacokinetic parameters that show wide differences were peak plasma concentration, α , β , distribution half life and elimination half life. Moreover the representation of the pharmacokinetic model is the same in both sex.

Several mathematical techniques applied to pharmacokinetics were evaluated for the obtaining a certain pharmacokinetic parameters like k_{20} , volume of distribution and characterization of absorption rate of Piroxicam.

It was found out that absorption kinetics of Piroxicam is - of first order and its absorption is complete and fast.

I N T R O D U C C I O N

El Piroxicam es un fármaco relativamente nuevo que fué sintetizado en los Estados Unidos de América, y desde 1978 se encuentra en el mercado nacional. Este fármaco ha demostrado ser más potente que cualquier otro antiinflamatorio no esteroideal utilizado en la clínica y Gracias a esta efectividad, se ha incluido entre los antiinflamatorios no esteroideos de primera elección, ya que presenta muy pocos efectos secundarios.

La utilización de este fármaco en la clínica se ha incrementado gradualmente a pesar que no está incluido en el Cuadro Básico de Medicamentos, es un fuerte candidato para ser incorporado debido a su gran efectividad terapéutica.

Es obvio que la investigación básica sobre fármacos nuevos debe acrecentarse antes y durante la aparición del fármaco en el mercado, y ya que en la literatura no se encuentra información concerniente a la farmacocinética del Piroxicam en población mexicana, ni tampoco información referente al modelo farmacocinético al que se ajusta la disposición del Piroxicam, este trabajo plantea los siguientes objetivos:

1. Determinar la farmacocinética del Piroxicam en una muestra de la población mexicana.
2. Encontrar las posibles diferencias entre sexos en la disposición del Piroxicam.

GENERALIDADES

INTRODUCCION

La inflamación es una reacción defensiva de los tejidos conectivos y articulaciones, que se desencadena a consecuencia de una lesión celular. Una de las manifestaciones más graves de los procesos inflamatorios es, sin duda, la artritis reumatoide, la cual ha sido combatida con fármacos antiinflamatorios de tres grupos diferentes:

- a) No esteroidales.
- b) Derivados del oro, la cloroquina y la fenilbutazona.
- c) Inmunosupresores y corticosteroides.

Con los fármacos del segundo grupo, se expone al paciente a riesgos, que aún cuando no se presentan comunmente, son reales y en algunos casos letales. Al iniciar la terapia con fármacos del tercer grupo, generalmente presentan efectos secundarios graves. La estrategia más utilizada en la terapia de pacientes reumáticos, es iniciar el tratamiento con fármacos del primer grupo, utilizándolos hasta sus límites de toxicidad antes de utilizar fármacos del segundo o tercer grupo.

El número de fármacos para el tratamiento de este tipo de afecciones se encuentra reducido en casos patológicos de severidad media y aguda, ya que la elección del tratamiento en estos casos, normalmente recae sobre el segundo grupo de fármacos (1,2). Debido a esto, en los últimos años se ha incre--

mentado la investigación para el desarrollo de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (3). De este tipo de investigaciones, surgió la síntesis de un fármaco antiinflamatorio no esterooidal de la familia de las benzotiazinas, denominado genéricamente 'Piroxicam', del cual a continuación se describen sus propiedades generales.

2.1. HISTORIA

Uno de los grandes problemas para la introducción de un nuevo fármaco al mercado es su costo, estimado entre 7 y 10 millones de dólares, lo cual implica que sólo unas pocas organizaciones podrían absorber los gastos de investigación. Una razón de los altos costos ha sido el empirismo en el diseño de fármacos. Este problema ha empezado a superarse con el desarrollo de técnicas físicoquímicas farmacológicas para el desarrollo de modelos de correlación de estructura actividad, debidas a Hansch (1969), Fujita (1967), Free-Wilson (1964), Kubinyi y Kehran (1976), y otros más. Con estos modelos, es posible seleccionar aquellos compuestos que ofrezcan mejores probabilidades teóricas de poseer alguna actividad terapéutica o farmacológica específica.

Aplicando estos métodos de relación estructura actividad, el Piroxicam era uno de los compuestos que teóricamente presenten

taba altas posibilidades de mostrar un efecto antiinflamatorio con pocas reacciones tóxicas (4).

Aún cuando en 1972, apareció el informe de la síntesis de estos compuestos, no fué sino hasta 1976 cuando se inicia la investigación de piroxicam en animales.

2.2. DESCRIPCION

El Piroxicam es un compuesto orgánico de la familia de las benzotiazinas, y su estructura es la siguiente:

PM = 331.5

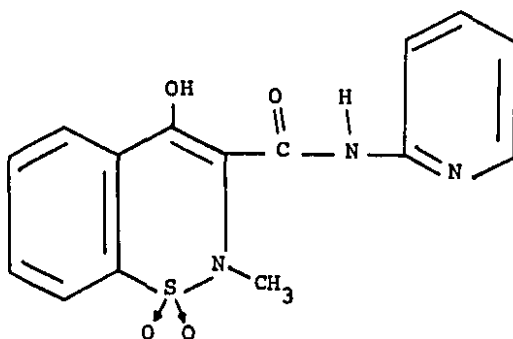
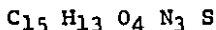


Figura 2.1.: Estructura química del Piroxicam.

Nombre químico:

1,1-Óxido de 4-hidroxi-2-metil-2H-1,2-benzotiazin-3-(N-(2-piridil))-carboxamida.

Fórmula condensada:



El Piroxicam es un compuesto ácido en virtud de la enolización del sustituyente 4-hidroxi. Farmacológicamente, este compuesto pertenece al grupo de los antiinflamatorios no esteroideos, aunque su estructura química es muy diferente a los compuestos pertenecientes a este grupo.

2.3. PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS

Descripción: El Piroxicam es un polvo cristalino, blanco, inodoro, muy poco higroscópico, estable al aire. Punto de fusión: 198 - 200 °C recristalizado de metanol.

Solubilidad: Es muy poco soluble en agua (aproximadamente 1 mg en 2000 ml), en ácidos diluidos y en la mayoría de los disolventes orgánicos. Es altamente soluble en éter, alcoholes y en soluciones alcalinas.

pKa : 6.3 en dioxano:agua (2:1), (7).

pKa : 1.3 y 5.1 en hexano:agua (1:1), (8).

2.4. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

INTRODUCCION

Las reacciones inflamatorias pueden clasificarse en dos grupos: reacción de inflamación aguda, y reacción de inflamación crónica.

- a) La inflamación aguda incluye, invariablemente, los signos considerados clásicos: calor, rubor, dolor, tumor (hinchazón) y pérdida de la función. Los cuatro primeros términos se deben a Celsus en el siglo I a.C., y el último a Galeno en el siglo II d.C.

Quando el tejido es lesionado, se produce una compleja respuesta, la cual se inicia con una vasoconstricción pasajera, seguida de vasodilatación local con aumento del riego sanguíneo, originando el enrojecimiento (rubor), y el aumento de temperatura (calor). Los mediadores de la dilatación incluyen histamina, cininas y prostaglandinas. Durante esta etapa, la inflamación puede detenerse con antihistamínicos, pero cuando la lesión es intensa, existen otros mediadores que mantienen la vasodilatación, ya que al progresar la respuesta antiinflamatoria, el endotelio vascular se inflama, aumentando su permeabilidad, provocando un aumento en la viscosidad de la sangre por pérdida de lí-

quido plasmático hacia el tejido lastimado; además, las plaquetas y los leucocitos tienden a fijarse en la pared endotelial alterada y los eritrocitos se acumulan formando pilas (roleaux), que ayudan al incremento de la viscosidad. Por otra parte, el aumento de la permeabilidad del endotelio, origina un incremento sustancial en el desplazamiento de las proteínas plasmáticas hacia los tejidos, originando la formación de un exudado inflamatorio; este sufre un aumento considerable de presión osmótica tanto por el aumento de proteínas plasmáticas como por la desintegración de macromoléculas de constituyentes celulares provenientes del tejido lesionado; este exudado es la causa del signo tumor (hinchazón). Los restos de células lesionadas son atrapados como 'material extraño' (sobre todo, después de la opsonización), y las prostaglandinas ayudan a mantener la exudación celular. Este exudado puede formar pus, el cual es capaz de llegar a formar un absceso y si la inflamación (supurada), incluye superficies epiteliales, se puede provocar la formación de úlceras. El dolor causado por la inflamación depende de la estimulación de las terminaciones nerviosas por sustancias como la histamina, serotonina, cininas, pH

ácido y potasio procedentes de las células lesionadas; asimismo, la hinchazón contribuye al dolor, y las prostaglandinas presentes disminuyen el umbral de las terminaciones sensitivas (hiperalgesia). El dolor se incrementa con el movimiento de la región inflamada, siendo esto la causa principal de la pérdida de la función.

- b) La inflamación crónica ocurre cuando no se controla o elimina la respuesta inflamatoria inicial. Esta situación es común en trastornos como silicosis, tuberculosis, enfermedades de la colágena, y en particular en los trastornos autoinmunes. En general, la invasión del tejido conectivo origina la formación del tejido fibroso (fibrosis). Además, existe hiperplasia generalizada o localizada del sistema retículo endotelial y del tejido linfóide, dependiendo de la naturaleza del proceso inflamatorio.

Los fármacos utilizados en el tratamiento de la inflamación pueden agruparse en tres grupos diferentes (1,2,5):

1. Fármacos no esteroidales: Generalmente son antiinflamatorios débiles, sin embargo, relativamente seguros. Normalmente no presentan reacciones tóxicas, y con excepción

de la irritación gastrointestinal, ninguna de las manifestaciones restantes es grave.

2. Fármacos derivados de la cloroquina, compuestos derivados del oro (tioles), y fenilbutazona: Son antiinflamatorios de potencia media, y en pocos casos se presentan reacciones adversas severas. La cloroquina puede presentar ceguera temporal, los tioles de oro pueden producir síndrome nefrótico y anemia aplásica letal. La fenilbutazona es efectiva en el tratamiento de la artritis reumatoide, y en algunas ocasiones se presenta anemia aplásica y eritema multiforme. Las sales de oro causan 164 muertes por millón de tratamientos, la fenilbutazona causa 10.7 muertes por un millón de tratamientos, comparados con 4.4 muertes debidas a la indometacina (6). Aún cuando este grupo de fármacos produce reacciones indeseables con una frecuencia muy baja, desafortunadamente son letales. Terapéuticamente, este grupo de fármacos, presenta muy pocas ventajas en el uso prolongado sobre los del grupo anterior. Los efectos indeseables producidos por estos fármacos pueden detectarse a tiempo, pero esto requiere de un alto grado de cooperación paciente-médico, lo cual presenta muchos problemas, principalmente, en la terapia de pacientes ambulatorios.

3. Fármacos inmunosupresores y corticosteroides: Estos son los fármacos más potentes en reumatología, y además los más peligrosos. Una terapia de esteroides provoca efectos indeseables graves a altas dosis, y la terapia con inmunosupresores se complica por el mantenimiento de una sepsis prolongada y por la inducción de otros padecimientos por la inmunosupresión. Estos fármacos deben ser utilizados como último recurso, sólo en casos de reumatismo severo. La terapia con esteroides ocasiona serias complicaciones a dosis bajas, y en pocos casos, desaparecen al suspender el tratamiento. Los pacientes sometidos a este tipo de terapia presentan una mortalidad creciente (al igual que con fármacos inmunosupresores), debido principalmente a infecciones que se presentan durante el curso de la terapia.

Una de las manifestaciones más graves de los procesos inflamatorios es sin duda, la artritis reumatoide; aproximadamente el 30% de los pacientes afectados, no responde a la terapia con fármacos no esteroidales (1), y desafortunadamente se convierten en candidatos para terapias con fármacos más tóxicos. Las formas de severidad media de inflamación, como reumatismo no articular, osteoartritis y gota, normalmente respon-

den favorablemente a la terapia con fármacos no esteroideos, los cuales son más seguros, y por ningún motivo debería utilizarse otro tipo de antiinflamatorios (1,5).

Dado que el Piroxicam pertenece al grupo de fármacos antiinflamatorios no esteroideos, se hará una breve descripción de este grupo de compuestos. Los más utilizados son los siguientes:

- a) Salicilatos.
- b) Derivados del ácido antranílico.
- c) Derivados del ácido fenilacético.
- d) Pirazolonas.
- e) Derivados del Indol e Indazol.
- f) Quinolinas.

En la figura 2.2., se presenta un fármaco perteneciente a cada uno de los grupos mencionados. Como puede observarse en esta figura, lo que proporciona la característica ácida a estos compuestos es el grupo carboxílico, sin embargo, el Piroxicam presenta una estructura química diametralmente diferente. A pesar de ello, el Piroxicam ha demostrado ser un fármaco antiinflamatorio no esteroideo muy potente con propiedades farmacológicas únicas.

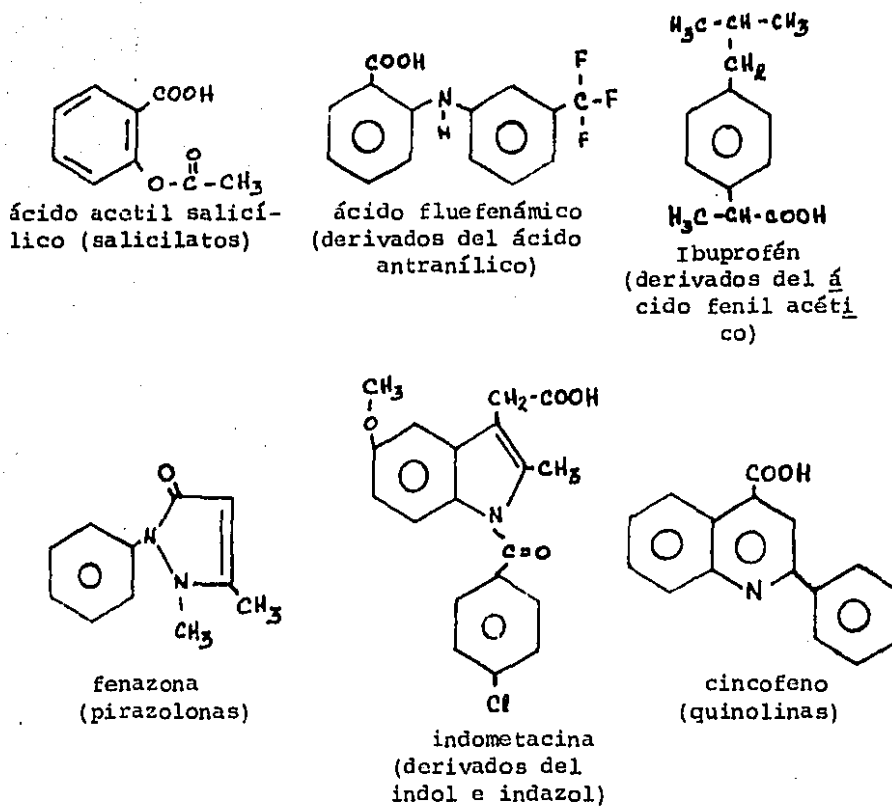


Figura 2.2.: Estructura química de algunos anti-inflamatorios no-esteroidales (entre paréntesis se indica el - grupo farmacológico al que pertenecen).

2.4.1. ESTUDIOS FARMACOLOGICOS : FASE PRECLINICA

Se determinó la potencia farmacológica del Piroxicam en animales de laboratorio, comparándolo con otros antiinflamatorios no esteroidales, demostrando ser 200 veces más potente que la aspirina y 10 veces más potente que cualquier otro antiinflamatorio no esteroidal probado (3). Lo anterior se esquematiza en la figura 2.3., en la cual se puede observar la gran diferencia de potencia del Piroxicam en relación a los demás fármacos antiinflamatorios del mismo grupo.

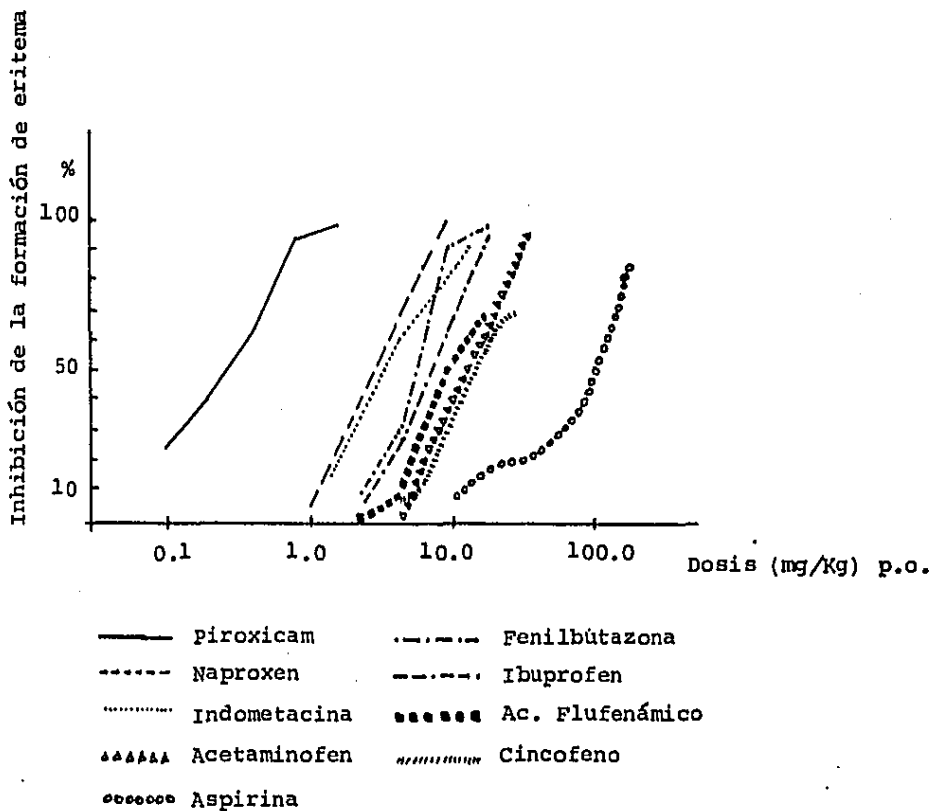
En perros con sinuvitis inducida con urato (modelo animal para la gota), se observó que el Piroxicam disminuye la presión del fluido sinovial y la migración de los leucocitos polimorfonucleares.

En pruebas destinadas a evaluar la actividad antiartrítica y antiproliferativa, el Piroxicam demostró ser aproximadamente 15 veces más potente que la fenilbutazona en artritis (en ratas), tan potente como la fenilbutazona en la fibrosis provocada por la implantación de algodón en ratas.

En estudios sobre analgésicos, se encontró que el Piroxicam mostró una marcada actividad analgésica, siendo 11 veces más potente que el Naproxen y 64 veces más que la Aspirina.

Se observó que el Piroxicam no posee actividad cardiovascular notable en animales de laboratorio. Aún las dosis altas

Figura 2.3. : Comparación de la potencia farmacológica del Piroxicam (medida como la inhibición de la formación de eritema), con diferentes anti-inflamatorios no-esteroidales.



(15 mg/Kg), no afectan la presión arterial, el ritmo cardiaco, o modifican la respuesta a catecolaminas exógenas o endógenas.

En la tabla II.1., se resumen los estudios de seguridad efectuados en animales, en la cual se puede observar claramente que el Piroxicam presenta una gran seguridad.

En estudios de toxicidad crónica, se encontró que el tracto gastrointestinal del perro es el más sensible al Piroxicam, mientras que en ratones y ratas se presentan lesiones moderadas, y no se encuentran lesiones en monos. Al efectuar una revisión de los estudios farmacológicos (7), se reportó que en estudios crónicos en roedores, al administrar la mayoría de los fármacos anti-inflamatorios no-esteroidales se presentaba necrosis papilar renal y debido a que estos fármacos inhiben la biosíntesis de prostaglandinas, se realizan estudios para correlacionar esta propiedad con la lesión. Al administrar Piroxicam a monos no se encontró ulceración del tracto gastrointestinal ni necrosis papilar renal, por lo cual se puede asumir que estas dos lesiones podrían ser correlacionadas. Sin embargo, estas lesiones podrían ser únicamente fenómenos que se presentan en animales de laboratorio, ya que en humanos no se ha encontrado evidencia convincente para correlacionar la administración de este grupo de fármacos con estas lesiones.

La inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas es una-

Tabla II.1.: Evaluación preclínica de seguridad del Piroxicam.

TIPO DE ESTUDIO	ESPECIE	DOSIS (mg/kg)	OBSERVACIONES
<u>LD₅₀</u> :			
Oral	Ratón	360	En la necropsia, todas las especies mostraron adhesión y erosión en estómago e intestino. Todos los demás - signos de toxicidad se consideraron como secuelas de daño gastrointestinal.
I.P.		360	
Oral	Rata	270	
I.P.		220	
Oral	Perro	700	
<u>Estudios crónicos:</u>			
3 meses	Rata	2.5	A las dosis más altas se observaron lesiones gastrointestinales mucho más severas en hembras que en machos.
		5.0	
		10.0	
12 meses	Perro	1.0	Necrosis papilar renal.
12 meses	Primate	2.5	No se encontraron signos de toxicidad atribuibles al fármaco.
		5.0	
18 meses	Ratón	2.0	Necrosis papilar renal y lesiones gastrointestinales.
		4.0	
		8.0	
<u>Estudios de reproducción :</u>			
	Rata	2.0	Parto bloqueado a altas dosis. Parto prolongado a otras dosis. Ningún efecto sobre el producto. No teratogenicidad.
		5.0	
		10.0	
	Conejo	2.0	No se encontró toxicidad en las madres. No teratogenicidad. Ningún efecto sobre el producto.
		5.0	
		10.0	

propiedad común de los fármacos antiinflamatorios no esteroideales, que probablemente pueda correlacionarse con el retardo en el tiempo de parto en ratas - esta propiedad también fué encontrada en el Piroxicam -, sin embargo, en estudios de reproducción animal, se encontró que el Piroxicam no presenta efectos adversos sobre la reproducción.

Se ha fundamentado que la actividad del Piroxicam se debe, principalmente a la inhibición en la biosíntesis de prostaglandinas, lo cual le confiere propiedades antipiréticas, antieritematosas, antiedémicas, antigotosas, antitrombicas, analgésica y antiartríticas. En la figura 2.4., se esquematizan las pruebas llevadas a cabo con Piroxicam en animales sobre los 5 síntomas clásicos.

En la tabla II.2., se presenta la comparación de algunas - de las propiedades farmacológicas y farmacocinéticas de los - fármacos del grupo no esteroideal más utilizados con respecto - al Piroxicam, en la cual se puede observar que la administración conjunta del ácido acetilsalicílico con fármacos de este grupo, presenta interacción, la cual se manifiesta por la disminución de la concentración plasmática del fármaco a excepción del Piroxicam. Debido a que la Indometacina, el Fenoprofen, el Naproxén, el Ibuprofen, y la Tolmetina, al igual - que el ácido acetilsalicílico son ácidos aromáticos, se ha propuesto que este podría ser un grupo químico de interacción con

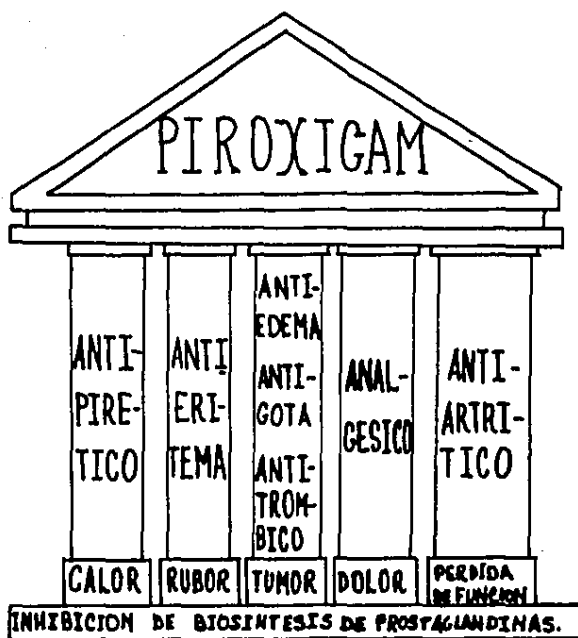


Figura 2.4.: Pruebas clínicas realizadas al Piroxicam sobre los cinco síntomas clásicos, actuando a base de la inhibición de la biosíntesis de prostaglan--
dinas.

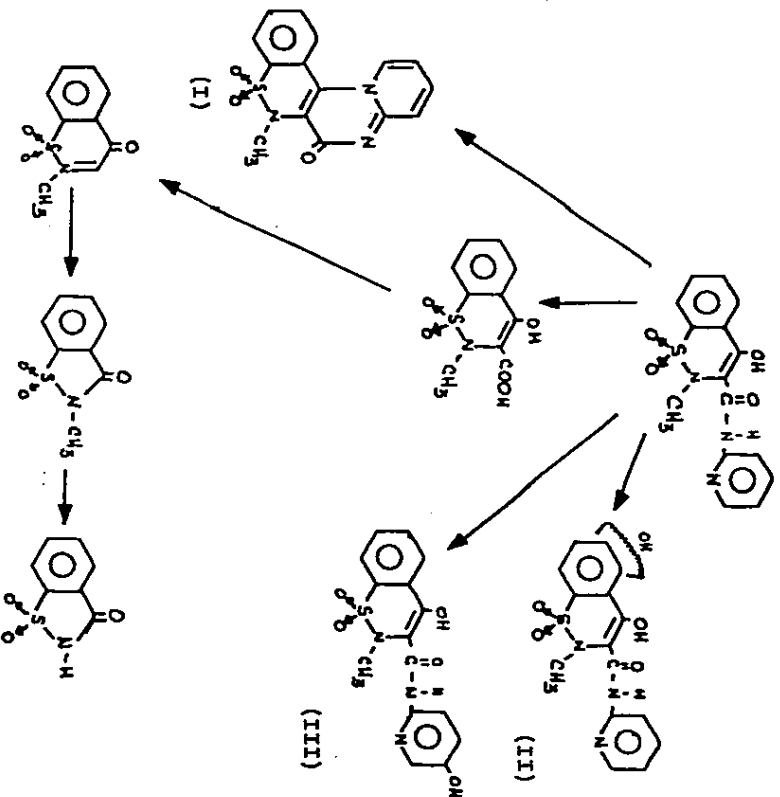
Tabla II.2.: Algunas de las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas de diferentes antiinflamatorios no esteroidales.

	PIROXICAM	INDOME TACINA	TOLMETIN	NAPROXEN	IBUPRO FEN	FENIL BUTAZONA
TIPO QUI MICO	Enólico	Carboxí lico	Carboxí- lico	Carboxí lico	Carboxí lico	Enólico
POTENCIA ANTI-EDEMA (Ratas)	30	80	30	34	16	8
VIDA MEDIA BIOLOGICA (hr)						
Rata	9-16	4	-	5	1	6
Perro	40	0.3	-	35	2.5	6
Mono	4.6	0.3	-	1.9	-	7
Humano	30-55	2	1	13.9	3	72
INTERACCION CON SALICI- LITOS (HUMA NO)	NO	SI	SI	SI	SI	SI

petitiva.

Los estudios metabólicos realizados en animales y humanos han demostrado que el Piroxicam presenta un alto índice metabólico. En la figura 2.5., se esquematizan las vías metabólicas del Piroxicam. La formación del metabolito ciclo deshidratado (I), es la vía metabólica principal en perro, mientras que en ratas sólo aparece el metabolito hidroxilado en el anillo benzotiazínico (II), y la vía metabólica principal en humanos es la hidroxilación del anillo piridínico (III). En animales de laboratorio se ha observado la desaminación, la descarboxilación y la contracción del anillo en diferentes proporciones para cada especie. Estos procesos no son de importancia en el humano.

Figura 2.5.: Biotransformación del Piroxicam.



I : Metabolito ciclo deshidratado.

II : Metabolito hidroxilado en el anillo benzotiazínico

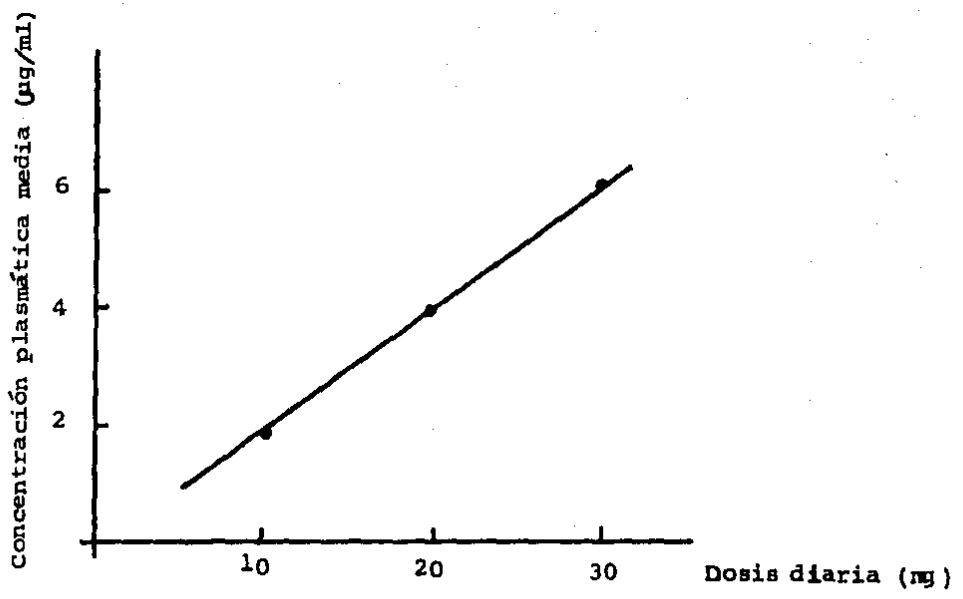
III : Metabolito hidroxilado en el anillo piridílico

2.4.2. ESTUDIO : FASE CLINICA I

Durante esta fase, se evaluaron algunas de las propiedades farmacocinéticas del piroxicam, así como su eficacia y su seguridad, encontrándose lo siguiente:

Para determinar las propiedades farmacocinéticas del Piroxicam, se realizó un estudio en pacientes, los cuales presentaban artritis reumatoide como afección principal (8); el diagnóstico se corroboró tomando como referencia los criterios establecidos por la Asociación Americana de Reumatología; se comprobó además que presentaran los signos clásicos de la enfermedad. De estos estudios, las concentraciones plasmáticas promedio obtenidas al administrar dosis orales diarias de 10, 20 y 30 mg fueron de 2.2, 4.7 y 11.0 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente. 24 horas después de la catorceava dosis (20 mg/día), se encontraron concentraciones promedio de 3 $\mu\text{g/ml}$. Con el fin de determinar si el fármaco presentaba farmacocinética no lineal, se correlacionaron las concentraciones plasmáticas medias con la dosis administrada, obteniendo los resultados mostrados en la figura 2.6., en base a lo cual se concluyó que el piroxicam se ajusta a una cinética lineal, con un nivel de significancia de 0.1%. La vida media encontrada por estos autores fué entre 35 y 56 horas.

Figura 2.6. : Comportamiento de cinética lineal del Piroxicam.



Otros estudios (9,10), han demostrado que el Piroxicam se une extensamente a proteínas plasmáticas (>90%), sin embargo, no es desplazado de su unión por la presencia de otros antiinflamatorios.

Aún cuando la principal vía de eliminación es por la orina el metabolismo es la principal vía de detoxificación, ya que se ha demostrado que todos los metabolitos son farmacológicamente inactivos. Solamente del 5 al 15% del fármaco se elimina por orina (11).

En pacientes con artritis reumatoide, la concentración plasmática máxima alcanzada después de la administración oral de 30 mg (Cmax), es de 4 µg/ml y el tiempo necesario para llegar a esta concentración (tmax), es de dos horas.

El Piroxicam se absorbe principalmente en la parte alta del tracto gastrointestinal; es bien tolerado y bien absorbido.

EFICACIA

Se diseñaron estudios en los cuales se evaluó la tolerancia al Piroxicam incluyendo enfermedades como artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, desórdenes musculoesqueléticos agudos como bursitis aguda, tendinitis, gota aguda, osteartritis y en afecciones dolorosas como dolor postfractura o do-

lor postoperatorio.

De estos estudios, se concluyó que el Piroxicam es efectivo en los estados patológicos arriba mencionados, presentando la ventaja de la administración de una dosis diaria, lo cual es deseable en el caso de la terapia crónica.

En la artritis reumatoide y en la espondilitis anquilosante, el efecto farmacológico se presenta dos semanas después de iniciado el tratamiento, con un incremento en el efecto durante los primeros tres meses de tratamiento.

Después de su administración se encontró que se presentaba la desaparición del dolor, aumento de la movilidad y disminución del tumor (hinchazón). El efecto del Piroxicam sobre la artritis reumatoide es significativamente mayor que el placebo y es comparable al obtenido con Indometacina a dosis de 150 a 200 mg/día. Estos resultados fueron obtenidos en 11 estudios (12,13,14,15,16,17,18,19,20,21), en los cuales se encontró que el 20% de los pacientes no toleraron dosis mayores de 100 mg/día de Indometacina. Otros datos (22), indican que dosis de 30 mg/día de Piroxicam son igualmente tolerados que las dosis máximas de aspirina (4200 mg/día).

Una respuesta similar se observó en casos de osteoartritis, en los cuales el efecto se presenta a las dos semanas de terapia y se observa una gran mejoría a las 12 semanas después de la administración de 20 mg/día.

En la gota aguda, el efecto farmacológico se presenta seis horas después de la administración de 20 mg/día, aunque la relación dosis-respuesta no se ha establecido completamente (22).

En casos de dolor producidos por fractura, operación o episiotomía, se encontró que el Piroxicam presenta una actividad analgésica mayor que la del placebo y comparable a 648 mg de aspirina.

SEGURIDAD

El Piroxicam ha demostrado ser bien tolerado en el programa clínico establecido (23), aún en terapias prolongadas.

La mayoría de los antiinflamatorios no esteroidales poseen otros efectos secundarios además de la intolerancia gastrointestinal, por ejemplo, la Indometacina presenta efectos sobre el sistema nervioso central, por lo cual, no es recomendable utilizar las dosis máximas permitidas. En el caso de la fenilbutazona, aún cuando la intolerancia gastrointestinal representa el 66% de los efectos secundarios, los efectos dermatológicos y hematológicos son los que se presentan comúnmente en terapias cortas.

Los antiinflamatorios no esteroidales más recientes (Fenoprofen, Naproxén, Tolmetin e Ibuprofen), presentan efectos secundarios sobre el tracto gastrointestinal, aunque su tolerancia es superior a la de la aspirina, Indometacina y Fenilbuta-

zona.

Se estudiaron los efectos gastrointestinales que provoca el Piroxicam, tomando como parámetros las apariencias gastroscópicas y la eliminación de sangre por vía fecal: A dosis de 20 mg/día, el Piroxicam mostró una mayor tolerancia gastrointestinal que la aspirina (dosis de 3.8 g/día). El promedio de pérdida sanguínea por vía fecal fué comparable a la obtenida en individuos sanos utilizados como control (0.4 a 0.7 ml/día), tanto en terapias cortas como prolongadas.

Una característica común de la mayoría de los antiinflamatorios no esteroideos, es que se requieren de dosis mucho más altas para obtener la actividad antiinflamatoria óptima, que aquellas para obtener la actividad analgésica.

2.4.3. ESTUDIO : FASE CLINICA II

Se efectuaron estudios doble ciego en pacientes controlados para demostrar la efectividad clínica y la seguridad relativa del Piroxicam.

De estos estudios (24,25,26,27,28,29), se encontró que la eficacia clínica del Piroxicam en casos de osteoartritis, artritis reumatoide, gota y desórdenes musculoesqueléticos agudos es alta y que posee la suficiente seguridad para considerarlo como un fármaco de primera elección en el tratamiento de estas afecciones.

En estos estudios también se determinó la interacción del Piroxicam con otros fármacos antiinflamatorios no esteroidales, los cuales, en muchos casos se utilizan en combinación. Se encontró que ninguno de estos desplazaba al Piroxicam de su unión a proteínas.

En un estudio multiinstitucional (30), con una duración de 14 semanas, se comparó la seguridad relativa del Piroxicam a la del ácido acetilsalicílico, Indometacina e Ibuprofen, encontrándose que el 12% de los pacientes a los cuales se les administró Piroxicam, presentaron irritación gástrica, mientras que el porcentaje correspondiente al ácido acetilsalicílico, Indometacina e Ibuprofen fué de 33, 38 y 21%, respectivamente.

2.4.4. ESTUDIO : FASE CLINICA III

En otros estudios de tipo controlado (doble ciego: 31,32,-33,34), y no controlados (abiertos: 35,36,37), se intentó establecer el régimen de dosificación en casos patológicos específicos o en poblaciones de pacientes especiales (pacientes geriátricos y pediátricos, por ejemplo).

En estos estudios no se pudo determinar la dosis óptima en niños y en ancianos, y no existen reportes de la utilización del Piroxicam en mujeres embarazadas.

Al parecer, el Piroxicam presenta ventajas terapéuticas en

las enfermedades ya mencionadas sobre los demás antiinflamatorios no esteroidales existentes.

En estudios de terapia prolongada (32,33), se encontró que la tolerancia al Piroxicam, utilizando dosis diarias de 10 a 40 mg/día por períodos de 2 años fué excelente. Cualquier efecto secundario atribuible al fármaco no fué de consecuencias graves y desaparecieron al suspender la terapia. Además se encontró que no existían cambios significativos en los valores clínicos evaluados.

2.5. MÉTODOS DE ANÁLISIS EN FLUIDOS BIOLÓGICOS

Se han reportado diferentes métodos analíticos para la determinación del Piroxicam en diferentes fluidos biológicos, como son plasma, líquido sinovial y orina.

Ishizaki (11), reportó un método espectrofluorométrico para la determinación del Piroxicam en plasma y orina, el cual utiliza 0.1 ml del fluido a analizar. El método consiste a 0.1 ml de plasma u orina, 0.5 ml de ácido acético e incubar la mezcla a 108°C por un período de 20 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, añadir 2 ml de hidróxido de sodio al 20% y 5 ml de acetato de etilo. Agitar mecánicamente por 20 segundos y centrifugar. Tomar una alícuota de 4 ml de la fase orgánica y agregar 3 ml de ácido sulfúrico 0.1 N, a

gitando mecánicamente durante 10 segundos. Después de cen--trifugar, separar la fase orgánica y determinar la fluorescencia, utilizando un filtro de 310 nm para excitación y 370 nm - para emisión. Se obtuvieron recuperaciones de 97.1 y 74.7% en plasma y orina, respectivamente, y un límite de detección de 0.2 µg/ml para plasma y 0.5 µg/ml para orina.

Twomey (38), desarrolló un método analítico por cromatografía de líquidos de alta resolución, el cual utiliza 0.1 ml de plasma, y al cual se le adicionan 0.5 ml de ácido sulfúrico y se realiza una extracción con 4 ml de éter dietílico, se agita mecánicamente por 30 segundos y se centrifuga. La fase orgánica se transfiere a un tubo cónico y se evapora a sequedad. El residuo se reconstituye en trishidroximetilaminometano 0.05 M y volúmenes de 15 a 50 microlitros se inyectan al cromatógrafo equipado con una columna de fase normal con grupo ciano, utilizando una fase móvil de acetonitrilo:agua:ácido acético - (25:70:5), a una velocidad de 1.2 ml/min realizando la detección a 365 nm. El método presentó una recuperación promedio de 77.3% en un rango de concentraciones de 0.5 a 20 µg/ml con un límite de detección de 0.05 µg/ml. Se reportaron coeficientes de variación de 0.6 a 5.6%.

Otro método por cromatografía de líquidos de alta resolución para la determinación de piroxicam en plasma y en líquido sinovial fué el reportado por Avila y colaboradores (39), el -

cual a 0.5 ml de plasma se añaden 0.5 ml de agua destilada, -- 0.15 ml de ácido clorhídrico 1 N y 8 ml de cloroformo, se agita por minuto y medio y se centrifuga durante 10 minutos. La fase acuosa se descarta, el cloroformo se evapora a sequedad y se reconstituye con un volumen de 0.1 a 1 ml de metanol, el - cuál se inyecta al cromatógrafo equipado con una columna C_{18} , utilizando una fase móvil de metanol:agua acidulada (ácido fosfórico), a un pH de 2.5 (60:40).

Para líquido sinovial se emplean 0.5 ml de líquido, al cual se adicionan 0.5 ml de solución amortiguadora de carbonatos (- 0.1 M, pH 9), y 1.5 ml de alcohol etílico, se agita la mezcla por 15 segundos y se centrifuga por 10 minutos. Se transfiere a un tubo y se adicionan dos porciones de acetato de etilo, para efectuar la extracción por duplicado. El acetato de etilo se evapora a sequedad y se reconstituye en metanol, utilizando las mismas condiciones cromatográficas que en plasma. Se encontró que la concentración mínima detectable fué de 0.05 - $\mu\text{g/ml}$, siendo ambos métodos repetibles (%CV 10%), y los porcentajes de recuperación promedio fueron superiores al 90%.

Hasta la fecha no se han reportado otros métodos de análisis.

2.6. IMPORTANCIA

Con base en lo anteriormente mencionado, se puede observar que el piroxicam es un fármaco que debe ser más estudiado, tanto en relación a sus reacciones adversas y efectos secundarios, como a su efectividad en diferentes estados patológicos.

El piroxicam apareció en el mercado nacional en 1978, y desde entonces, la inclusión de este medicamento a los recursos médicos ha aumentado gradual, pero seguramente debido a la eficacia que ha mostrado.

En México, existen cuatro laboratorios farmacéuticos que fabrican piroxicam en las siguientes presentaciones:

- a) Grageas de 20 mg.
- b) Cápsulas de 10 y 20 mg.
- c) Tabletas de 20 mg.
- d) Cápsulas de 10 mg.

El Piroxicam no ha sido evaluado en población mexicana y no se ha demostrado si existen diferencias entre sexos, lo cual podría ser de vital importancia para el ajuste y optimización de regímenes de dosificación en pacientes, o bien, para explicar los efectos secundarios que en un momento dado podrían presentarse.

Igualmente, no se ha probado si existe correlación entre los niveles plasmáticos y los niveles salivales que presenta -

el fármaco, lo cual podría ser relevante para el establecimiento de un método de rutina para la cuantificación del Piroxicam y conocer, simultáneamente su disposición en plasma.

P A R T E

E X P E R I M E N T A L

3.1. ADQUISICION DEL PIROXICAM.

La materia prima de Piroxicam, utilizada como estándar secundario, fué amablemente donada por los Laboratorios Senosian y el producto innovador (Feldene, Pfizer, lote número 904597), fué adquirido en Tijuana, Baja California Norte.

En la figura 3.1., se presenta el diagrama de trabajo seguido en este estudio.

3.2. CONTROL FARMACEUTICO.

Las pruebas de control de calidad efectuadas al producto innovador fueron las siguientes:

- a) Variación de peso: Se tomaron 20 cápsulas, a las cuales se les determinó su peso individual, obteniendo el valor promedio y la desviación estándar que presentan; las especificaciones de la Farmacopea (USP XXI), son: no debe existir una variación mayor del 5%.
- b) Contenido químico: Dado que el Piroxicam es un fármaco relativamente nuevo, no existen monografías específicas para el control de calidad, por lo tanto, fué necesario implementar un método analítico para la cuantificación de Piroxicam. El método analítico se desarrolló en base a sus propiedades de solubilidad y a su comportamiento como cromóforo.

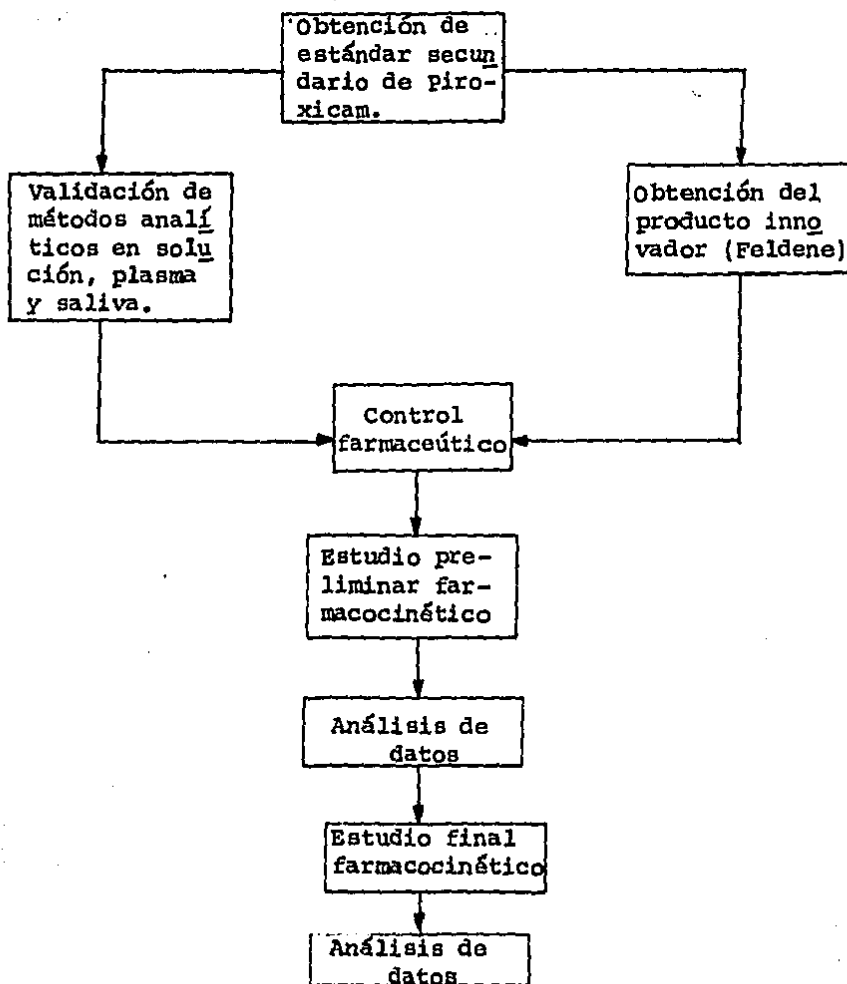


Figura 3.1.: Esquema general de trabajo.

INSTRUMENTOS

Espectrofotómetro Varian Modelo 634

Balanza Analítica Mettler Modelo H54ar

REACTIVOS

Etanol, R.A., Merck

3.2.1. CURVA PATRON DE PIROXICAM EN SOLUCION

Se preparó una solución etanólica de piroxicam a una concentración de 0.1 mg/ml, pesando exactamente 10 mg de Piroxicam y aforando a 100 ml con etanol. De esta solución se tomaron alícuotas para la preparación de diluciones con las siguientes concentraciones: 1,2,4, 8,10 y 20 ug/ml, las cuales se leyeron directamente en el espectrofotómetro a 350 nanómetros, utilizando etanol como blanco.

3.2.2. VALIDACION DEL METODO ANALITICO

Para determinar la linealidad y la repetibilidad de este método, se prepararon tres curvas patrón por día durante tres días, y se calculó el coeficiente de correlación y los coeficientes de variación por concentración.

ENSAYO DE CONTENIDO QUIMICO

Se extrae el polvo de tres cápsulas, se pesa el equiva

lente a 10 mg de Piroxicam y se disuelve en etanol; - se toma una alícuota de cinco mililitros y se afora - con etanol a 25 ml. Esta solución se lee al espec--trofotómetro a 365 nanómetros; se determina la con--centración extrapolando en la curva patrón descrita en la sección anterior.

- c) Uniformidad de contenido: Se extrae el contenido de - una cápsula, disolviéndolo en etanol, y se toma una a- lícota de 5 ml, siguiendo el mismo procedimiento des- crito en el inciso (b). Esta prueba se realiza por quintuplicado, determinando el valor promedio y la des- viación estándar. No debe existir más del 5% de va- riación.

Es importante realizar este tipo de control antes de lle--var a cabo un estudio in vivo, para tener un control efectivo de las dosificaciones administradas y controlar adecuadamente la variabilidad presente en el contenido químico del fármaco - de interés.

3.3. DETERMINACION DEL PIROXICAM EN PLASMA

INSTRUMENTOS

Cromatógrafo de líquidos de alta resolución Perkin Elmer.

Columna de fase normal CN, Waters, Millipore.

REACTIVOS

Ácido sulfúrico, R.A., J.T.Baker

Éter etílico, R.A., Merck

Acetonitrilo, H.P.L.C., Merck

Trishidroximetilaminometano, R.A., Merck

Metronidazol, estándar secundario

Piroxicam, estándar secundario

agua destilada

agua desionizada

etanol, R.A., Merck

3.3.1. METODO ANALITICO PARA CUANTIFICAR PIROXICAM
EN PLASMA

La metodología utilizada, fué la reportada por Twomey (38), con ligeras modificaciones:

A 0.1 ml de plasma, conteniendo una concentración conocida de Piroxicam, se le agregan 0.2 ml de ácido sulfúrico 0.1 N, y se añaden 8 ml de éter etílico. Se agita en Vortex^R por minuto y medio y se centrifuga por 10 minutos a 2500 rpm. La fase etérea se coloca en un tubo cónico y se evapora a sequedad en baño maría a 40 °C. El residuo se reconstituye con 50 microlitros de una solución de acetonitrilo:trishidroximetilaminometano:ácido acético (76:22:2), conteniendo 8 µg/ml de Metronidazol (estándar externo), el cual se inyecta en el cromató---

grafo de líquidos de alta resolución equipado con una columna de fase normal con grupo ciano, utilizando como fase móvil una mezcla de acetonitrilo:trishidroximetilaminometano:ácido acético (76:22:2), a una velocidad de flujo de 0.8 ml/min, y un detector de longitud de onda variable a 365 nanómetros. El procedimiento se esquematiza en la figura 3.2.

3.3.2. VALIDACION DEL METODO ANALITICO PARA LA DETERMINACION DE PIROXICAM EN PLASMA

Con el fin de contar con un método analítico confiable, se evaluaron los parámetros de exactitud, linealidad, repetibilidad, selectividad y concentración mínima detectable, para lo cual se siguieron los siguientes lineamientos:

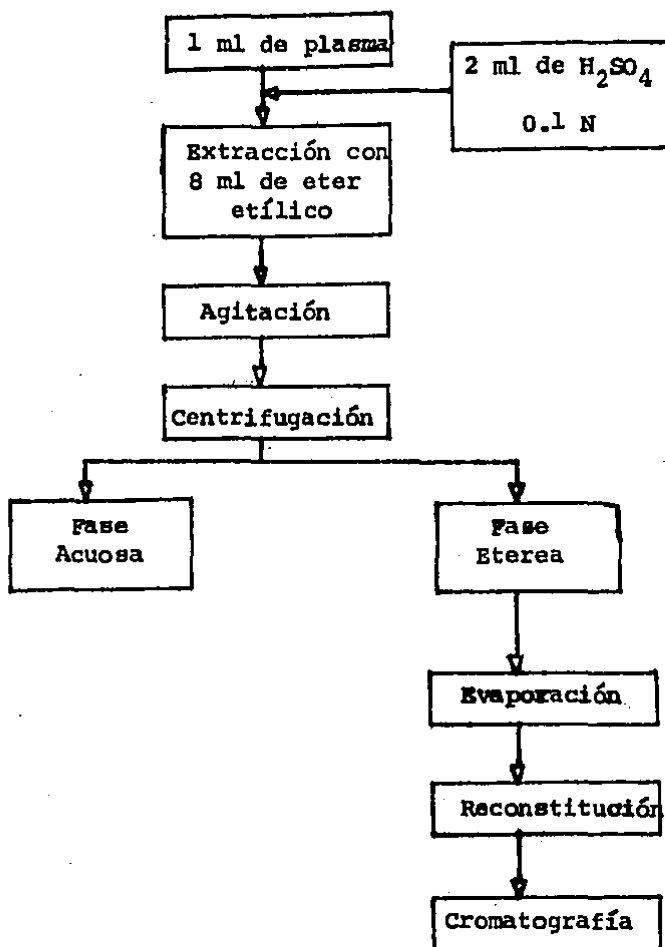
PREPARACION DE SOLUCIONES

Se pesaron exactamente 10 mg de piroxicam y se aforaron a 25 ml con etanol (concentración: 400 µg/ml). A partir de esta solución, se efectuaron diluciones para obtener las siguientes concentraciones: 0.1, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 5.0 y 10.0 µg/ml.

LINEARIDAD

Con el fin de determinar si la relación de áreas (o altu--

Figura 3.2. : Esquema del método analítico para la cuantificación de Piroxicam en plasma.



ras), del Piroxicam con respecto al Metronidazol, tenía un comportamiento lineal, se prepararon cinco curvas patrón a las concentraciones indicadas, determinando los coeficientes de correlación, pendiente e intercepto para cada una de ellas.

REPETIBILIDAD

Para asegurar que el método analítico era confiable en el mismo día, así como en diferentes días, se prepararon tres curvas diarias determinando el coeficiente de variación presente.

EXACTITUD

Un método analítico confiable debe ser exacto. Para evaluar este parámetro, se prepararon veinte muestras plasmáticas de concentración conocida de Piroxicam, preparando al mismo tiempo soluciones estándar para determinar el porcentaje de extracción y evaluar así la exactitud del método mediante la construcción de un intervalo de confianza alrededor de la extracción promedio.

CONCENTRACION MINIMA DETECTABLE

A fin de determinar la mínima concentración diferenciable del ruido de fondo que el método analítico podía detectar, se prepararon diluciones de Piroxicam en plasma en un intervalo de concentración de 0.02 a 1 µg/ml, y se les sometió al proce-

dimiento de extracción descrito en la sección 3.3.1.

SELECTIVIDAD

Para evaluar la selectividad, se prepararon soluciones de Piroxicam en plasma, soluciones de Piroxicam y estándar externo en plasma, y soluciones de plasma libres de Piroxicam, analizando por comparación la limpieza de las muestras.

3.4. DETERMINACION DE PIROXICAM EN SALIVA

INSTRUMENTOS

Cromatógrafo de líquidos de alta resolución Perkin Elmer.

Columna de fase normal CN, Waters, Millipore.

REACTIVOS

Ácido sulfúrico, R.A., J.T.Baker.

Eter etílico, R.A., Merck.

Acetonitrilo, H.P.L.C., Merck.

Ácido acético, R.A., Merck.

Tris-hidroxi-metil-amino-metano, R.A., Merck.

Metronidazol, estándar secundario.

Piroxicam, estándar secundario.

Agua destilada.

Agua deionizada.

Etanol, R.A., Merck.

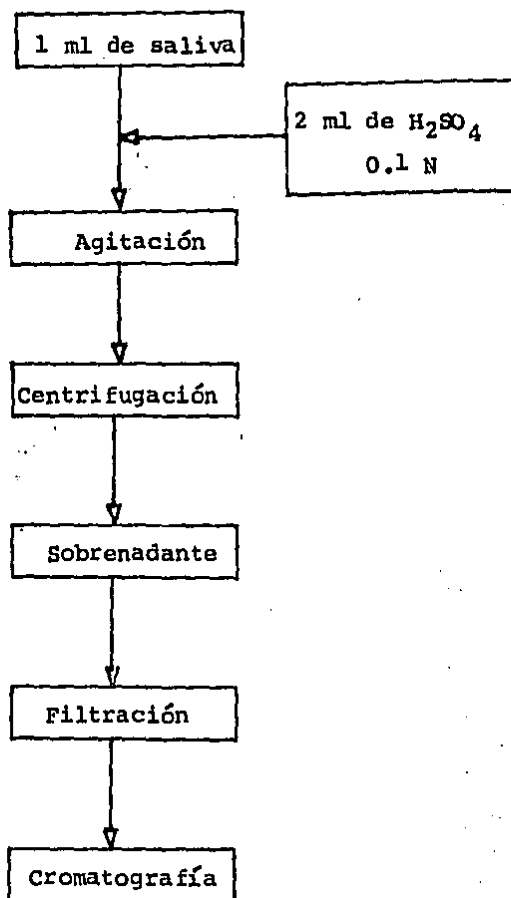
METODO DE ANALISIS

Se pesan exactamente 10 mg de Piroxicam, los cuales se disuelven en etanol y se aforan a 10 ml. De esta solución se toma una alícuota de 1 ml y se diluye a 25 ml con agua destilada, a partir de la cual se preparan diluciones con saliva para obtener concentraciones de 0.06 a 10 µg/ml; de cada dilución se toma una alícuota de 0.1 ml, se añaden 0.2 ml de ácido sulfúrico 0.1 N, se agita y se centrifuga por 10 minutos a 2500 rpm. Se toma una alícuota del sobrenadante y se filtra por una membrana para limpieza de muestra; se adicionan 8 µg/ml de Metronidazol como estándar externo y se procede a inyectar de 10 a 25 microlitros en el cromatógrafo de líquidos, bajo las mismas condiciones descritas en la sección 3.3.1. El método se esquematiza en la figura 3.3.

3.4.1. VALIDACION DEL METODO ANALITICO PARA LA DETERMINACION DE PIROXICAM EN SALIVA

Al igual que la determinación plasmática, en la determinación salival de Piroxicam se evaluaron los parámetros de linealidad, concentración mínima detectable, repetibilidad y selectividad.

Figura 3.3. : Esquema del método analítico para la cuantificación de Piroxicam en saliva.



PREPARACION DE SOLUCIONES

Se pesan 10 mg de Piroxicam y se aforan a 10 ml con etanol. Se toma una alícuota de 1 ml y se diluye a 25 ml con agua destilada. De esta solución, se preparan diluciones hasta obtener concentraciones de 0.06, 0.1, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 5.0 y - 10.0 $\mu\text{g/ml}$. Estas diluciones son sometidas al procedimiento de análisis descrito en la sección 3.4.

LINEARIDAD

Para la determinación de la linealidad, se prepararon cinco curvas a las concentraciones indicadas en la sección 3.4.1., calculándose los coeficientes de correlación, pendiente e intercepto para cada una.

REPETIBILIDAD

La evaluación de la confiabilidad del método analítico bajo condiciones similares de equipo, reactivos y analista se realizó mediante la preparación de tres curvas durante tres días, analizando las variaciones en la determinación del piroxicam.

CONCENTRACION MINIMA DETECTABLE

Se prepararon diluciones de Piroxicam en saliva en el intervalo de 0.01 a 1 $\mu\text{g/ml}$ para determinar la concentración mínima

diferenciable por el método analítico, después de haber sometido estas muestras al análisis descrito en la sección 3.4.

SELECTIVIDAD

Para evaluar la selectividad del método analítico se prepararon soluciones de Piroxicam en saliva, soluciones de Piroxicam y estándar externo en saliva, y solución de saliva libre de Piroxicam, analizando por comparación la limpieza de las muestras.

3.5. ESTUDIO PRELIMINAR in vivo

Por la poca información disponible acerca de los parámetros farmacocinéticos referentes a la fase de absorción del fármaco, fué necesario un estudio preliminar con la finalidad de seleccionar los tiempos de muestreo adecuados para la caracterización de la farmacocinética del Piroxicam. Asimismo, otro objetivo de este estudio preliminar, fué determinar el tiempo total de muestreo, ya que para un estudio farmacocinético deben muestrearse al menos cuatro vidas medias en plasma, y se contaba con el reporte que la vida media del Piroxicam en humanos es de 30 a 55 horas.

Este estudio se llevó a cabo en un voluntario del sexo mas

culino, clínicamente sano de 1.78 m de estatura, 76 Kg de peso y 27 años de edad, al cual se le administraron 20 mg de Piroxicam, y se tomaron muestras sanguíneas (8 ml), a los siguientes tiempos: 0.0, 0.25, 0.50, 0.75, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 3.5, 4.0, 5.0, 6.0, 8.0, 14.0, 24.0, 36.0, 72.0, 120.0 y 168.0 horas.

A los mismos tiempos se tomaron muestras salivales (6 a 8 ml). El voluntario permaneció ocho horas con un cateter en la vena cefálica del brazo derecho. El voluntario permaneció en ayunas 12 horas antes del estudio, y hasta cuatro horas después - de la administración del medicamento, hora en que se administró un desayuno ligero (dos sandwiches de jamón, un plátano, - una gelatina, y agua de horchata, y ocho horas después se le - administró una comida controlada (pollo, ensalada de verduras, pan integral y jugo de uva). Se prohibió fumar y tomar café tres días antes del estudio y tres días después de haberlo iniciado; la ingesta de alcohol se prohibió una semana antes y durante el estudio. Las muestras se congelaron a -4°C hasta el momento de su análisis.

3.6. ESTUDIO FINAL in vivo

Para esta fase, se seleccionaron ocho voluntarios, cuatro del sexo masculino y cuatro del sexo femenino, clínicamente sanos, a los cuales se les informó de los posibles riesgos y de los efectos indeseables producidos por el Piroxicam (ver Anexo A), y firmaron una hoja de consentimiento aceptando participar en el estudio.

El protocolo a seguir fué el siguiente: Se prohibió a los voluntarios que tomaran bebidas alcohólicas y/o medicamentos una semana antes del estudio y durante el mismo. Igualmente se evitó tomar café y fumar tres días antes del estudio y dos días después de la administración del medicamento. Los voluntarios permanecieron en ayunas al menos 10 horas antes de la administración del medicamento. Cuatro horas después se les administró un desayuno controlado (dos sandwiches de atún, ensalada de verduras y agua de horchata), y ocho horas después una comida estándar (arroz, albóndigas, ensalada de verduras, gelatina y agua de horchata). Los voluntarios permanecieron cateterizados por un período de 6 a 8 horas. Se tomaron muestras sanguíneas y salivales a los siguientes tiempos: 0.0, 0.25, 0.50, 0.75, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 5.0, 6.0, 8.0, 12.0, 24.0, 48.0, 72.0, 120.0 y 168.0 horas. Durante -

todo el estudio se contó con la presencia de un médico.

Las muestras se congelaron a -4°C hasta el momento de su a
nálisis.

En la tabla III.1., se presentan las características físi-
cas generales de los voluntarios que participaron en este estud
dio.

Tabla III.1. : Características de los voluntarios que participaron en el estudio 'Farmacocinética del Piroxicam'.

VOLUNTARIO	PESO (Kg)	ESTATURA (m)	EDAD (años)	SUPERFICIE COR PORAL (m ²)
Mujeres				
G.E.O.	60.3	1.78	21	1.74
M.T.F.	59.0	1.68	23	1.66
L.U.I.	53.3	1.67	27	1.57
R.M.S.	51.0	1.67	26	1.55
Hombres				
R.A.Y.	74.8	1.81	27	1.94
J.M.O.	65.0	1.67	25	1.73
S.N.M.	75.0	1.82	25	1.96
H.G.M.	77.0	1.71	27	1.98

RESULTADOS

4.1. CONTROL FARMACEUTICO

En la tabla IV.1., se presentan los resultados obtenidos al efectuar las pruebas de variación de peso, contenido químico y uniformidad de contenido.

4.1.1. DETERMINACION DEL PIROXICAM EN SOLUCION

En la tabla IV.2., se presentan los resultados obtenidos de las curvas de Piroxicam en solución, de la cual se presentan los coeficientes de variación obtenidos para cada concentración utilizada, los cuales son menores del 10% y adecuados para los fines establecidos. En la misma tabla pueden observarse los coeficientes de correlación, los cuales presentan valores numéricos altos.

En la figura 4.1., se presenta la gráfica promedio de las curvas patrón de Piroxicam en un intervalo de 1 a 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ y de esta se observa la relación entre la absorbancia y la concentración.

Tabla IV.1.: Pruebas de variación de peso, contenido químico y uniformidad de contenido practicadas al producto innovador de Piroxicam (Feldene).

Prueba efectuada	Valor promedio (mg)	Desviación estándar (%CV)	Decisión
Variación de peso	366.44	3.67 (1.0)	Aprobado
Contenido químico	10.022	0.38 (3.79)	Aprobado
Uniformidad de contenido	9.969	0.15 (1.5)	Aprobado

Tabla IV.2. : Linearidad del método analítico para la determinación del Piroxicam en solución etanólica.

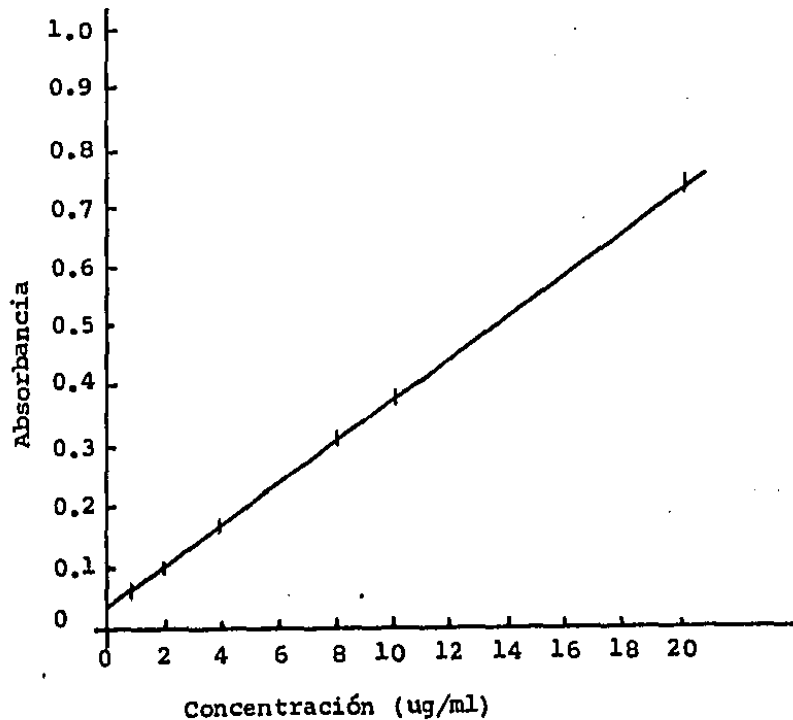
Curva	Concentración (ug/ml)						r	a	b
	1	2	4	8	10	20			
1	0.072	0.108	0.174	0.308	0.375	0.714	0.9996	0.0389	0.0337
2	0.071	0.105	0.178	0.306	0.372	0.718	0.9995	0.0372	0.0339
3	0.070	0.103	0.175	0.309	0.378	0.722	0.9991	0.0355	0.0343
4	0.069	0.100	0.173	0.310	0.373	0.713	0.9994	0.0352	0.0339
5	0.073	0.104	0.174	0.309	0.377	0.717	0.9996	0.0377	0.0340
\bar{y}	0.071	0.104	0.1748	0.3084	0.375	0.7168			
s	0.0016	0.0029	0.0019	0.0015	0.0025	0.0036			
%CV	2.23	2.80	1.10	0.49	0.68	0.50			

r : Coeficiente de correlación

a : Ordenada al origen

b : Coeficiente de regresión

Figura 4.1. : Grafica promedio de las curvas patrón de piroxicam en solución etanólica (n=5).



4.2. VALIDACION DEL METODO ANALITICO PARA LA DETERMINACION DE PIROXICAM EN PLASMA

LINEARIDAD

En la tabla IV.3., se presentan los resultados obtenidos - al preparar cinco curvas para determinar la linealidad del método analítico, en la cual se puede observar que el método presenta un buen coeficiente de correlación. En la figura -- 4.2., se presenta la curva promedio con las desviaciones estándar obtenidas para cada concentración.

REPETIBILIDAD

En la tabla IV.4., se muestran los resultados de coeficiente de variación en porcentaje para cada día, obtenidos al evaluar la repetibilidad del método analítico.

EXACTITUD

Para determinar la exactitud, se siguieron los procedimientos descritos en la sección 3.3.1., obteniendo los resultados mostrados en la tabla IV.5., donde se presenta el intervalo de confianza construido alrededor del valor de extracción promedio.

CONCENTRACION MINIMA DETECTABLE

En base a lo descrito en la sección 3.3.1., se encontró - que la concentración mínima diferenciable del ruido de fondo - del método analítico fué de 0.05 µg/ml con posibilidades de me- jorarla si se aumenta el volumen de eter etílico utilizado en la extracción.

SELECTIVIDAD

En la figura 4.3., se presentan los cromatogramas típicos para plasma blanco, plasma conteniendo Piroxicam y plasma con Piroxicam y el estándar externo, de los cuales puede observar- se que la selectividad es la adecuada para los fines del estu- dio.

Tabla IV.3. : Linealidad del método analítico para la determinación de Piroxicam en Plasma.

Curva	Concentración (ug/ml).							r*	a*	b*
	0.1	0.5	1.0	2.0	4.0	5.0	10.0			
1.	0.0308 ⁺	0.1085	0.2319	0.3719	0.7196	0.9417	1.7600	0.9993	0.032	0.1743
2.	0.0307	0.1115	0.2275	0.3712	0.7260	0.9002	1.8336	0.9997	0.018	0.1802
3.	0.0303	0.1279	0.2202	0.4202	0.7200	0.9322	1.9116	0.9991	0.019	0.1869
4.	0.0387	0.1389	0.2102	0.3103	0.6484	0.8101	1.7027	0.9983	0.018	0.1653
5.	0.0345	0.1273	0.2819	0.4205	0.7803	0.9839	1.7917	0.9983	0.012	0.1761

* parámetros de regresión lineal: r = coeficiente de correlación
a = ordenada al origen (intercepto)
b = coeficiente de regresión (pendiente)

+ La variable de respuesta medida es la relación de alturas: Piroxicam/Metronidazol.

Figura 4.2. : Linearidad del método analítico para la cuantificación de Piroxicam en plasma (n=5).

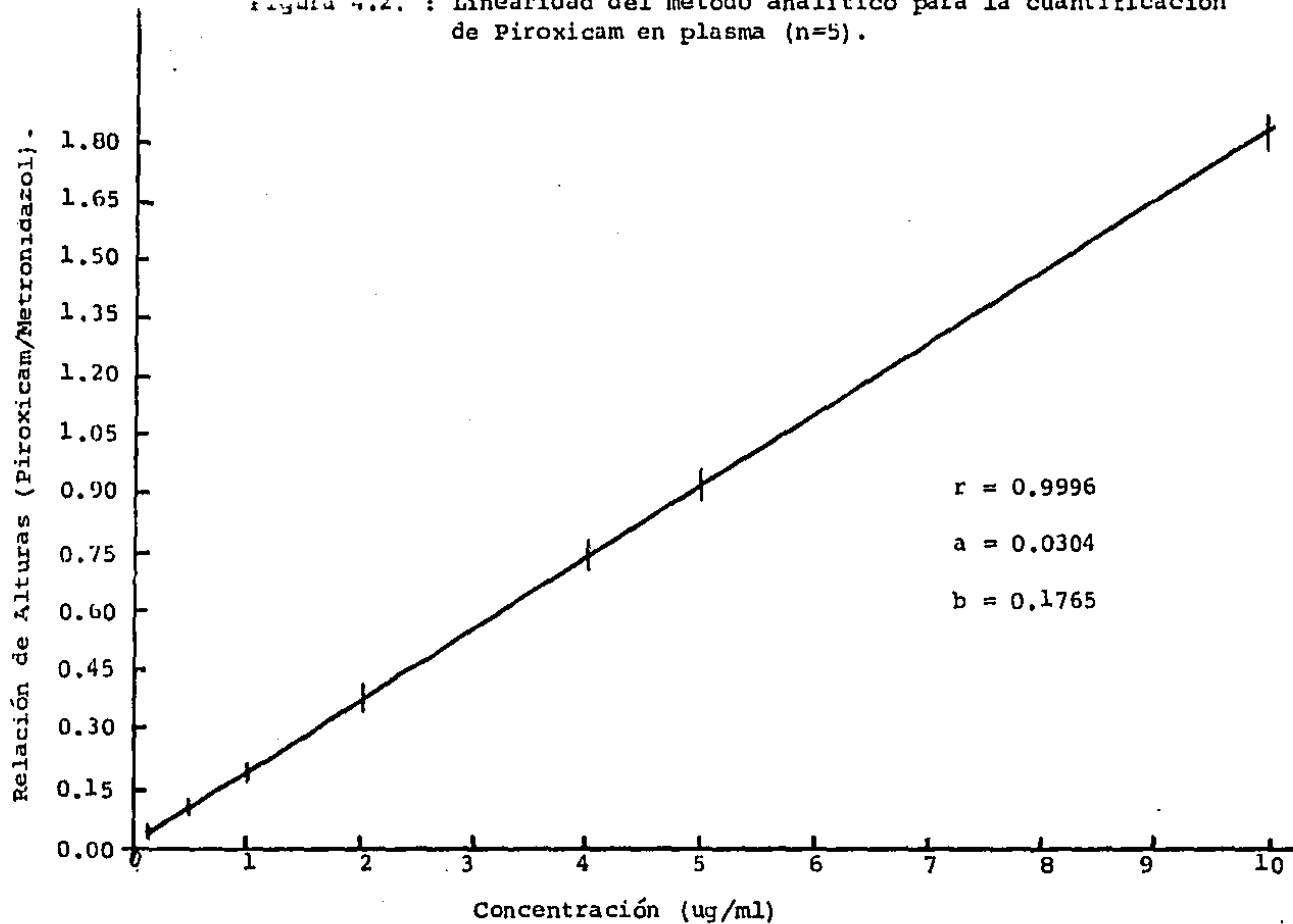


Tabla IV.4. : Repetibilidad del método analítico para la determinación de Piroxicam en plasma.

		Concentración (ug/ml)						r *	a *	b *	
		0.1	0.5	1.0	2.0	4.0	5.0	10.0			
Día 1.		0.0315 ⁺⁺	0.1128	0.2216	0.4481	0.7377	1.0483	1.8677	0.9977	0.0382	0.1859
		0.0298	0.1133	0.2289	0.4205	0.8092	0.9516	1.7917	0.9987	0.0475	0.1775
		0.0300	0.1085	0.2319	0.4917	0.7200	0.9322	1.6520	0.9954	0.0745	0.1617
\bar{y} +		0.0304	0.1115	0.2275	0.4534	0.7556	0.9774	1.7705	0.9982	0.0534	0.1750
	s	0.0009	0.0026	0.0053	0.0359	0.0472	0.0622	0.1094			
	%CV	2.94	2.33	2.33	7.92	6.25	6.36	6.18			
Día 2.		0.0323	0.1383	0.2990	0.3556	0.7480	0.8480	1.7792	0.9970	0.0369	0.1727
		0.0387	0.1389	0.2816	0.3103	0.7101	0.8101	1.6486	0.9970	0.0500	0.1588
		0.0426	0.1418	0.2612	0.3488	0.7621	0.8621	1.5287	0.9954	0.0822	0.1492
\bar{y}		0.0379	0.1397	.2806	0.3382	0.7401	0.8401	1.6522	0.9976	0.0564	0.1602
	s	0.0052	0.0018	0.0189	0.0244	0.0269	0.0269	0.1253			
	%CV	11.72	2.88	6.74	7.21	3.63	3.2	7.58			
Día 3.		0.0519	0.1325	0.2533	0.3826	0.7485	0.8480	1.7792	0.9988	0.0458	0.1715
		0.0442	0.1294	0.2216	0.3314	0.7500	0.9227	1.6486	0.9977	0.0504	0.1635
		0.0486	0.1118	0.2308	0.3978	0.7030	0.8795	1.5287	0.9971	0.0730	0.1500
\bar{y}		0.0482	0.1246	0.2352	0.3706	0.7338	0.8834	1.6522	0.9993	0.0564	0.1617
	s	0.0039	0.0112	0.0163	0.0348	0.0267	0.0375	0.1253			
	%CV	8.09	8.99	6.93	9.39	3.64	4.24	7.58			

++ : La variable de respuesta medida es la relación de alturas; Piroxicam/Metronidazol.

* : Parámetros de la regresión lineal; r=coeficiente de correlación; a=ordenada al origen; b=coeficiente de regresión.

+ : parámetros de evaluación: \bar{y} =Valor promedio; s=desviación estándar; %CV=Coeficiente de variación(%).

Tabla IV.5.: Exactitud del método analítico para la determinación de Piroxicam en plasma:

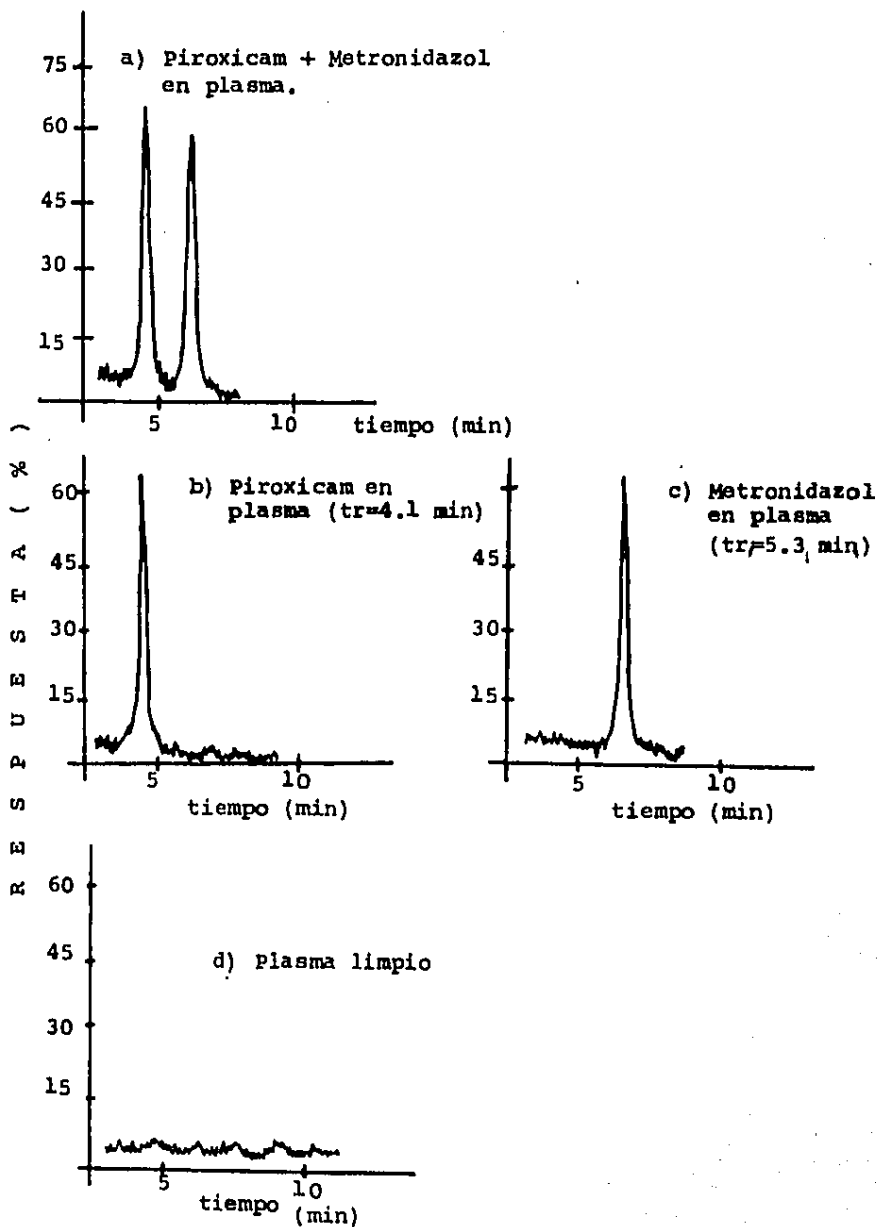
Muestra	% Extracción
1	92.50
2	93.47
3	87.50
4	88.45
5	90.35
6	86.15
7	87.23
8	96.98
9	90.04
10	92.14
11	91.15
12	88.63
13	87.87
14	90.15
15	86.20
16	93.47
17	90.42
18	87.63
19	86.15
20	83.14

% extracción promedio = 89.481
 desviación estándar = 3.2395 %
 coeficiente de variación (%) = 3.62

Intervalo de confianza (95%), para estimar el % de extracción promedio poblacional:

Límite inferior = 87.96 %
 Límite superior = 90.99 %

Figura 4.3.: Selectividad del método analítico para la determinación del Piroxicam en plasma.



4.4. DETERMINACION DE PIROXICAM EN SALIVA

Se validó el método analítico para la determinación de Piroxicam en saliva, y los resultados obtenidos se presentan a continuación.

LINEARIDAD

Al seguir los lineamientos especificados en la sección 3.4.1., se obtuvieron los parámetros de cinco curvas, los cuales se presentan en la tabla IV.6., en la cual se puede observar que los coeficientes de correlación y los interceptos son adecuados; en la figura 4.4., se presenta la gráfica promedio obtenida, con sus desviaciones en cada concentración utilizada.

REPETIBILIDAD

En la tabla IV.7., se muestran los resultados obtenidos para la evaluación de la repetibilidad del método analítico en la determinación de Piroxicam en saliva. Puede observarse, que en general, los coeficientes de variación obtenidos son pequeños.

CONCENTRACION MINIMA DETECTABLE

Siguiendo el procedimiento de la sección 3.4.1., se encontró que la concentración mínima detectable del ruido de fondo fué de 0.03 $\mu\text{g/ml}$.

SELECTIVIDAD

En la figura 4.5., se muestran los cromatogramas obtenidos con saliva conteniendo Piroxicam, saliva con Piroxicam y estándar externo, saliva libre de piroxicam y finalmente saliva con estándar externo.

Tabla IV.6. : Linearidad del método analítico para la determinación de Piroxicam en saliva.

Curva	Concentración (ug/ml)								r*	a*	b*
	0.06	0.10	0.50	1.0	2.0	4.0	5.0	10.0			
1.	0.1600 ⁺	0.1840	0.2713	0.3813	0.5975	1.0400	1.2650	2.3350	0.9990	0.1610	0.2183
2.	0.1730	0.1837	0.2700	0.3700	0.6100	1.0321	1.1500	2.3470	0.9988	0.1554	0.2159
3.	0.1650	0.1949	0.2699	0.3896	0.5985	1.0300	1.2478	2.3510	0.9995	0.1622	0.2184
4.	0.1680	0.1959	0.2695	0.3715	0.5990	1.0227	1.1495	2.3340	0.9989	0.1561	0.2145
5.	0.1660	0.1843	0.2705	0.3700	0.6063	1.0342	1.2500	2.3375	0.9997	0.1553	0.2213

* Parámetros de regresión lineal: r = coeficiente de correlación

a = ordenada al origen (intercepto)

b = coeficiente de regresión (pendiente)

+ La variable de respuesta medida es la relación de alturas: Piroxicam/Metronidazol.

Figura 4.4. : Linealidad del método analítico para la cuantificación de Piroxicam en saliva (n=5).

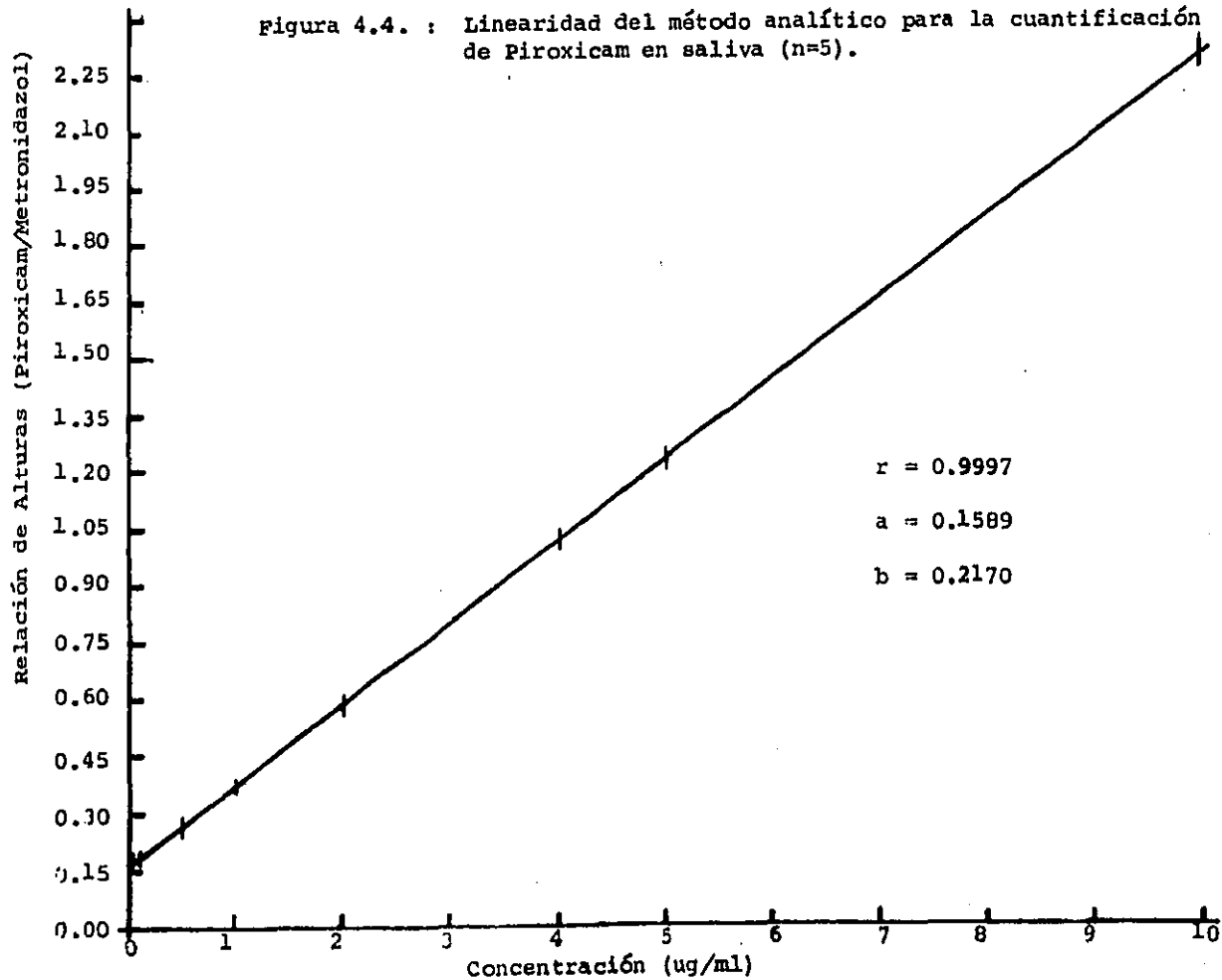


Tabla IV.7. Repetibilidad del método analítico para la determinación de Piroxicam en saliva.

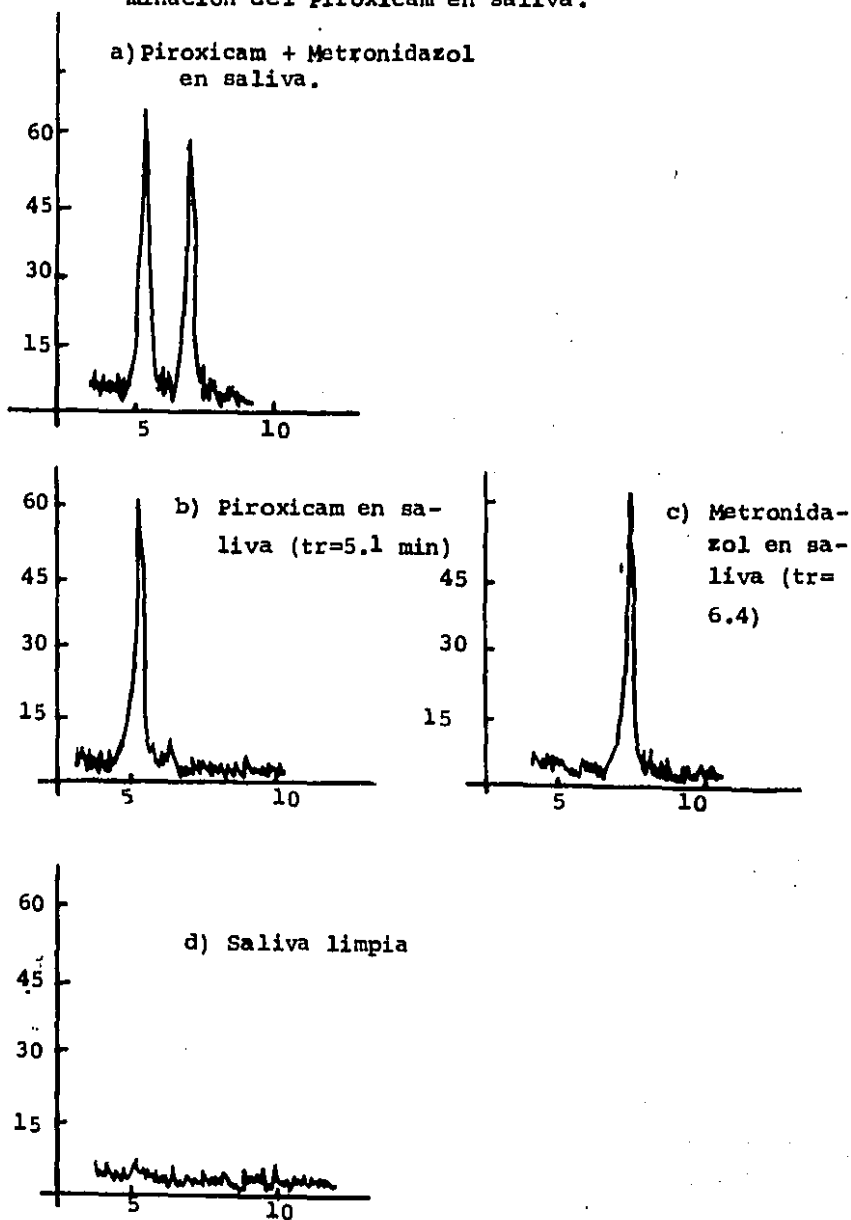
		Concentración (ug/ml).							r*	a*	b*	
		0.06	0.10	0.50	1.0	2.0	4.0	5.0				10.0
Día 1.		0.1630 ⁺⁺	0.1830	0.2730	0.3820	0.5980	1.0420	1.2650	2.3450	0.9992	0.1609	0.2191
		0.1730	0.1840	0.2700	0.3710	0.6120	1.0320	1.1530	2.3740	0.9987	0.1528	0.2183
		0.1650	0.1950	0.2700	0.3900	0.5990	1.0370	1.2480	2.3510	0.9995	0.1630	0.2185
	\bar{y}^+	0.1670	0.1873	0.2710	0.3810	0.6030	1.0370	1.2220	2.3567	0.9991	0.1589	0.2186
	s	0.0053	0.0067	0.0017	0.0095	0.0078	0.0050	0.0604	0.0153			
	%CV	3.17	3.58	0.63	2.49	1.29	0.48	4.94	0.65			
Día 2.		0.1720	0.1962	0.2699	0.3715	0.5976	1.0230	1.1530	2.3512	0.9989	0.1551	0.2159
		0.1680	0.1843	0.2690	0.3730	0.5985	1.0342	1.2470	2.3375	0.9990	0.1592	0.2179
		0.1700	0.1949	0.2715	0.3813	0.6063	1.0400	1.1496	2.3350	0.9988	0.1612	0.2144
	\bar{y}	0.1700	0.1915	0.2701	0.3753	0.6008	1.0324	1.1832	2.3412	0.9989	0.1585	0.2161
	s	0.0020	0.0065	0.0013	0.0053	0.0048	0.0086	0.0553	0.0086			
	%CV	1.18	3.39	0.48	1.41	0.80	0.83	4.67	0.37			
Día 3.		0.1730	0.1830	0.2704	0.3715	0.6030	1.0370	1.2650	2.3451	0.9991	0.1610	0.2189
		0.1670	0.1963	0.2693	0.3814	0.5976	1.0440	1.1530	2.3574	0.9988	0.1568	0.2168
		0.1690	0.1948	0.2813	0.3840	0.6113	1.0320	1.1876	2.3315	0.9991	0.1659	0.2147
	\bar{y}	0.1697	0.1914	0.2737	0.3790	0.6040	1.0377	1.2019	2.3446	0.9990	0.1612	0.2168
	s	0.0031	0.0073	0.0066	0.0066	0.0069	0.0060	0.0573	0.0130			
	%CV	1.83	3.81	2.41	1.74	1.14	0.58	4.77	0.55			

++ : La variable de respuesta medida es la relación de alturas ; Piroxicam/Metronidazol

* : Parámetros de regresión lineal; r=coeficiente de correlación; a=ordenada al origen; b=coeficiente de regresión.

+ : Parámetros de evaluación; \bar{y} =valor promedio; s=desviación estándar; %CV=coeficiente de variación (%).

Figura 4.5.: Selectividad del método analítico para la determinación del piroxicam en saliva.



4.5. ESTUDIO PRELIMINAR in vivo

En la tabla IV.8., se presentan los niveles plasmáticos y salivales obtenidos al administrar 20 mg de Piroxicam a un voluntario del sexo masculino. En la figura 4.6., se observa el perfil farmacocinético que se presentó, y en la figura 4.7., se presenta una ampliación de la fase de absorción y distribución. La selección del modelo se realizó en base al método de los residuos, y apoyándose en los criterios de información de Akaike (40), y en la prueba estadística F de Snedecor (41), (Apéndice B), encontrando que los datos se ajustaron bien a un modelo abierto de dos compartimentos con administración de primer orden, el cual se esquematiza en la figura 4.8.

La ecuación general a la que se ajustaron estos datos es la ecuación (1):

$$C_p = \sum_{i=1}^n A_i * \text{EXP} (-B_i * t). \quad (1)$$

donde:

C_p = Concentración plasmática a un tiempo t .

A_i = Coeficiente constante de cada término exponencial.

B_i = Exponente de cada término representando una velocidad

n = Número de compartimentos totales en el modelo.

t = Tiempo.

En base al modelo farmacocinético encontrado, se calcularon los siguientes parámetros:

a) Parámetros de introducción:

$F \cdot D / V$ = Fracción de dosis absorbida por unidad de volumen.

k_a = Constante de velocidad de absorción.

$t_{1/2}^a$ = Tiempo de vida media de absorción.

ABC_0^∞ = Area bajo la curva de tiempo cero a infinito.

b) Parámetros de distribución:

Alfa = Constante de velocidad de distribución.

$t_{1/2}^d$ = Tiempo de vida media de distribución.

t_0 = Tiempo de retardo (T_{lag}).

k_{12} = Constante de velocidad de transferencia del compartimento central al periférico.

k_{21} = Constante de velocidad de transferencia del compartimento periférico al central.

C_{max} = Concentración plasmática máxima.

T_{max} = Tiempo necesario para llegar a la C_{max} .

c) Parámetros de eliminación:

Beta = Constante de velocidad de eliminación.

$t_{1/2}^{\beta}$ = Tiempo de vida media biológica de eliminación.

k_{10} = Constante de velocidad de transferencia del compartimento central al de eliminación.

La ecuación resultante para el estudio preliminar es la ecuación (2):

$$C_p = 1.8924 \cdot \exp(-0.55 \cdot (t-0.18)) + 1.0877 \cdot \exp(-0.0179 \cdot (t-0.18)) - 2.98 \cdot \exp(-2.6339 \cdot (t-0.18)) \quad (2)$$

la cual presenta un criterio de Akaike mínimo de -12.558 y una prueba F estadística de 81.715 ($p < 0.01$).

Por el método de los residuos se calcularon los parámetros modelo dependientes para esta ecuación, obteniéndose los siguientes valores:

a) Parámetros de introducción:

i) $F \cdot D / V = 2.5775 \text{ ug/ml.}$

ii) $k_a = 2.6339 \text{ hr}^{-1}$

iii) $t_{1/2}^a = 0.2632 \text{ hr}$

iv) $ABC_0^{\beta} = 61.8264 \text{ ug} \cdot \text{hr/ml}$

b) Parámetros de distribución:

i) Alfa = 0.5500 hr^{-1}

ii) $t_{1/2}^{\alpha} = 1.2603 \text{ hr}$

iii) $t_0 = 0.1800 \text{ hr}$

- iv) $k_{12} = 0.2861 \text{ hr}^{-1}$
- v) $k_{21} = 0.2409 \text{ hr}^{-1}$
- vi) $C_{\text{max}} = 1.9471 \text{ ug/ml}$
- vii) $T_{\text{max}} = 0.9821 \text{ hr}$

c) Parámetros de eliminación:

- i) $\beta = 0.0179 \text{ hr}^{-1}$
- ii) $t_{1/2}^{\beta} = 38.7233 \text{ hr}$
- iii) $k_{10} = 0.0409 \text{ hr}^{-1}$

Una vez obtenidos estos parámetros, se construyó el modelo utilizando los valores de las microconstantes, el cual se presenta en la figura 4.9.

Tabla IV.8.: Niveles plasmáticos y salivales de Piroxicam -
después de la administración de una dosis única de 20 mg
a un voluntario del sexo masculino.

Tiempo (Hr)	Concentración plasmática (ug/ml)	Concentración Salival (ug/ml)
0.00	0.00	0.0
0.25	0.267	nd (*)
0.50	-	nd
0.75	1.926	nd
1.00	1.882	0.070
1.50	1.885	nd
2.00	1.865	nd
3.00	1.414	-
3.50	1.010	-
4.00	-	0.101
5.00	1.093	nd
6.00	0.998	nd
8.00	0.975	nd
14.00	0.820	0.092
24.00	0.779	nd
36.00	0.409	nd
48.00	-	0.083
72.00	0.362	-
120.00	0.123	nd

(*) nd : Concentración no detectable.

Figura 4.6.: Perfil Farmacocinético obtenido en el estudio preliminar.

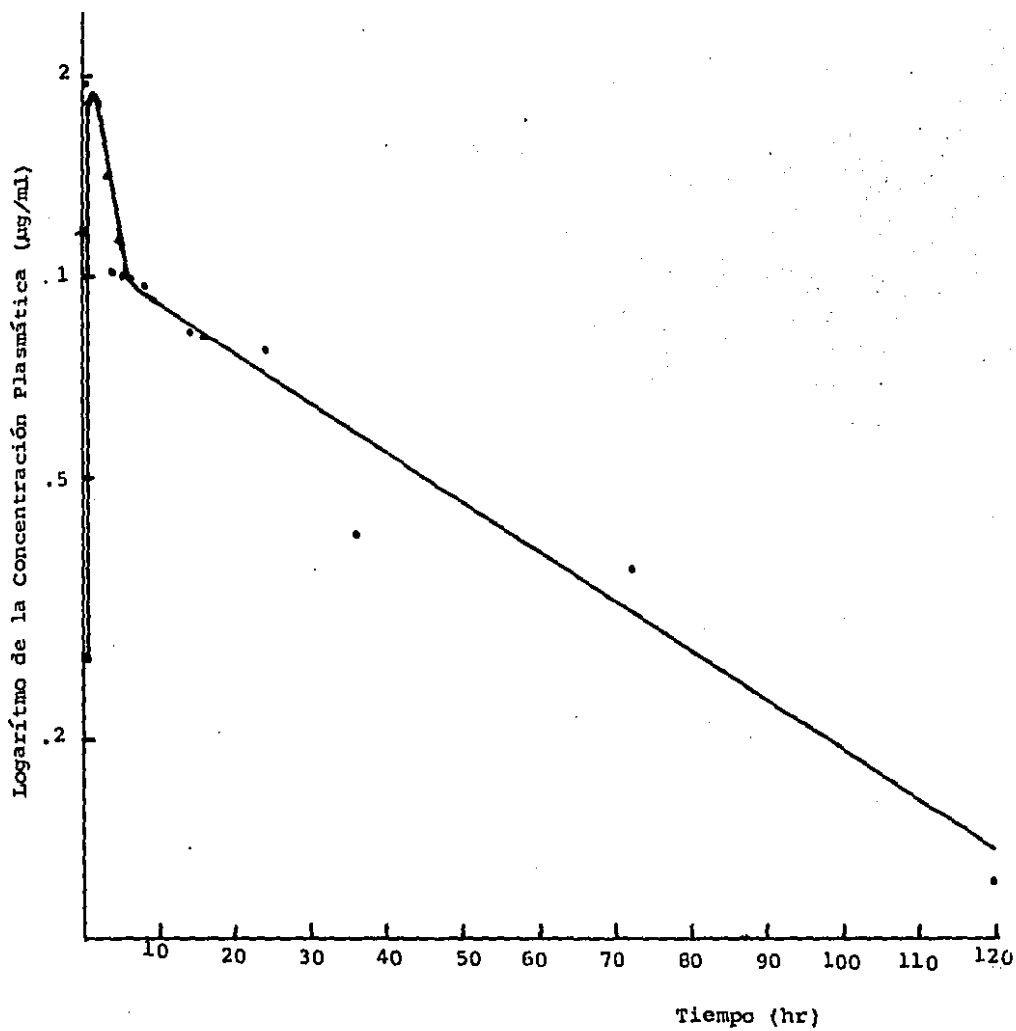


Figura 4.7. : Ampliación del perfil farmacocinético obtenido en el estudio preliminar, donde se observan claramente las fases de absorción y distribución.

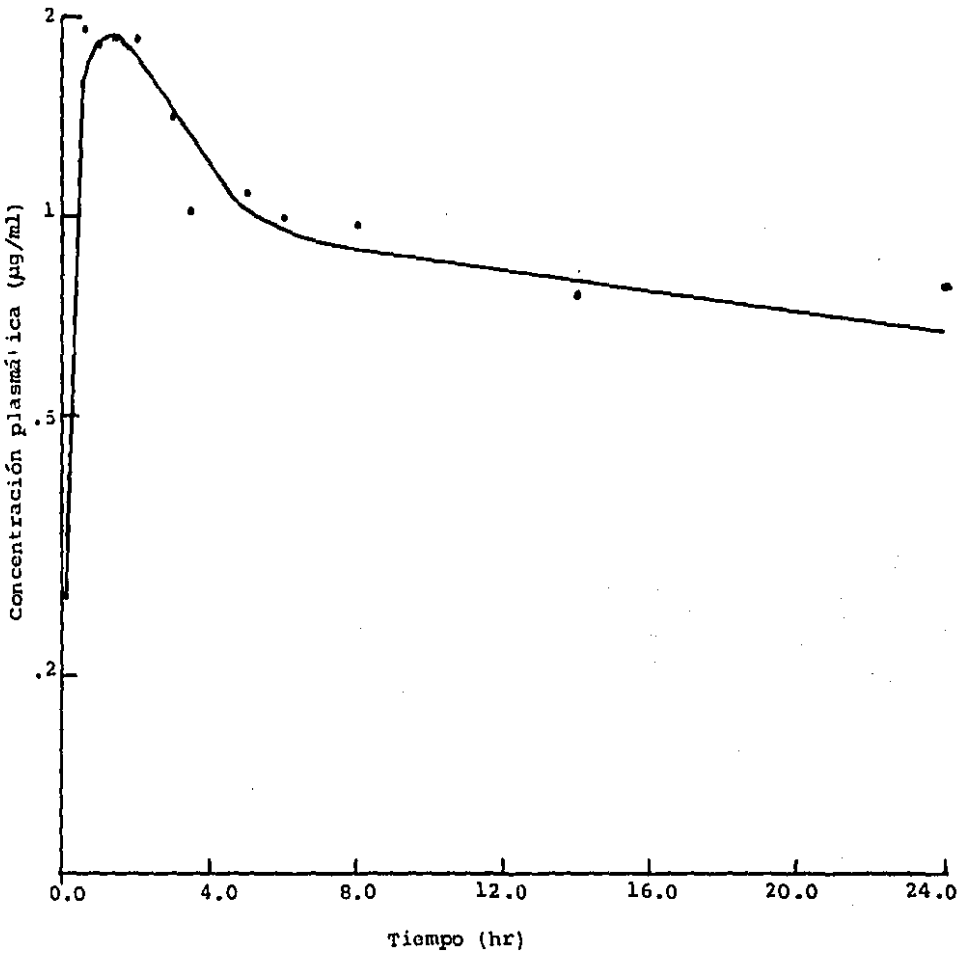
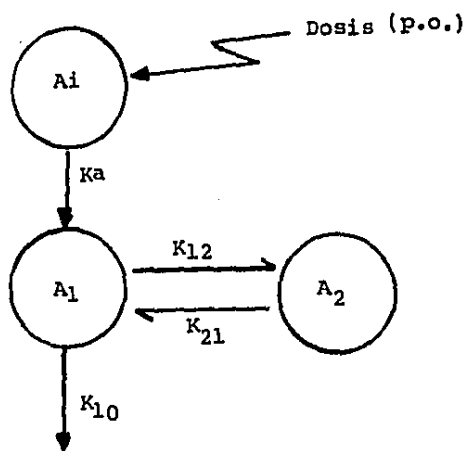


Figura 4.8. : Representación del Modelo Abierto de Dos Compartimentos con eliminación exclusiva del Compartimento Central.



A_1 : Cantidad de fármaco en el compartimento central (1)

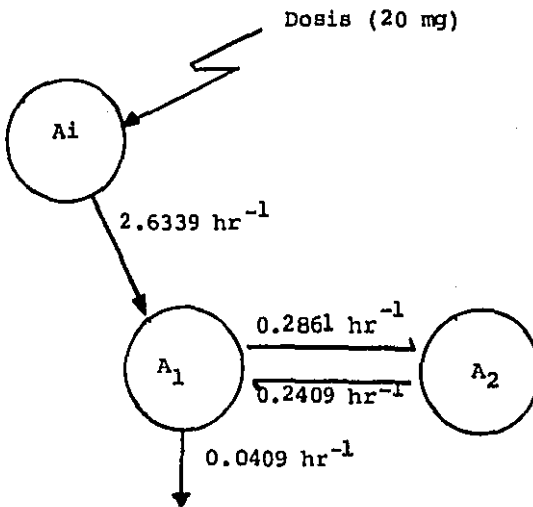
A_2 : Cantidad de fármaco en el compartimento periférico (2)

K_{ij} : Microconstantes de velocidad de transferencia del
i-ésimo compartimento al j-ésimo compartimento.

A_i : Cantidad de fármaco en el sitio de absorción.

K_a : Constante de velocidad de absorción.

Figura 4.9.: Modelo farmacocinético y ecuación paramétrica obtenidos en el estudio preliminar.



$$C_p = 1.8924 \cdot \text{Exp}(-0.55 \cdot (t-0.18)) + 1.0877 \cdot \text{Exp}(-0.0179 \cdot (t-0.18)) - 2.98 \cdot \text{Exp}(-2.6339 \cdot (t-0.18)).$$

4.6. ESTUDIO FINAL in vivo

Siguiendo el protocolo de la sección 3.6., se obtuvieron los niveles plasmáticos y los datos salivales para cada voluntario, los cuales se presentan en el apéndice C. Durante el transcurso del estudio, se presentaron problemas con dos de los voluntarios: en un voluntario del sexo masculino (H.G.M), no fué posible mantener viable el cateter para la obtención de las muestras sanguíneas, y en un voluntario del sexo femenino (L.U.I.), se presentó una reacción alérgica, mostrándo salpu--llido, enrojecimiento de la cara y comezón generalizada, la cual fué controlada con antihistamínicos, por lo que dejó de pa--rticipar en el estudio. Esta reacción se inició a las 48 horas después de la administración del medicamento, y la reacción fué máxima a las 72 horas.

SELECCION DEL MDELO FARMACOCINETICO

En la tabla IV.9., se presentan los criterios para la selección del modelo farmacocinético (criterio de información de Akaike, F estadística), para cada uno de los conjuntos de datos. Puede observarse que para todos los voluntarios los datos se ajustan bien a un modelo abierto de dos compartimentos con administración de primer orden.

La figura 4.10., presenta la ecuación ajustada promedio para los voluntarios del sexo masculino, así como el modelo farmacocinético encontrado, y la figura 4.11., presenta la ecuación y el modelo encontrado para voluntarios del sexo femenino.

En la tabla IV.10., se presentan los parámetros farmacocinéticos individuales obtenidos a partir de los niveles plasmáticos por el método de los residuos para un modelo abierto de dos compartimentos con administración de primer orden (43,44).

En la tabla IV.11., se muestran los mismos parámetros farmacocinéticos individuales, aplicando el método de Wagner Nelson para modelo abierto de dos compartimentos (45). Al comparar ambas tablas se pueden apreciar las diferencias que se presentan al utilizar ambos métodos.

DIFERENCIAS ENTRE SEXOS

Es muy importante determinar si el sexo altera de alguna manera los parámetros o perfiles farmacocinéticos.

En las figuras 4.12., y 4.13., se presentan las gráficas correspondientes a los niveles plasmáticos promedio para hombres y mujeres, respectivamente, en la cual se observa que el sexo es un factor importante en los niveles plasmáticos de piroxicam aún cuando el modelo farmacocinético sea el mismo.

Tabla IV.9. : Criterios de información de Akaike y Prueba estadística F para la selección del modelo farmacocinético, comparando modelos de uno, dos y tres compartimentos con administración de primer orden

	Voluntario	CIA ₁	CIA ₂	CIA ₃	F ₁₂	F ₂₃
Mujeres	G.E.O.	75.03	53.29	56.42	19.98*	0.2224 ^{ns}
	R.M.S.	97.90	53.70	++	81.06*	--
	M.T.F.	83.10	62.94	70.07	20.42*	-1.26 ^{ns}
Hombres	R.A.Y.	39.49	17.70	23.11	23.14*	-0.59 ^{ns}
	J.M.O.	59.69	35.92	++	25.74*	--
	S.N.M.	18.31	-6.35	-2.98	28.59*	0.24 ^{ns}

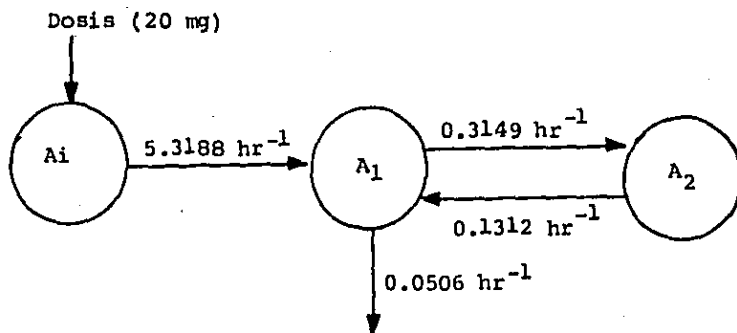
CIA_i : Criterio de Información de Akaike, i: número de compartimentos del modelo

F_{ij} : Prueba estadística F, para la evaluación del i-ésimo al j-ésimo modelo

* : Significativo al 95% de confianza

ns : No significativo al 95% de confianza

Figura 4.10. : Ecuación y modelo farmacocinético para los voluntarios del sexo masculino.



$$C_p = 2.0673 \cdot \text{Exp}(-0.4791 \cdot (t-0.2)) + 0.7659 \cdot \text{Exp}(-0.0143 \cdot (t-0.2)) - 3.3732 \cdot \text{Exp}(-5.3188 \cdot (t-0.2))$$

donde

A_i : Cantidad de Piroxicam en el compartimento de absorción

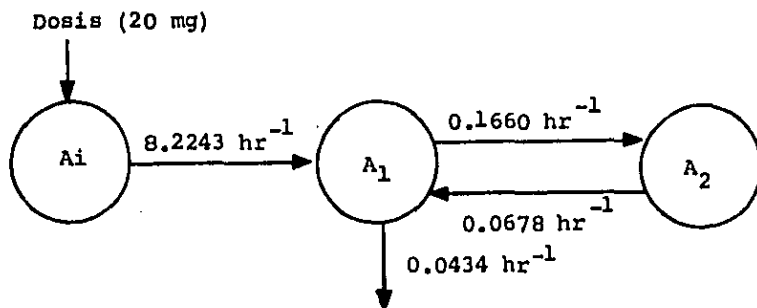
A_1 : Cantidad de Piroxicam en el compartimento central

A_2 : Cantidad de Piroxicam en el compartimento periférico

C_p : Concentración plasmática de Piroxicam

t : Tiempo

Figura 4.11.: Ecuación y Modelo farmacocinético para los voluntarios del sexo femenino



$$C_p = 8.7194 \cdot \text{Exp}(-0.2675 \cdot (t-0.17)) + 1.9966 \cdot \text{Exp}(-0.0098 \cdot (t-0.17)) - 10.715 \cdot \text{Exp}(-8.2243 \cdot (t-0.17))$$

donde

A_i : Cantidad de Piroxicam en el compartimento de absorción

A_1 : Cantidad de Piroxicam en el compartimento central

A_2 : Cantidad de Piroxicam en el compartimento periférico

C_p : Concentración plasmática de Piroxicam

t : Tiempo

Tabla IV.10.: Diferencias entre los parámetros promedio para voluntarios del sexo masculino y femenino obtenidos por el método de los residuos.

<u>Parámetros</u>	<u>Hombres</u>	<u>Mujeres</u>	<u>Significancia</u>
Alfa (hr^{-1})	0.4791	0.2675	* (a)
Beta (hr^{-1})	0.0143	0.0098	*
Ka (hr^{-1})	5.3188	8.2243	ns (b)
to (hr)	0.2043	0.1740	ns
K_{21} (hr^{-1})	0.1312	0.0678	ns
K_{12} (hr^{-1})	0.3149	0.1660	ns
K_{10} (hr^{-1})	0.0506	0.0434	ns
$t_{1/2}^{\alpha}$ (hr)	1.7221	3.8308	*
$t_{1/2}^{\beta}$ (hr)	49.3332	84.8145	*
$t_{1/2}^{\alpha}$ (hr)	0.3818	0.4164	ns
tmax (hr)	1.4879	1.8076	ns
Cmax ($\mu\text{g/ml}$)	2.1016	7.9740	*

(a) * : Diferencia significativa al 95% de confianza

(b) ns : Diferencia no significativa al 96% de confianza

Tabla IV.11. : Parámetros farmacocinéticos obtenidos por el método de Wagner Nelson.

Parámetro	Mujeres	Hombres	Significancia ⁺
Alfa (Hr^{-1})	0.1421	0.4009	*
Beta (Hr^{-1})	0.0082	0.0152	*
Ka (Hr^{-1})	2.2208	1.0887	ns
K ₂₁ (Hr^{-1})	0.0266	0.1391	ns
K ₁₂ (Hr^{-1})	0.0823	0.2321	ns
K ₁₀ (Hr^{-1})	0.0414	0.0450	ns
t _{1/2} ^α (Hr)	5.3497	1.7718	*
t _{1/2} ^β (Hr)	87.8758	46.0503	*
t _{1/2} ^γ (Hr)	0.3179	0.8752	ns
tmax (Hr)	1.9450	2.5314	ns
Cmax (μg/ml)	10.3410	2.4935	*

+ Diferencias encontradas al 95% de confianza (*), o diferencias no significativas (ns).

Figura 4.12. : Valores promedio de concentración plasmática contra tiempo después de la administración de una dosis oral de 20 mg de Piroxicam. (Voluntarios del sexo masculino).

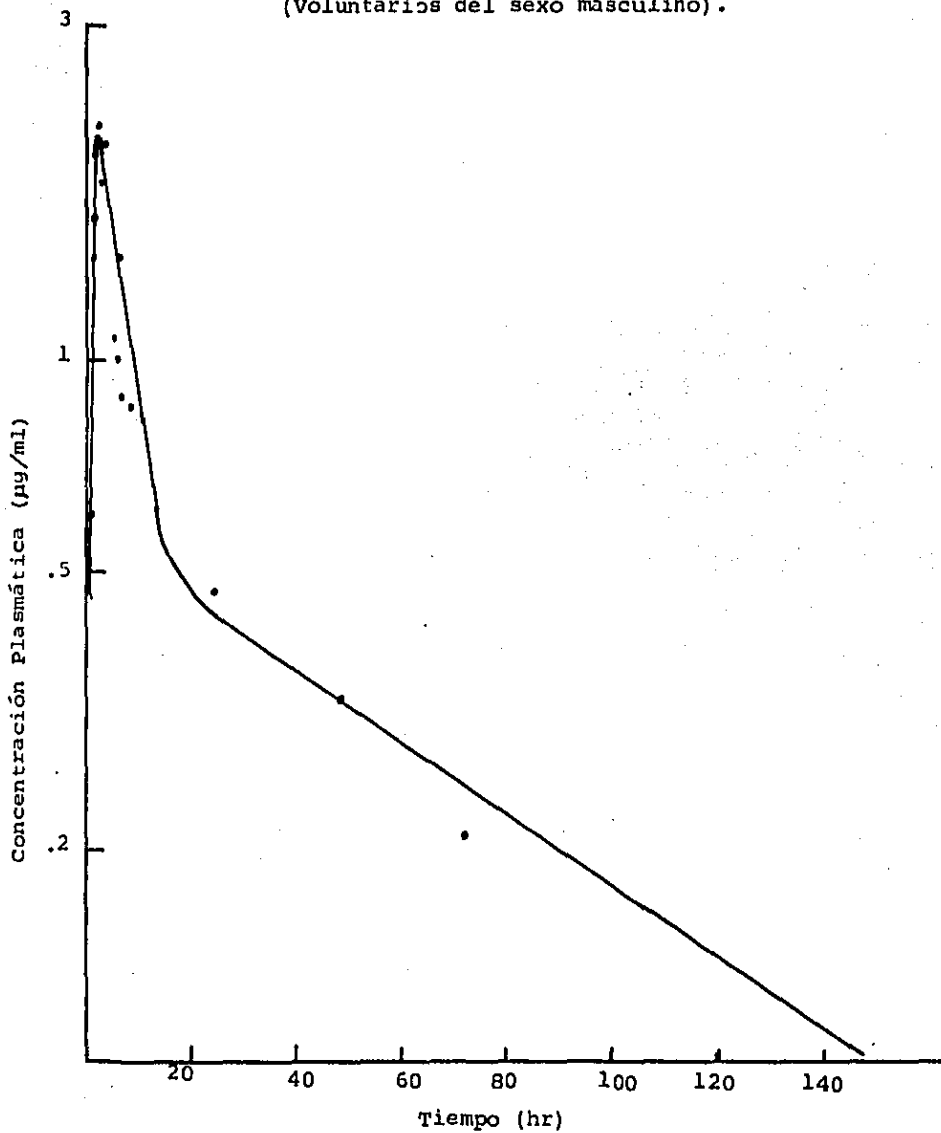
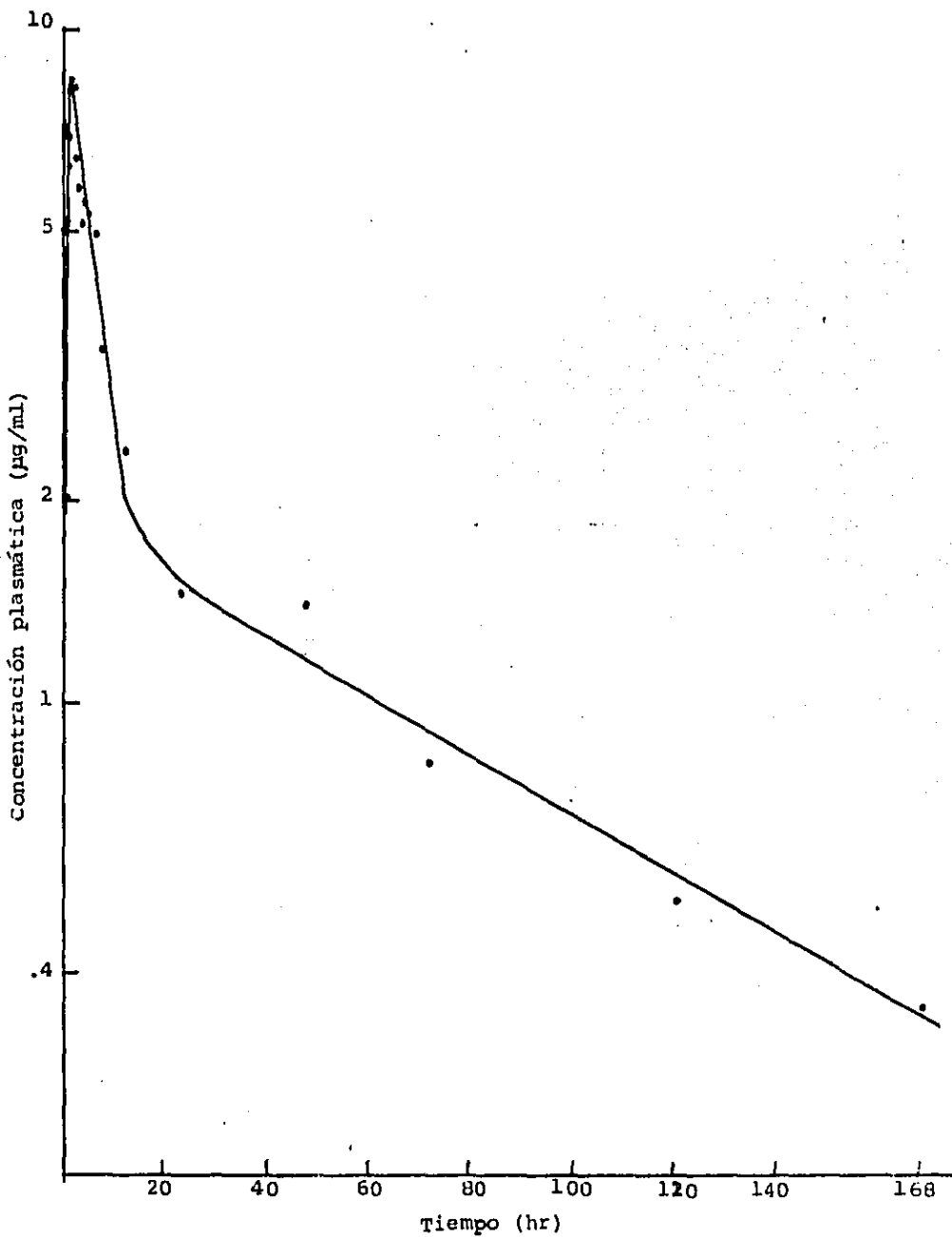


Figura 4.13. : Valores promedio de concentración plasmática contra tiempo después de la administración de una dosis oral de 20 mg de Piroxicam. (Voluntarios del sexo femenino).



En la tabla IV.12., se presentan los niveles plasmáticos promedio para hombres y mujeres, a los cuales se les aplicó una prueba estadística de t de Student, para investigar si existían diferencias significativas, encontrándose que a casi todos los tiempos existen diferencias significativas.

ANALISIS DE MOMENTOS ESTADISTICOS

Desde que Yamaoka (46), y Cutler (47), reportaron la aplicación de los momentos estadísticos en la farmacocinética, estos han sido utilizados como un análisis modelo independiente que sea capaz de proveer información acerca del perfil farmacocinético que presenta un fármaco. Este método reporta algunas ventajas, ya que este análisis es complementario al análisis farmacocinético clásico. En el apéndice D se encuentra información acerca de la teoría de los momentos estadísticos y de su relación con los parámetros farmacocinéticos clásicos.

En la tabla IV.13., se presentan los valores para los tiempos medios de residencia para cada voluntario, utilizando para su cálculo dos algoritmos numéricos: trapezoides lineales y trapezoides logarítmicos. En la tabla IV.14., se presentan los tiempos medios de absorción, calculados de los tiempos medios de residencia obtenidos previamente. Estos cálculos se hacen posibles, ya que teóricamente puede obtenerse el tiempo

Tabla IV.12.: Diferencias entre sexos de la concentración plasmática de piroxicam a los diferentes tiempos de muestreo.

Tiempo (hr)	Concentración plasmática (desviación estándar) Sig. ⁺		
	MUJERES (µg/ml)	HOMBRES (µg/ml)	
0.25	2.0120 (0.9606)	0.5955 (0.1181)	ns
0.50	5.2113 (4.1878)	1.5870 (0.8140)	ns
0.75	6.2820 (2.7464)	1.3795 (0.3062)	ns
1.00	6.9413 (3.5351)	1.8730 (0.8043)	ns
1.50	7.8600 (2.2768)	1.4980 (0.5622)	*
2.00	6.4737 (0.5002)	2.1740 (0.7558)	*
2.50	8.3550 (1.6136)	1.7990 (0.5671)	*
3.00	5.8160 (1.1569)	2.0430 (0.2630)	*
3.50	5.1285 (0.1591)	1.0637 (0.4728)	*
4.00	5.5137 (0.4301)	1.0087 (0.6722)	*
5.00	5.3210 (1.4722)	1.4647 (0.1744)	*
6.00	4.9440 (0.9609)	0.8837 (0.2937)	*
8.00	3.3350 (1.5206)	0.8655 (0.1450)	ns
12.00	2.3767 (1.5936)	0.6103 (0.1501)	ns
24.00	1.4723 (0.7360)	0.4710 (0.1413)	ns
48.00	1.4070 (0.1485)	0.3333 (0.0949)	*
72.00	0.8257 (0.3341)	0.2123 (0.0840)	ns
120.0	0.5163 (0.0166)	-	-
168.0	0.3560 (0.0354)	0.0845 (0.0049)	*

+ : Diferencias estadísticas obtenidas por una prueba de t de Student para varianzas poblacionales diferentes (ns: no - significativa, *: diferencia significativa al 95% de confianza.

Tabla IV.13. : Tiempos medios de residencia para voluntarios del sexo masculino y femenino utilizando trapezoides lineales y logarítmicos como algoritmo numérico.

Tiempos medios de residencia (horas)

Hombres			Mujeres		
Voluntario	LIN*	LOG*	Voluntario	LIN*	LOG*
R.A.Y.	64.14	68.48	G.E.O.	78.31	79.81
S.N.M.	55.26	58.26	M.T.F.	153.52	155.31
J.M.O.	74.89	76.62	R.M.S.	72.45	73.93
Promedio	64.76	67.79	Promedio	101.43	103.02

* Algoritmo de trapezoides LINEales o LOGarítmicos.

Tabla IV.14. : Tiempos medios de absorción para voluntarios -
del sexo masculino y femenino utilizando los -
tiempos medios de residencia de la tabla IV.13.

Tiempos medios de absorción (horas)

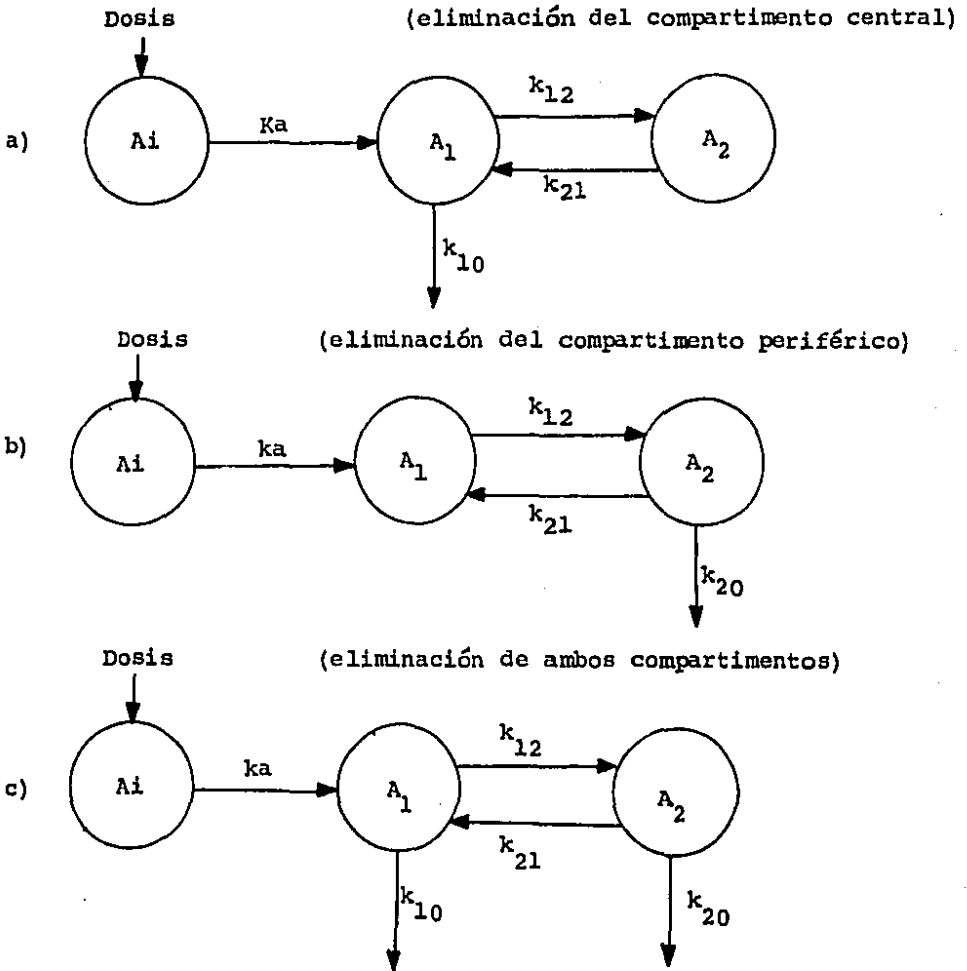
Hombres		Mujeres	
Voluntario		Voluntario	
R.A.Y.	3.4680	G.E.O.	9.3344
S.N.M.	2.0567	M.T.F.	3.4467
J.M.O.	1.1667	R.M.S.	9.3344

medio de residencia de la administración intravenosa. De es tos datos, también pueden observarse las diferencias entre - sexos y entre individuos.

INCERTIDUMBRE DE LAS MICROCONSTANTES DE TRANSFERENCIA

En 1977, Chau (48), reportó que al seleccionar un modelo - farmacocinético multicompartmental, se corría el riesgo de se - leccionar un modelo equivocado, ya que la ecuación exponencial que lo representa, igualmente se ajusta a un número de modelos diferentes que poseen la misma ecuación (49). Wagner (50), - establece que existen tres modelos diferentes para una ecua--- ción triexponencial (administración de primer orden), ilustra- dos en la figura 4.14.; y en el caso de una ecuación cuatri- exponencial (modelo abierto de tres compartimentos con adminis- tración de primer orden), existen 13, los cuales producen los mismos resultados; todo esto genera una incertidumbre en el número de microconstantes de transferencia existentes en el mo delo. Específicamente, en el modelo abierto de dos comparti- mentos, existe la incertidumbre de la existencia de k_{20} , es de - cir, saber si existe eliminación del compartimento periférico. Más sin embargo, existen límites específicos que determinan el sitio geométrico de k_{21} en base al valor numérico de k_{12} por - medio de una ecuación hiperbólica (Apéndice E). La tabla --

Figura 4.14. : Representación de un modelo abierto de dos compartimentos con administración de primer orden.



IV.15., muestra los límites obtenidos por este método para los ajustes realizados, en la cual se puede apreciar la incertidumbre en el valor de la microconstante de transferencia k .

20

DETERMINACION DE LA VELOCIDAD DE ABSORCION

El análisis farmacocinético clásico no permite el cálculo de la fracción de la dosis absorbida o del volumen de distribución a partir de datos plasmáticos después de una administración oral y además presenta una serie de problemas para la determinación de la constante de la velocidad de absorción.

Sin embargo, Chiou (51), ha propuesto un método para calcular la velocidad de absorción, utilizando el principio de entrada en el punto medio, el cual supone que el fármaco se absorbe completamente en un intervalo de tiempo dado, independientemente de la complejidad del proceso, si y sólo si, la farmacocinética presenta características lineales; se asume que la absorción del fármaco es instantánea en el punto medio del intervalo, y que ambas administraciones, intravenosa y oral, presentan la misma cinética de disposición. En el apéndice F se presentan las derivaciones matemáticas de este método. La tabla IV.16., presenta los datos obtenidos aplicando este método.

Tabla IV.15. : Límites geométricos promedio para las micro-
constantes de transferencia en voluntarios -
del sexo masculino y del sexo femenino.

Pará- metro	Hombres			Mujeres		
	Límites		Punto medio	Límites		Punto medio
	Infe- rior	Super- rior		Infe- rior	Super- rior	
k_{10}	0.0000	0.0537	0.0269	0.0000	0.0444	0.0222
k_{20}	0.0000	0.0187	0.0094	0.0000	0.0120	0.0060
k_{12}	0.3122	0.3659	0.3391	0.1738	0.2182	0.1960
k_{21}	0.1088	0.1275	0.1182	0.0471	0.0591	0.0531

Tabla IV.16. : Aplicación del método de Chiou para la obtención de la fracción de dosis absorbida y la fracción de dosis acumulada absorbida a los datos promedio para voluntarios del sexo masculino y sexo femenino, caracterizando la velocidad de absorción del Piroxicam.

Tiempo (hr)	Hombres		Tiempo (hr)	Mujeres	
	f	f(*)		f	f(*)
0.00	0.0000	0.0000	0.00	0.0000	0.0000
0.25	0.1980	0.1980	0.25	0.1986	0.1986
0.50	0.3248	0.5228	0.50	0.3474	0.5460
0.75	0.1310	0.6539	0.75	-0.0251	0.5209
1.00	0.0955	0.7494	1.00	0.2016	0.7225
1.50	0.1593	0.9087	1.50	-0.0222	0.6903
2.00	-0.0663	0.8424	2.00	0.3084	0.9987
2.50	0.2482	1.0905	2.50	-0.0249	0.9739
3.00	-0.1814	0.9091	3.00	0.1649	1.1387
3.50	-0.0212	0.8879	3.50	-0.2524	0.8863
4.00	0.0792	0.9671	4.00	0.0118	0.8981
5.00	0.0645	1.0316	5.00	0.2255	1.1236
6.00	0.0370	1.0687	6.00	0.0435	0.9975

f : Fracción de dosis absorbida

f(*) : Fracción de dosis acumulada absorbida

CALCULO DEL VOLUMEN DE DISTRIBUCION

En 1982, Vaughan (52), realizó la derivación formal necesaria para la determinación de un volumen de distribución modelo independiente y libre de las restricciones de la topología (matemática), del sistema compartamental presente, y administración independiente, relacionando el término de volumen con los momentos estadísticos, más específicamente, con el tiempo medio de residencia. Las suposiciones son las mismas de otros autores (53,54):

- a) La eliminación del fármaco sólo ocurre a partir del compartimento que es muestreado.
- b) Los valores de la matriz de coeficientes son reales y distintos, diferentes de cero.
- c) Si el compartimento j está conectado al compartimento i , (i y j $1, 2, 3, \dots, N$, $i \neq j$), por una constante de velocidad $k_{ji} \neq 0$, entonces el compartimento i está conectado al compartimento j por una constante de velocidad $k_{ij} \neq 0$.

Todas estas condiciones se cumplen en sistemas catenarios y en sistemas mamiliars; la expresión desarrollada para el término de volumen de distribución es la ecuación (3):

$$V = TMR * D / ABC^2 \quad (3)$$

donde:

V = Volúmen de distribución.

TMR = Tiempo medio de residencia

D = Dosis administrada (administración independiente).

ABC_0^{∞} = Area bajo la curva de tiempo cero a infinito.

En la tabla IV.17., se presentan los volúmenes de distribución calculados para los datos obtenidos de concentración plasmática. Pueden observarse las grandes diferencias de volúmen de distribución entre sexos.

Tabla IV.17.: Volúmenes de distribución calculados por el método de Vaughan después de la administración de 20 mg de Piroxicam por vía oral.

	Voluntario	Volumen de distribución (litros)
Mujeres		
	G.E.O.	6.1553
	M.T.F.	15.8462
	R.M.S.	6.4058
Hombres		
	R.A.Y.	23.0860
	J.M.O.	29.7640
	S.N.M.	20.0970

ANALISIS DE RESULTADOS

En la escala de la perfección no hay límites, siempre es posible superarse no importando que tan alto se haya llegado. Hacer de lo mejor algo óptimo es la norma de los espíritus superiores.

FRANCISCO CASTAÑEDA

5.1. CONTROL FARMACEUTICO

De los resultados obtenidos al realizar las pruebas de control de calidad a las cápsulas de Feldene (Pfizer, lote número 904 597), (tabla IV.1.), se encontró que el producto innovador aprobó las pruebas de control efectuadas, por lo cual este producto se consideró adecuado para efectuar el estudio de Farmacocinética.

5.2. METODO ANALITICO PARA LA DETERMINACION DEL PIROXICAM EN PLASMA.

LINEARIDAD

El coeficiente de correlación promedio para este método analítico fué de 0.9989 ± 0.0006 , con una significancia estadística menor de 0.0005, lo cual indica que el método analítico es lineal. Los valores promedio de pendiente e intercepto con sus respectivas desviaciones estándar fueron: 0.1766 ± 0.0079 y 0.0299 ± 0.0187 .

REPETIBILIDAD

Los coeficientes de variación para el método analítico, en general son aceptables, aunque a concentraciones de 0.1 y 0.5 $\mu\text{g/ml}$ presentaron los coeficientes de variación mayores. La

variación existente entre días es menor al 10%, lo cual indica que el método analítico es repetible, en base a lo cual se consideró adecuado para la determinación de Piroxicam en plasma - entre días y el mismo día.

Para tener una mayor confiabilidad en el método, se elaboró una curva patrón cada día.

EXACTITUD

En base al intervalo de confianza obtenido (87.96 al 90.99 % con un 95% de confianza), se encontró que el procedimiento - de extracción es adecuado y la variación presente en el método es baja (3.62% de coeficiente de variación), por lo tanto, el método analítico es lo suficientemente exacto para los fines de este trabajo.

SELECTIVIDAD

Haciendo la comparación de los cromatogramas obtenidos, se puede apreciar que la limpieza de las muestras plasmáticas sometidas al procedimiento de extracción es la adecuada, ya que no aparecen señales que interfieran con la determinación del - Piroxicam, asimismo, el estándar externo seleccionado presenta una resolución adecuada. En un momento dado sería importante probar la selectividad del método analítico con respecto

a los metabolitos del Piroxicam, sin embargo, no se contaba con ello para confirmar que no interfieren con la determinación del Piroxicam. Por otro lado, Twomey (38), estableció que este método es lo suficientemente selectivo -evaluando el tiempo de retención de todos los metabolitos-, en la determinación cuantitativa del Piroxicam.

5.3. METODO ANALITICO PARA LA DETERMINACION DEL PIROXICAM EN SALIVA

LINEARIDAD

El coeficiente de correlación promedio obtenido para la determinación de Piroxicam en saliva fué de 0.9992 ± 0.0004 , con una significancia estadística menor de 0.0005, lo cual indica que el método es lineal en el rango de concentraciones estudiado. Los valores promedio de pendiente e intercepto con sus respectivas desviaciones estándar encontrados fueron $0.2177 - \pm 0.0026$ y 0.1580 ± 0.0033 , respectivamente.

REPETIBILIDAD

Como se puede observar en la tabla IV.7., los coeficientes de variación se encontraron entre 0.48 y 4.77 %, lo cual indica que la repetibilidad del método analítico para la determinación del Piroxicam en saliva es la adecuada, sin em-

bargo, para evitar posibles errores en la determinación, se --
preparó una curva de calibración para cada día de análisis de
muestras.

SELECTIVIDAD

Haciendo la comparación de los cromatogramas obtenidos, se
puede observar que el método analítico presenta una selectivi-
dad adecuada, ya que no existen señales que interfieran con la
determinación del Piroxicam.

5.4. ESTUDIO PRELIMINAR in vivo

Ya que el objetivo del estudio preliminar era encontrar - los tiempos de muestreo adecuados y verificar que el método analítico fuera capaz de detectar las concentraciones plasmáticas, al analizar los resultados se encontró:

- a) El método analítico fué adecuado para la determinación de los niveles plasmáticos de Piroxicam in vivo.
- b) La concentración plasmática máxima se alcanzó en un tiempo poco menor de una hora, y es importante tener al menos 3 - puntos experimentales antes de llegar al t_{max} .
- c) La fase de distribución se presentó en un período de 1 a 5 horas, y el punto de equilibrio dinámico entre la fase de distribución y la fase de eliminación entre las 5 y 6 horas, siendo necesarios cinco o seis puntos experimentales para diferenciar ambas fases.
- d) La fase de eliminación es muy lenta (vida media alrededor de 40 horas).

En base a estos resultados se establecieron los tiempos de muestreo definitivos descritos en la sección 3.6.

Dadas las características presentadas por los niveles salivales, no puede suponerse que presenten un perfil continuo, lo cual puede ser debido a que el método analítico no presente -

las características necesarias de sensibilidad para la detección de niveles del orden de nanogramos, o bien a que el Piroxicam no se presenta en el fluido salival de una forma continua.

5.5. ESTUDIO FINAL in vivo

SELECCION DEL MODELO FARMACOCINETICO

La selección del modelo farmacocinético se realizó en base a los criterios de información de Akaike (40), y prueba estadística F (41), los cuales proporcionan la información necesaria para seleccionar el modelo al cual se ajustan los datos con el mínimo error. Estos valores se presentan en la tabla IV.9., encontrándose que el modelo farmacocinético al que se ajusta el Piroxicam es abierto de dos compartimentos con administración de primer orden. La selección del modelo es definitiva dados los valores estadísticamente significativos de la prueba F. En la selección del modelo farmacocinético se utilizaron también otros criterios, como la suma de cuadrados de las desviaciones y el coeficiente de determinación (r^2), obtenidos en cada ajuste para la discriminación entre modelos alternativos. En la tabla V.1., se presentan todos los criterios utilizados para la selección del modelo en cada voluntario en la cual se puede apreciar que la prueba F es significativa para todos los voluntario al comparar los modelos de uno y dos compartimentos, o sea, el aumento de parámetros en el modelo, estadísticamente es justificable. Esto está de acuerdo con el criterio de información de Akaike, el cual

Tabla V.1. : Criterios para la selección del Modelo Farmacocinético en voluntarios del sexo femenino y masculino.

Voluntario	Suma de Cuadrados			Criterio de Akaike			F Estadística		Coeficiente de Determinación		
	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)	(12)	(23)	(1)	(2)	(3)
Mujeres											
G.E.O.	65.97	13.20	12.51	75.03	53.29	56.42	19.98*	0.22 ^{ns}	0.7672	0.8745	0.8811
R.M.S.	89.56	8.04	++	97.90	53.70	--	81.06*	--	0.5174	0.9516	--
M.T.F.	82.89	20.01	24.06	83.10	62.94	70.07	20.42*	-1.2 ^{ns}	0.4298	0.8589	0.8304
Hombres											
R.A.Y.	6.38	1.39	1.52	39.49	17.70	23.11	23.14*	-0.6 ^{ns}	0.4942	0.8745	0.8637
J.M.O.	17.66	3.78	++	59.69	35.92	--	25.74*	--	0.3301	0.6420	--
S.N.M.	1.83	0.34	0.33	18.31	-6.35	-2.89	28.59*	0.24 ^{ns}	0.7798	0.9296	0.9317

Los números entre paréntesis indican el número de compartimentos en el modelo, y en el caso de F estadística indica los dos modelos que se evalúan.

* Significativo al 95% de confianza
 ns No significativo al 95% de confianza

indica el mismo resultado, ya que para todos los voluntarios, apoya que el modelo abierto de dos compartimentos es el que representa mejor los datos obtenidos. Si sólo se hubiera utilizado la suma de cuadrados para la selección del modelo, probablemente hubieran existido diferencias en el modelo farmacocinético entre voluntarios, por ejemplo, en el caso de los voluntarios M.T.F. y S.N.M., se puede observar que la suma de cuadrados es menor para el modelo abierto de tres compartimentos, y el coeficiente de determinación es mayor en el caso del voluntario S.N.M., por lo cual, la selección del modelo sería ambigua o no definitiva para cada voluntario si no son empleados los criterios de akaike y de la prueba F.

Aún cuando Boxenbaum (41), propone que los procedimientos gráficos de residuales estandarizados son útiles para detectar puntos aberrantes, este procedimiento no se aplicó a los datos, dada la definitividad del modelo seleccionado.

Otro dato interesante que puede observarse de la tabla V.1., es la variación presente en el ajuste, la cual se refleja en las sumas de cuadrados obtenidas; estas son menores en los voluntarios del sexo masculino que en los voluntarios del sexo femenino, de lo cual se podría mencionar que la variación existente en los niveles plasmáticos de Piroxicam en

hombres son menores que en mujeres, aunque la bondad de ajuste (reflejada como el coeficiente de determinación), sea mayor en mujeres. Esto es un indicativo de que el comportamiento cinético del Piroxicam es menos variable en hombres que en mujeres.

CALCULO DE PARAMETROS FARMACOCINETICOS

Para este modelo específico, se calcularon los parámetros farmacocinéticos por el método de los residuos y por el método de Wagner Nelson, cuyos resultados se muestran en las tablas IV.10., y IV.11. En la tabla V.2., se muestran los parámetros para los voluntarios del sexo masculino calculados por ambos métodos, y en la última columna de la misma tabla se muestra la relación residuos/Wagner_Nelson, con lo cual se estima la proporción existente en la diferencia de los parámetros obtenidos por cada método. Puede observarse que las diferencias más drásticas se encuentran para la constante de velocidad de absorción y para la microconstante de transferencia k_{12} (5 y 1.5 veces más alta la obtenida por residuos, respectivamente). En la tabla V.3., se muestran los parámetros obtenidos en los voluntarios del sexo femenino, de la cual se puede observar que la constante de velocidad de distribución, la constante de velocidad de absorción, las microconstantes de -

Tabla V.2. : Comparación de los parámetros farmacocinéticos - calculados por el método de los Residuos y por - el método de Wagner Nelson para voluntarios del sexo masculino.

Parámetro	Método de los Residuos	Método de Wagner Nelson	Relación Residuos/W.-N.
Alfa (hr^{-1})	0.4791	0.4009	1.20
Beta (hr^{-1})	0.0143	0.0152	0.94
ka (hr^{-1})	5.3188	1.0887	4.89
k_{21} (hr^{-1})	0.1312	0.1391	0.94
k_{12} (hr^{-1})	0.3149	0.2321	1.36
k_{10} (hr^{-1})	0.0506	0.0450	1.12
$t_{1/2}^{\alpha}$ (hr)	1.4468	1.7290	0.97
$t_{1/2}^{\beta}$ (hr)	48.4718	45.6018	1.07
$t_{1/2}^{\alpha}$ (hr)	0.1303	0.6367	0.20
tmax (hr)	1.4849	2.5314	0.59
Cmax ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	2.1016	2.4935	0.84

Tabla V.3. : Comparación de los parámetros farmacocinéticos calculados por el método de los Residuos y por el Método de Wagner Nelson para voluntarios del sexo femenino.

Parámetro	Método de los Residuos	Método de Wagner Nelson	Relación Residuos/W-N
Alfa (hr^{-1})	0.2675	0.1421	1.88
Beta (hr^{-1})	0.0098	0.0082	1.20
ka (hr^{-1})	8.2243	2.2208	3.70
k_{21} (hr^{-1})	0.0678	0.0266	2.55
k_{12} (hr^{-1})	0.1660	0.0823	2.02
k_{10} (hr^{-1})	0.0434	0.0414	1.05
$t_{1/2}^A$ (hr)	2.5912	4.8779	0.72
$t_{1/2}^B$ (hr)	70.7293	84.5301	0.97
$t_{1/2}^C$ (hr)	0.0843	0.3121	1.31
tmax (hr)	1.8076	1.9450	0.93
Cmax ($\mu\text{g/ml}$)	7.9740	10.3410	0.77

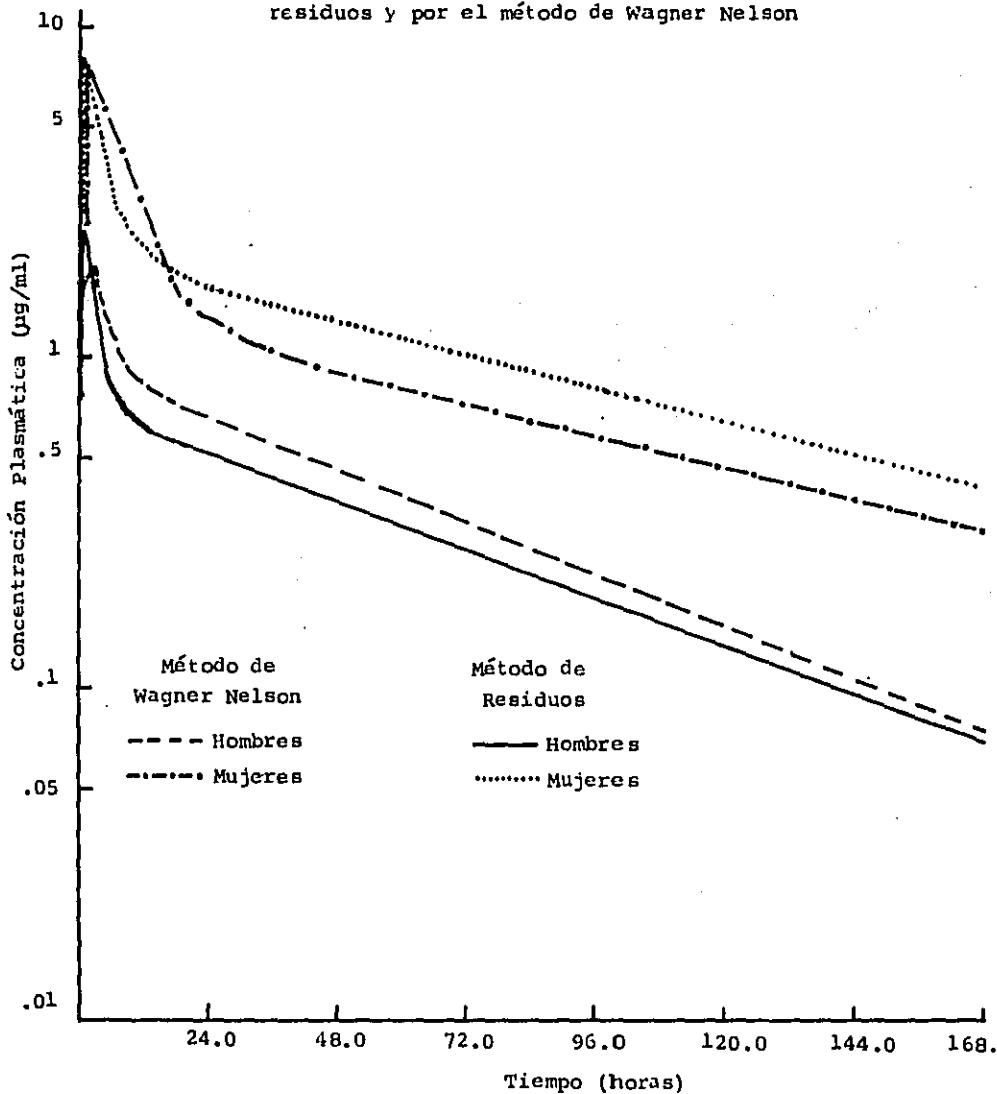
transferencia k_{21} y k_{12} y el tiempo de vida media de absorción presentan valores numéricos más altos al utilizar el método de los residuos que por el método de Wagner Nelson. En la tabla V.4., se resumen aquellos parámetros que presentaron diferencias estadísticamente significativas. En el caso de los voluntarios del sexo masculino se puede observar que las constantes de velocidad son mayores al ser calculadas por el método de los residuos, y lo mismo ocurre en el caso de los voluntarios del sexo femenino, a excepción de la C_{max} , la cual es menor al ser evaluada por el método de los residuos. Estas diferencias son importantes, ya que provocan un desplazamiento en la gráfica del perfil farmacocinético como se muestra en la figura 5.1. Estas gráficas se construyeron simulando los datos de concentración plasmática al construir las ecuaciones del modelo correspondiente con los parámetros de las tablas anteriores. Puede observarse un desplazamiento de la C_{max} y del t_{max} , así como del tiempo de equilibrio entre la fase de distribución y la fase de eliminación. De esta gráfica se puede observar que la fase terminal en mujeres por el método de los residuos presenta valores numéricos más altos, mientras que en hombres ocurre lo contrario. La razón de esto, son las diferencias interindividuales en la constante de velocidad de distribución en mujeres (lo cual no se presenta en hombres).

Tabla V. 4. : Diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros farmacocinéticos calculados por el método de los Residuos y por el Método de Wagner Nelson.

Parámetro	Método de Residuos.	Método de Wagner-Nelson.	Significancia
Mujeres			
Alfa (hr^{-1})	0.2675	0.1421	*
ka (hr^{-1})	8.2243	2.2208	*
k ₂₁ (hr^{-1})	0.0678	0.0266	*
k ₁₂ (hr^{-1})	0.1660	0.0823	*
t _{1/2} ^α (hr)	2.5912	4.8779	*
t _{1/2} ^β (hr)	0.0843	0.3121	*
C _{max} (µg/ml)	7.9740	10.3410	*
Hombres			
ka (hr^{-1})	5.3188	1.0887	*
k ₁₂ (hr^{-1})	0.3149	0.2321	*
t _{1/2} ^α (hr)	0.1303	0.6367	*
t _{max} (hr)	1.4849	2.5314	*

Nota: La significancia es evaluada al 95% de confianza.

Figura 5.1. : Simulación de niveles plasmáticos utilizando los parámetros obtenidos por el método de los residuos y por el método de Wagner Nelson



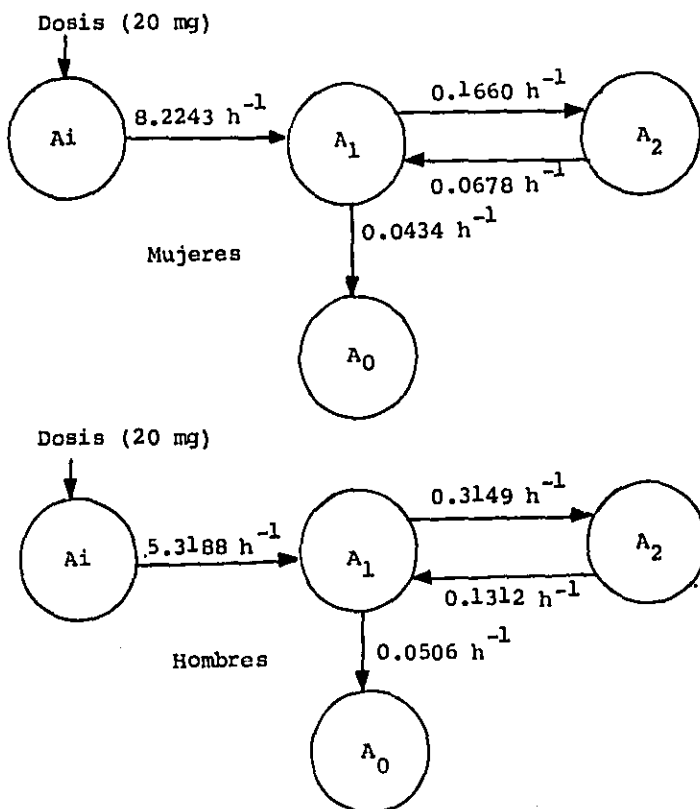
CONSTRUCCION DEL MODELO FARMACOCINETICO

Para la construcción del modelo se utilizaron los parámetros obtenidos al aplicar el método de los residuos, el cual se eligió en base a dos consideraciones:

- a) Es el método numérico más empleado
- b) La suma de cuadrados que presenta el ajuste por este método es menor que si los datos son ajustados por el método de Wagner Nelson, lo cual se traduce en una mejor representación del modelo farmacocinético.

El modelo así obtenido para los voluntarios de ambos sexos se presenta en la figura 5.2. De los valores presentados en la figura, se puede apreciar que la velocidad de absorción del Piroxicam es mucho más rápida en mujeres que en hombres (1.55 veces más rápida), lo cual podría explicar las diferencias observadas en C_{max} ; por otro lado, en ambos sexos, el paso del Piroxicam al compartimento periférico es mucho más rápido que el proceso de salida de este compartimento, asimismo, como la transferencia del fármaco del compartimento central al compartimento de eliminación (A_0) es lenta, lo cual podría justificar la magnitud de la vida media biológica de eliminación (70 horas en mujeres y 48 horas en hombres), y si se observa la magnitud de las microconstantes de transferencia, específi-

Figura 5.2. : Representación del Modelo Farmacocinético para voluntarios del sexo masculino y del sexo femenino utilizando los parámetros calculados por el método de los residuos.



A_i : Cantidad de Piroxicam en el compartimento de absorción

A_1 : Cantidad de Piroxicam en el compartimento central

A_2 : Cantidad de Piroxicam en el compartimento periférico

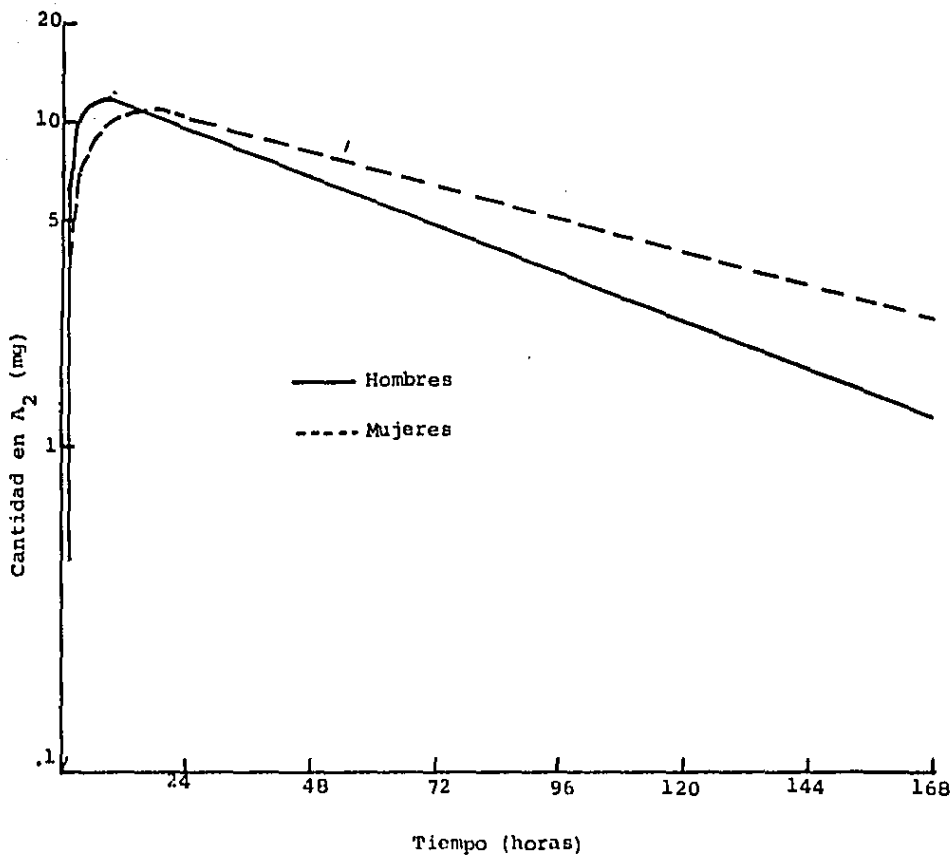
A_0 : Cantidad de Piroxicam en el compartimento de eliminación

camente de k_{21} , (la cual es menor en mujeres que en hombres), estas concuerdan con la diferencia observada para la vida media biológica, ya que el piroxicam permanece períodos más prolongados en el compartimento periférico en el caso de voluntarios del sexo femenino. Se haría la misma consideración si se toma en cuenta la constante de velocidad k_{10} (es menor en mujeres que en hombres); todo esto debe redundar en un tiempo de permanencia prolongado en el organismo. Para corroborar lo anterior, se calcularon los valores de la cantidad de piroxicam presente en el compartimento periférico asumiendo absorción completa ($F=1$). Estos valores se presentan en la tabla V.5., y su representación en la figura 5.3. De estos datos puede observarse que la cantidad máxima alcanzada en el compartimento periférico no presenta diferencias entre sexos, sin embargo, el tiempo requerido para llegar a esta cantidad máxima, difiere grandemente (8 horas en hombres y 16 horas en mujeres), lo cual apoya la observación presentada anteriormente, ya que la permanencia del piroxicam en aquel compartimento es más prolongada en los voluntarios del sexo femenino, aún cuando la relación k_{12}/k_{21} sea esencialmente la misma entre sexos.

Tabla V.5. ; Cantidades de Piroxicam en el compartimento periférico para voluntarios del sexo femenino y del - sexo masculino asumiendo absorción completa.

Tiempo (hr)	Cantidad en el compartimento periférico	
	Hombres (mg)	Mujeres (mg)
0.00	0.000	0.000
0.25	0.673	0.466
0.50	1.862	1.193
0.75	3.069	1.909
1.00	4.177	2.582
1.50	6.040	3.795
2.00	7.491	4.849
2.50	8.614	5.764
3.00	9.478	6.556
3.50	10.139	7.242
4.00	10.640	7.835
5.00	11.292	8.786
6.00	11.629	9.487
8.00	11.795	10.359
12.00	11.397	10.930
24.00	9.639	10.174
48.00	6.839	8.058
72.00	4.852	6.369
120.00	2.443	3.979
168.00	1.230	2.486

Figura 5.3. : Cantidad de Piroxicam en el compartimento periférico para voluntarios del sexo femenino y del sexo masculino asumiendo absorción completa.



ANÁLISIS DE MOMENTOS ESTADÍSTICOS

Para efectuar los cálculos se utilizaron los tiempos medios calculados por el algoritmo de trapezoides logarítmicos, ya que existen evidencias suficientes (62) que indican que este algoritmo es más preciso que el algoritmo de trapecios lineales.

Al efectuar este análisis de momentos estadísticos (Tablas IV.12., y IV.13.), se encontró una importante diferencia en los tiempos medios de residencia entre sexos (103.02 horas en mujeres y 67.79 horas en hombres). La magnitud de estos parámetros corresponde a la observada con el tiempo de vida media biológica, es decir, las mujeres presentan los tiempos de residencia mayores y también la vida media es mayor. La diferencia promedio entre los tiempos de residencia es de 35.23 horas, lo cual es una diferencia aparente, ya que el voluntario (femenino), M.T.F., presenta un tiempo de residencia de 155.31 horas, en comparación a los demás voluntarios del sexo femenino (79.81 y 73.93 horas). Si se calcula la diferencia entre los tiempos medios de residencia entre sexos, sin considerar a este voluntario, se tiene un valor de 9.08 horas de diferencia, lo cual sigue siendo significativa y se correlaciona con los tiempos de vida media biológica observados. En cuanto a los tiempos medios de absorción, puede observarse que la diferencia no es tan

marcada como en los tiempos medios de residencia. Si se realiza la comparación sin considerar el valor del voluntario M.T.F., se encuentra una diferencia de 7.10 horas, lo cual es una diferencia de mayor magnitud y es significativa.

Se puede observar que los valores obtenidos para los tiempos medios de residencia y de absorción en hombres son menos variables que aquellos obtenidos en mujeres. Las condiciones en las que se realizó el estudio no permiten explicar las diferencias para el voluntario M.T.F., ya que todos los voluntarios estuvieron en condiciones controladas de dieta, líquidos y actividad; puede mencionarse que, probablemente, la diferencia observada se debe a que el sexo femenino presenta una variabilidad intersujeto más elevada que el sexo masculino.

INCERTIDUMBRE DE LAS MICROCONSTANTES DE TRANSFERENCIA

Dado que el número de microconstantes que pueden ser calculadas sin ambigüedad es $2*(n-1)+1$ (donde n es el número de compartimentos directrices), se tiene entonces que para el modelo abierto de dos compartimentos con administración de primer orden pueden calcularse tres microconstantes de transferencia; por tanto, existe incertidumbre en la existencia de la mi--

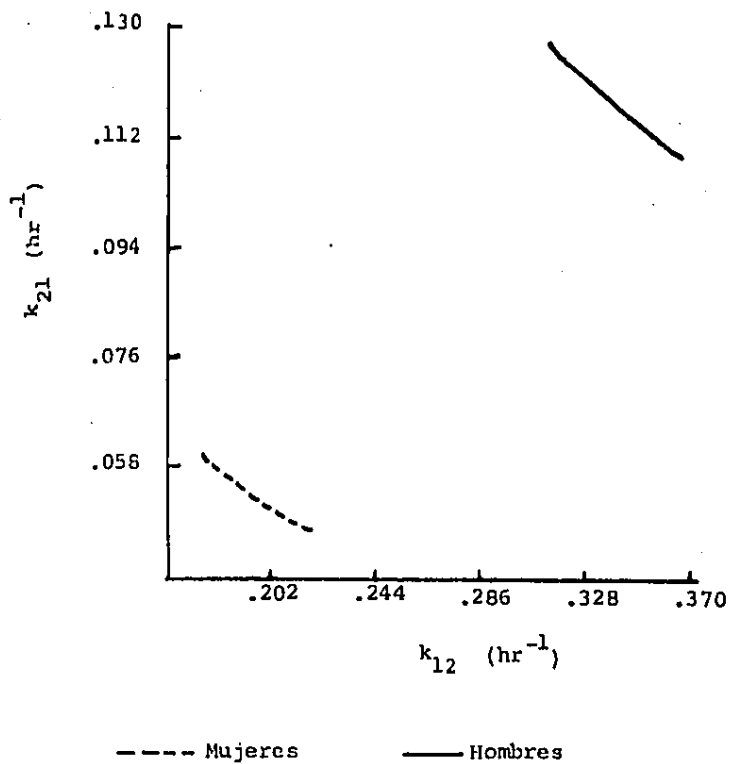
croconstante de transferencia k_{20} (eliminación a partir del - compartimento periférico), la cual está parcialmente en fun--- ción de la microconstante k_{10} .

Chau (48), desarrolló un método por el cual es posible cal--- cular -geoméricamente-, los valores de k_{10} , k_{12} , k_{20} y k_{21} ; - más sin embargo, el valor obtenido para estas microconstantes no es puntual, sino en intervalo geométrico, el cual situa los valores de las microconstantes en un espacio cartesiano (Apén--- dice E). Este método presenta dos utilidades básicas:

- a) Ofrece un método alternativo para el cálculo de las microconstantes de transferencia cuando se presenta un modelo abierto de dos compartimentos.
- b) Es posible realizar comparación entre las tres va--- riantes de la representación del modelo farmacociné--- tico.

En la deducción de estos intervalos, se obtiene una ecua--- ción para la microconstante k_{21} en función de la microconstan--- te k_{12} , la cual representa una hipérbola. Una gráfica de es--- ta relación se presenta en la figura 5.4., para los volunta--- rios de ambos sexos, en la cual se puede observar que aunque - el sitio geométrico de las microconstantes es diferente entre sexos, el modelo farmacocinético es el mismo, sin embargo, no puede determinarse cual es la representación real del modelo.

Figura 5.4. : Representación geométrica de las microconstantes de transferencia en voluntarios del sexo - femenino y masculino.



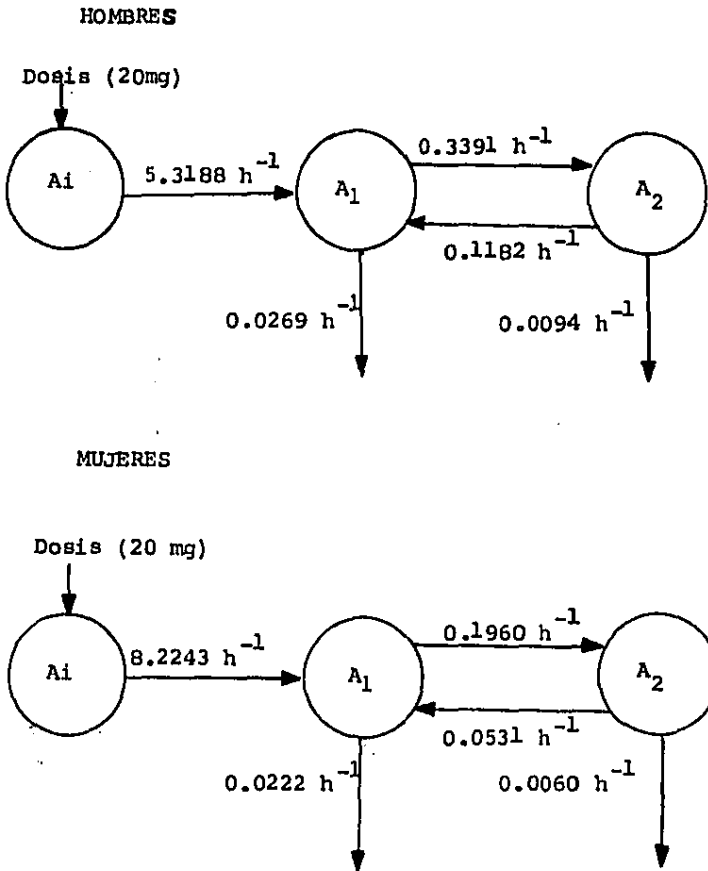
En la tabla V.6., se presentan los valores del punto medio en comparación con los parámetros obtenidos con el método de los residuos. Puede observarse que la diferencia menor es de 7.69% para k_{12} en hombres y de 18.07% para la misma microconstante en mujeres; quizá esto se deba a que esta constante de velocidad es la variable independiente en la ecuación hiperbólica de la cual se obtiene la construcción geométrica de las microconstantes. Es claro que deben existir diferencias entre los valores obtenidos por cualquier otro método con respecto al método de Chau, ya que los demás asumen que la eliminación del fármaco sólo ocurre a partir del compartimento central, y este método plantea la existencia de una microconstante de velocidad $k_{20} > 0$. En la figura 5.5., se presentan los modelos farmacocinéticos con la adición de la microconstante k_{20} para ambos sexos, utilizando el valor del punto medio del intervalo para cada microconstante de transferencia. Puede observarse que la vida media biológica prolongada del Piroxicam se sigue justificando plenamente aún con la presencia de k_{20} para voluntarios de ambos sexos. Es interesante analizar la relación k_{21}/k_{12} , la cual de alguna manera indica la velocidad relativa de paso de fármaco del compartimento central al periférico. Al utilizar las microconstantes obtenidas por el método de los residuos, se encontró que la relación es de -

Tabla V.6. : Comparación de las microconstantes de transferencia obtenidas por el método de los residuos con el punto medio de la construcción geométrica.

	Parámetro (*)	Método de Residuos	Punto Medio	Porcentaje diferencia
Hombres	k_{10}	0.0506	0.0269	-46.84
	k_{20}	--	0.0094	--
	k_{12}	0.3149	0.3391	7.69
	k_{21}	0.1312	0.1182	- 9.91
Mujeres	k_{10}	0.0434	0.0222	-48.85
	k_{20}	--	0.0060	--
	k_{12}	0.1660	0.1960	18.07
	k_{21}	0.0678	0.0531	-21.68

(*) Todos los valores en esta tabla tienen unidades de hr^{-1}

Figura 5.5. ; Representación del Modelo Farmacocinético con la inclusión de la microconstante k_{20} para voluntarios de ambos sexos.



2.4 en hombres y de 2.45 en mujeres, lo cual implica que la -
transferencia del fármaco es esencialmente igual para ambos -
sexos, sin embargo, al utilizar las microconstantes obtenidas
por el punto medio de los intervalos geométricos se encontró -
que la relación es de 2.86 en hombres y de 3.69 en mujeres;
estas relaciones se presentan concordantes con el análisis rea-
lizado para la cantidad de fármaco en el compartimento perifé-
rico.

DIFERENCIAS ENTRE SEXOS.

El sexo se ha reconocido como un factor importante, y algunas veces decisivo en la farmacocinética de un fármaco (1,5,43, 44,56,57), y dado que no existen reportes sobre la influencia del sexo en la farmacocinética del Piroxicam, es importante determinar que parámetros presentan diferencias estadísticamente significativas. En la tabla IV.12., se presenta el perfil farmacocinético promedio para hombres y mujeres a los que se les aplicó una prueba estadística de t de Student para encontrar los tiempos a los cuales se encuentran diferencias significativas en las concentraciones plasmáticas. En esta tabla se puede observar que las diferencias se presentan en un intervalo de una a seis horas, por lo que se puede asumir que la fase de distribución es diferente en hombres y en mujeres. En la figura 5.6., se presentan los niveles plasmáticos promedio para hombres y mujeres donde claramente se observan las diferencias mencionadas. En la tabla V.7., se resumen los parámetros que presentaron diferencias estadísticamente significativas, de la cual puede observarse que sólo dos parámetros de distribución presentan estas diferencias: C_{max} y Alfa. Ya que la constante de velocidad de distribución no es la misma con respecto al sexo, esto podría representar una explicación a las variaciones de la concentración plasmática máxima obser-

Figura 5.6. : Comparación de los perfiles farmacocinéticos encontrados en voluntarios del sexo masculino y en voluntarios del sexo femenino.

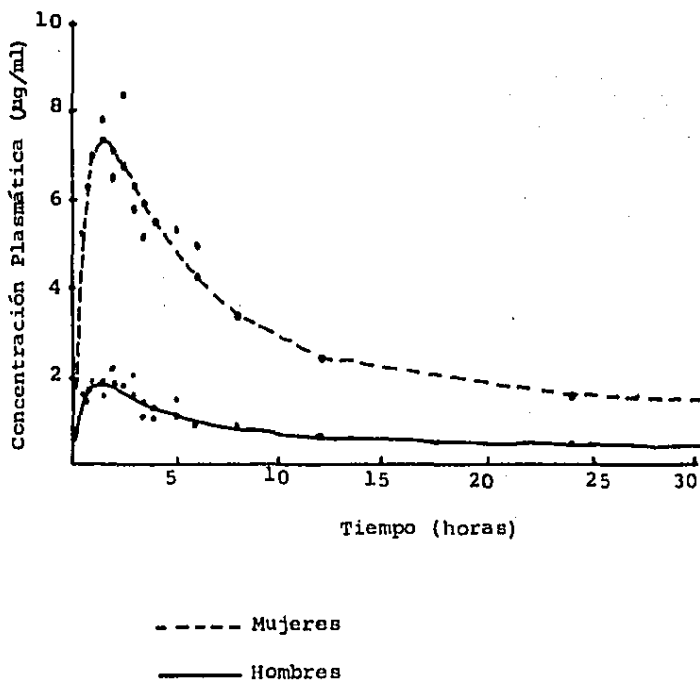


Tabla V.7. : Diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros farmacocinéticos para voluntarios del sexo femenino con los del sexo masculino.

Parámetro	Hombres	Mujeres	Significancia
Alfa (hr^{-1})	0.4791	0.2675	*
Beta (hr^{-1})	0.0143	0.0098	*
$t_{1/2}^{\alpha}$ (hr)	1.7221	3.8303	*
$t_{1/2}^{\beta}$ (hr)	49.3332	84.8145	*
Cmax (ug/ml)	2.1016	7.9740	*

badas. Sin embargo, podrían plantearse diferentes posibilidades adicionales:

- a) El perfil farmacocinético es diferente entre sexos debido a diferencias en la velocidad de metabolismo.
- b) La representación del modelo farmacocinético no es la misma entre sexos: Esto se discute en la sección de 'Incertidumbre de las microconstantes de transferencia'.
- c) Existe la posibilidad de que el volumen de distribución sería el responsable directo de las diferencias encontradas en las concentraciones plasmáticas.

Las diferencias observadas en la concentración plasmática (Tabla IV.12.), son significativas, y aunque sólo sean tres voluntarios por sexo, esto es evidencia suficiente para indicar que en la población estudiada la disposición del piroxicam no es la misma en hombres y en mujeres. En la literatura no se han reportado diferencias entre sexos.

En la literatura (8), se encuentra que el valor de vida media biológica para el Piroxicam presenta un rango de 30 a 55 horas, más sin embargo, no se presenta ninguna explicación plausible para el amplio rango encontrado. Con los datos obtenidos en este trabajo se puede postular que las variaciones en los tiempos de vida media reportados en la literatura son debido a las variaciones existentes en los parámetros de distribu-

ción (Alfa, Cmax). Por otra parte, el tiempo de vida media biológica para voluntarios del sexo masculino se encuentra dentro del rango reportado (48 horas), pero el correspondiente a voluntarios del sexo femenino, está muy por fuera del rango establecido (70 horas).

DETERMINACION DE LA VELOCIDAD DE ABSORCION

El análisis farmacocinético clásico (compartamental), presenta una serie de problemas para el cálculo de la constante de la velocidad de absorción, así como para describir adecuadamente la fase de absorción (43,44,56), por lo cual, muchos autores han tratado de elaborar un método para describir la cinética de absorción (45,57,58,59), pero estos métodos se pueden aplicar bajo condiciones específicas: o es necesario conocer la disposición por administración intravenosa, o es necesario hacer suposiciones con respecto al volumen de distribución, o se necesita que la farmacocinética presente un modelo específico.

Chiou (51), propuso un método para caracterizar la velocidad de absorción de un fármaco por un método modelo independiente, presentado con la idea de caracterizar la absorción sin importar la complejidad del modelo, obteniendo un término 'f(*)' el cual caracteriza la velocidad a la cual el fármaco es absorbido, y en última instancia representa la fracción de dosis absorbida. Este procedimiento se basa en el principio de entrada en el punto medio, es decir, supone que la cantidad de fármaco se absorbe de manera instantánea a la mitad del intervalo entre t_1 y t_2 ($t_{1,5}$); si se conocen las cantidades a ca

da intervalo, es posible describir el proceso de absorción al calcular la cantidad absorbida en todo el proceso.

En la tabla IV.16., se presentan los datos obtenidos para la caracterización de la velocidad de absorción, y se observa que la fracción de dosis absorbida ($f(*)$), esencialmente es -- uno para los voluntarios de ambos sexos, es decir, la absor--- ción del fármaco es completa. Asimismo se muestra que no -- existen diferencias en $f(*)$ debidas al sexo.

VOLUMEN DE DISTRIBUCION

Vaughan (52), desarrolló un modelo matemático para obtener un estimado del volumen de distribución del compartimento central. En la tabla IV.17., se presentan los volúmenes de distribución calculados para hombres y mujeres, en la cual pueden observarse las diferencias entre sexos (las cuales son estadísticamente significativas); esto puede implicar que las diferencias en las concentraciones plasmáticas debidas al sexo se deban a variaciones en el volumen de distribución, o bien a diferencias en el metabolismo (anteriormente propuesto), sin embargo, ambas opciones quedan abiertas, ya que con los datos disponibles no puede corroborarse ninguna de ellas. De la tabla mencionada se puede observar que el voluntario M.T.F., presenta una diferencia importante en la magnitud del volumen de distribución con respecto a los voluntarios del mismo sexo; esto indica que la variación interindividual en voluntarios del sexo femenino es más alta que la variación existente en los voluntarios del sexo masculino donde se observa cierta homogeneidad entre los valores obtenidos para ellos.

El valor de volumen de distribución obtenido con este método debe ser tomado con reservas o considerarlo únicamente como un estimado inicial del mismo, ya que en la literatura no han

aparecido reportes que avalen o que demuestren la eficiencia - de este método para la administración de primer orden; sólo se sabe que el método es altamente confiable para la administración intravenosa, sin embargo, con los datos obtenidos para la cinética del Piroxicam proporciona información acerca de lo que ocurre con las diferencias observadas de concentración plasmática con respecto al sexo.

COMBINACION DE DIFERENTES TECNICAS PARA LA
EVALUACION DE LA VELOCIDAD DE ABSORCION.

El método descrito por Chiou (51), discutido anteriormente, proporciona una herramienta útil para la evaluación de la 'velocidad' de absorción de un fármaco, y se debe considerar que la absorción del fármaco termina cuando a) $f(*)$ alcanza un valor igual o muy cercano a uno, o b) aparecen valores negativos para algún intervalo. Esto no ocurre necesariamente, es decir, podría darse el caso que a tiempos excesivamente prolongados se tengan término positivos de f y $f(*)$ aumente progresivamente. En estos casos el problema reside en saber en que momento se debe detener el proceso iterativo para obtener el valor de $f(*)$. Bajo condiciones simuladas y con datos libres de error, este tiempo es el tiempo medio de absorción (fácilmente obtenido por momentos estadísticos).

Para hacer esto se utilizan tres técnicas diferentes y combinándolas para hacer una sola;

- a) Momentos estadísticos: Con el fin de obtener el tiempo tiempo medio de absorción.
- b) Método de los residuos: Para calcular el término C_0 (FD/V), y obtener posteriormente la ecuación que simule los datos de una administración intravenosa.

empleando la siguiente expresión:

$$C_1(t)_{iV} = Co * (\alpha - k_{21}) / (\alpha - \beta) * EXP(-\alpha * t) + \\ Co * (k_{21} - \beta) / (\alpha - \beta) * EXP(-\beta * t)$$

donde:

$$Co = \frac{A_1 * (ka - \alpha) + A_2 * (ka - \beta)}{ka}$$

c) Método de Chiou: Por este método se calcula la fracción de dosis absorbida (f), y la fracción de dosis acumulada absorbida (f(*)).

Al probar este método en condiciones de simulación, y con datos libres de error, se encontró que el método es adecuado. En las aproximaciones de f(*) se presentan desviaciones entre 10 y 15%, lo cual no representa una gran desventaja.

Ya que la combinación de estas tres técnicas es 'semi-empírica', los resultados obtenidos con este método deben considerarse como estimados iniciales, además de que el método debe ser sometido a más ensayos para demostrar su valía.

Las ventajas que presenta este método son:

- a) No presenta desviaciones muy altas con respecto al valor que se calcula en condiciones libres de error.
- b) Esencialmente es una aproximación, más sin embargo,

no requiere de más supuestos de los que hace el método de Loo-Riegelman.

Las desventajas de este método son:

- a) Se asume absorción instantánea en el punto medio del intervalo que se considera.
- b) El inciso anterior fundamenta la suposición de absorción segmentada, la cual no ocurre realmente.
- c) Se asume que un tiempo de retardo presente en los datos (t_0), no modifica esencialmente los resultados obtenidos.

Un ejemplo típico de las simulaciones realizadas se presenta en el apéndice G. Una utilidad más que presenta este método es la corroboración de la suposición del modelo farmacocinético con respecto a la cinética de absorción es de primer orden, ya que si se hace un grafica de $f(*)_a - f(*)_t$ contra tiempo (donde $f(*)_a$ representa la fracción total de dosis absorbida y $f(*)_t$ representa la fracción de dosis absorbida acumulada a un tiempo t), en coordenadas semilogarítmicas se encuentra una línea recta. La diferencia que se grafica representa la fracción de dosis remanente por ser absorbida, y esta gráfica es equivalente a la obtenida por el método de Loo-Riegelman, con la diferencia de que en este caso, la pendiente de la gráfica no representa el valor numérico de la constante de velo--

idad de absorción. En la tabla V.8., se presentan los valores de coeficientes de correlación (r), pendiente (B), e intercepto (A), para los datos de los voluntarios de ambos sexos, - en donde se puede apreciar que se ajustan bien a un proceso de primer orden. La corroboración de la cinética que presenta la velocidad de absorción, ni tampoco el método arriba descrito han sido reportados en la literatura.

Tabla V.8. : Resultados obtenidos al realizar regresión lineal y regresión exponencial a la cantidad remanente para ser absorbida contra tiempo.

Regresión:	Mujeres		Hombres	
	Lineal	Exponencial	Lineal	Exponencial
r	-0.9208	-0.9510	-0.8886	-0.9254
A	0.9474	1.0743	0.9057	0.9391
B	-0.3671	-0.8186	-0.4295	-0.8587

r: Coeficiente de correlación.

A: Ordenada al origen.

B: Coeficiente de regresión.

ANALISIS DEL METODO DE WAGNER NELSON PARA LA
OBTENCION DE PARAMETROS FARMACOCINETICOS

Cuando se utiliza el método de Wagner Nelson (45), para la obtención de parámetros farmacocinéticos, se deben considerar algunos puntos importantes en este método:

- a) En su publicación original, Wagner asentó que en los datos que presentó (libres de error), el método era adecuado para el cálculo de los parámetros, sin embargo, en esta referencia no se menciona que ocurre cuando los datos no se encuentran libres de error (experimentales).
- b) Aparentemente el método requiere que se cumplan ciertos 'requisitos operativos' (discutidos más adelante); si estos no se cumplen, entonces uno o dos parámetros (k_{ij} y k_a especialmente), son negativos, produciendo incertidumbre en el método.
- c) El valor numérico de los parámetros calculados por este método depende en gran medida de los valores seleccionados para calcular alfa e I_1 (términos de la ecuación asintótica de Wagner Nelson).

Al utilizar este método, se encontró que dos voluntarios no cumplían con los requisitos operativos obteniéndose valores negativos en algunos parámetros. En el caso del voluntario R.-M.S. se obtuvieron valores negativos para k_a y C_0 , y en el ca-

so del voluntario J.M.O., se encontró que k_{10} y k_{12} presentaron valores negativos, por lo cual no fué posible calcular los parámetros farmacocinéticos. Durante la derivación de este método, Wagner presenta la siguiente ecuación:

$$F(T) = A_s + I_1 * \text{EXP}(-\alpha * t) - I_2 * \text{EXP}(-k_a * t)$$

donde:

A_s = Valor asintótico de $F(T)$

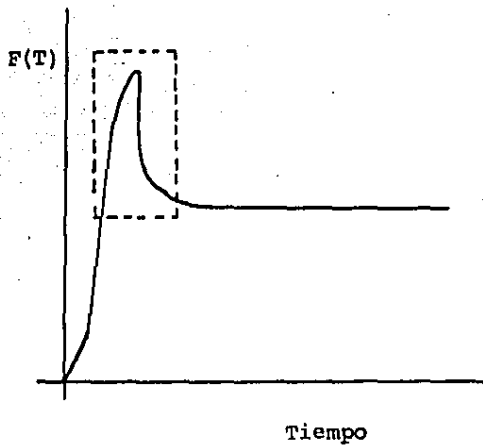
$$I_1 = C_0 * ((\alpha - k_{21}) * k_a / (k_a - \alpha) * \alpha)$$

$$I_2 = C_0 * ((k_a - k_{21}) / (k_a - \alpha))$$

En la figura 5.7., se muestra una gráfica de $F(T)$ contra tiempo, en la cual se enmarcó la región que se encontró crítica para el buen funcionamiento del método. En la figura 5.8., se presenta la misma gráfica para el voluntario R.M.S., en la que se puede observar que la región enmarcada no se presenta, y para este voluntario no se pudieron determinar los parámetros farmacocinéticos por este método; ocurre exactamente lo mismo con el voluntario J.M.O.

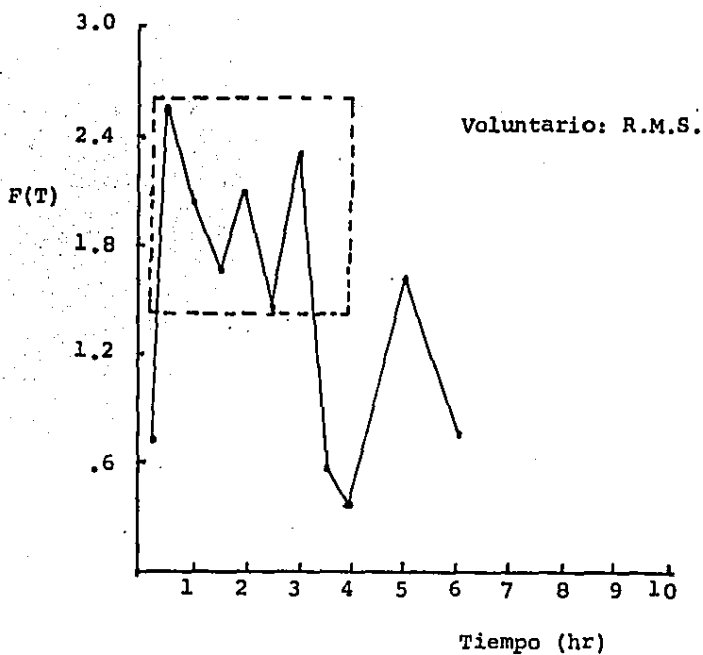
De los resultados anteriores se desprende que el método de Wagner Nelson necesita emplearse con cuidado y tener cierta reserva sobre los parámetros encontrados por este método. Se sugiere que si la constante de velocidad de distribución obtenida por el método de los residuos presenta un valor menor de

Figura 5.7. : Representación gráfica de la región crítica en el método de Wagner Nelson.



Nota: Las unidades no son a escala, son unidades arbitrarias, utilizadas únicamente con fines de ejemplificación.

Figura 5.8. : Gráfica de $F(T)$ contra tiempo utilizada en la determinación de los parámetros farmacocinéticos por el método de Wagner Nelson para el voluntario R.M.S.



0.75 hr⁻¹ o un valor numérico mayor de 1.65 hr⁻¹, el método de Wagner Nelson proporcionará información de los parámetros farmacocinéticos, ya que en este intervalo se encontró (en condiciones simuladas, libres de error), que los requisitos operativos se cumplen para la utilización de este método.

Esta fué una razón por la cual se utilizaron los valores obtenidos por el método de los residuos a lo largo de la discusión en lugar de los parámetros de Wagner Nelson, ya que este último provoca una seria incertidumbre en la confiabilidad de los parámetros obtenidos.

ESTIMACION DE PARAMETROS FARMACOCINETICOS FINALES

En 1969, Metzler (60), reportó una serie de subrutinas matemáticas escritas en lenguaje FORTRAN para encontrar los parámetros farmacocinéticos óptimos (con la menor suma de cuadrados), utilizando un algoritmo numérico atribuido a Gauss-Newton con la modificación de Hartley, el cual utiliza una serie de Taylor para resolver el sistema de ecuaciones de derivadas parciales (o de ecuaciones integradas), que describen un modelo específico. Desde su aparición, se ha utilizado extensamente para encontrar parámetros 'finales' en el modelo específico a partir de estimados iniciales calculados por el método de los residuos o por el método de Wagner Nelson o alguno otro equivalente. Esta serie de subrutinas conforman un análisis de regresión no-lineal, lo cual hace que su estimación sea altamente confiable, además de proporcionar estimados de la variabilidad del modelo (como una matriz de varianza-covarianza), y una serie de datos para la evaluación final de los parámetros. Posteriormente Marquardt (61), desarrolló un método en el cual se evitan una serie de problemas prácticos que se pueden presentar en la estimación no-lineal de parámetros, ya que presenta un compromiso entre la linearización (Serie de Taylor), y el método de paso descendiente (Simplex), y combina las mejores características de ambos métodos y supera sus límites.

taciones . Su principal ventaja es que asegura la convergen-
cia al valor mínimo de suma de cuadrados.

Uno de los principales objetivos de la farmacocinética es la obtención de parámetros farmacocinéticos poblacionales, lo cual sólo es posible utilizando los parámetros finales obtenidos por algún proceso iterativo como los anteriormente descritos; para este efecto, se calcularon los parámetros farmacocinéticos finales con el algoritmo de Marquardt, utilizando una computadora Hewlett-Packard modelo 9816. Los resultados se muestran en la tabla V.9.

Tabla V.9. : Ecuaciones paramétricas finales para cada voluntario obtenida al administrar 20 mg de Piroxicam por vía oral.

G.E.O.:

$$C_p = 42.27 \cdot \text{Exp}(-0.312 \cdot t) + 3.90 \cdot \text{Exp}(-0.0215 \cdot t) - 46.17 \cdot \text{Exp}(-0.422 \cdot t)$$

R.M.S.:

$$C_p = 7.54 \cdot \text{Exp}(-0.45 \cdot t) + 3.36 \cdot \text{Exp}(-0.0145 \cdot t) - 10.90 \cdot \text{Exp}(-21.89 \cdot t)$$

M.T.F.:

$$C_p = 9.94 \cdot \text{Exp}(-0.27 \cdot t) + 0.93 \cdot \text{Exp}(-0.0066 \cdot t) - 10.87 \cdot \text{Exp}(-1.21 \cdot t)$$

R.A.Y.:

$$C_p = 61.21 \cdot \text{Exp}(-0.713 \cdot t) + 0.66 \cdot \text{Exp}(-0.012 \cdot t) - 61.87 \cdot \text{Exp}(-0.78 \cdot t)$$

S.N.M.:

$$C_p = 7.20 \cdot \text{Exp}(-0.354 \cdot t) + 0.767 \cdot \text{Exp}(-0.0144 \cdot t) - 7.97 \cdot \text{Exp}(-0.535 \cdot t)$$

J.M.O.:

$$C_p = 2.37 \cdot \text{Exp}(-0.6543 \cdot t) + 0.62 \cdot \text{Exp}(-0.0124 \cdot t) - 2.99 \cdot \text{Exp}(-12.48 \cdot t)$$

CONCLUSIONES

1. Los métodos analíticos empleados presentaron linealidad, re-
petibilidad y especificidad, por lo cual se consideraron a-
decuados para los objetivos de este estudio.
2. La farmacocinética del Piroxicam, tanto en hombres como en
mujeres, presenta un modelo abierto de dos compartimentos -
con administración de primer orden.
3. La representación del modelo farmacocinético es la misma en
tre sexos aunque la situación geométrica es diferente de a-
cuerdo a los resultados obtenidos por el método de Chau.
4. El piroxicam se absorbe rápida y completamente en el tracto
gastrointestinal.
5. La velocidad de absorción del Piroxicam es rápida, siendo -
más variable en mujeres que en hombres.
6. El volumen de distribución, como estimado inicial, presenta
altas variaciones con respecto al sexo, lo cual podría ser
una explicación de las diferencias de C_{max} observadas.
7. El perfil farmacocinético presenta diferencias significati-
vas en la fase de distribución entre sexos. De los paráme-
tros de distribución que presentan diferencias se encontró
que alfa es estadísticamente diferente en hombres y en muje-
res, lo cual podría explicar las diferencias observadas en
 C_{max} .
8. El tiempo de vida media biológica es 1.72 veces más alto en

mujeres, lo cual indica que la dosificación no debería ser la misma en ambos sexos. En la literatura sólo se establece que no se ha determinado la dosificación en niños.

9. La diferencia de vidas medias medias biológicas entre sexos se explica en base al comportamiento del Piroxicam en el compartimento periférico, ya que permanece por períodos más prolongados en aquel compartimento de los voluntarios del sexo femenino, o bien esto puede explicarse por diferencias metabólicas debidas al sexo.
10. La combinación de momentos estadísticos, método de los residuos y método de Chiou, demostró ser preciso en condiciones simuladas, sin embargo, con los perfiles del Piroxicam se encontraron ligeras desviaciones del valor teórico, y -- por tanto, deben realizarse más pruebas sobre este método.
11. El método combinado probó su utilidad al corroborar la suposición de cinética de absorción de primero orden, la cual presenta el Piroxicam en ambos sexos.
12. Se encontraron ciertos requisitos operativos que deben cumplirse al utilizar el método de Wagner Nelson, más sin embargo es necesario realizar un análisis más profundo para corroborar estos requisitos operativos.

A P E N D I C E S

APENDICE A

HOJA DE CONSENTIMIENTO

NOMBRE : _____
DIRECCION : _____
TELEFONO : _____
PESO : _____
EDAD : _____

En forma voluntaria y en pleno uso de mis facultades mentales, por este medio, hago constar y así consigno mi firma, que he sido informado sobre los peligros en que puedo incurrir al participar en este estudio " Farmacocinética del Piroxicam ". La información recibida, la cual he leído cuidadosamente se adjunta a este documento.

Igualmente hago constar que seguiré fielmente todas las instrucciones que he recibido con respecto a la toma del medicamento y a la recolección de muestras, según consta en el protocolo del cual esta hoja de consentimiento forma parte.

FIRMA

FECHA

REACCIONES ADVERSAS DEL PIROXICAM (FELDENE)

I. PRECAUCIONES.

Al igual que con otros anti-inflamatorios, la administración prolongada en animales ha producido necrosis papiliar renal y patologías relacionadas en ratas, ratones y perros. Del mismo modo que cuando se utilizan fármacos que inhiben la biosíntesis de prostaglandinas, se han reportado elevaciones reversibles de BUN en estudios clínicos con Feldene. Debido a que Feldene es eliminado por orina, los pacientes con función renal dañada deben ser vigilados constantemente.

Aunque otros agentes no esteroideos anti-inflamatorios no tienen el mismo efecto sobre las plaquetas como la aspirina, todos aquellos fármacos que inhiben la biosíntesis de prostaglandinas interfieren con la función plaquetaria en algún grado, así, los pacientes que presenten efectos por la administración de Feldene deben ser observados cuidadosamente.

En virtud de los reportes obtenidos de efectos adversos sobre los ojos al ser tratados con agentes no esteroideos anti-inflamatorios, se recomienda que pacientes con alguna infección visual, al seguir el tratamiento con Feldene, sean evaluados oftálmicamente de manera periódica.

En pacientes con síntomas y/o signos que sugieran disfun--

ción hepática, debe evaluarse el desarrollo de reacciones hepáticas severas en la terapia con Feldene. Con otros agentes no esteroidales anti-inflamatorios se han reportado reacciones hepáticas severas como hepatitis fatal e ictericia. Aunque estos estados patológicos son raros, los síntomas iniciales de notan daño hepático típico (casinofilia, salpullido, erupción cutánea típica); si estas manifestaciones ocurren, el tratamiento con Feldene debe ser suspendido.

Aunque a la dosis recomendada de 20 mg/día de Feldene no se observa incremento de pérdida sanguínea en heces fecales, debido a que la irritación gastrointestinal no ocurre; sin embargo, en el 4% de los pacientes se observó reducción de los valores de hemoglobina y hematocrito, por lo tanto, estos valores deben determinarse si se observan signos de anemia.

En aproximadamente 2% de los pacientes se ha observado edema periférico, por tanto, al igual que con otros fármacos no esteroidales anti-inflamatorios, Feldene debe ser utilizado con cuidado en pacientes con la función cardíaca comprometida, hipertensión o cualquier otra condición que predisponga a la retención de fluidos.

II. INTERACCIONES.

Feldene se une en un alto porcentaje a proteínas plasmáti-

cas; por lo tanto, es de esperarse que desplace o sea desplazado por otros fármacos que se unan a proteínas. Aunque los estudios in vitro han mostrado que esto no ocurre con Dicumamol, se recomienda que al administrar Feldene con anticoagulantes o con otros fármacos con alto índice de unión a proteínas, se determinen los niveles plasmáticos y vigilar que se mantengan estables.

Los niveles plasmáticos del Piroxicam disminuyen al 80% de sus valores normales cuando se administra con aspirina (3900 mg/día), más sin embargo, la administración concomitante de antiácidos no alteran los niveles.

III. CARCINOGENESIS, TOXICIDAD CRONICA Y DAÑO SOBRE FERTILIDAD.

Se han realizado estudios de toxicidad subaguda y crónica en ratas, ratones, perros y monos. La patología común identificada en la típica de fármacos anti-inflamatorios: necrosis papilar renal e irritación gastrointestinal.

En estudios clásicos en animales de laboratorio, el Piroxicam no mostró ningún potencial teratogénico. Los estudios reproductivos no mostraron ningún daño sobre la fertilidad en los animales.

IV. EMBARAZO Y LACTANCIA

Al igual que con otros fármacos, los cuales inhiben la síntesis y liberación de prostaglandinas, el Piroxicam aumenta la incidencia de distocia y retardo de parto en animales preñados cuando se administra Piroxicam continuamente.

La toxicidad en el tracto gastrointestinal se incrementa - en mujeres embarazadas en el último trimestre de embarazo, comparado con mujeres no embarazadas o en mujeres en embarazo anterior al último trimestre.

No se recomienda el uso de Feldene en mujeres embarazadas, pues su seguridad no ha sido establecida completamente en humanos.

V. REACCIONES ADVERSAS

La incidencia de reacciones adversas al Piroxicam está basada en ensayos clínicos involucrando aproximadamente 2300 pacientes; cerca de 400 fueron tratados por más de un año y - 170 por más de dos años. Cerca del 30% de todos los pacien--tes recibieron dosis diarias de 20 mg por día, los cuales experimentaron efectos adversos. Los síntomas gastrointestinales fueron los efectos más prominentes, los cuales ocurrieron en - cerca del 20% de los pacientes, sin embargo, esto no interfi--

rió con el curso de la terapia. De los pacientes que experimentaron efectos adversos gastrointestinales, aproximadamente el 5% de ellos descontinuaron la terapia con una incidencia total de ulceración péptica de aproximadamente 1%.

Otros efectos reportados en un pequeño porcentaje de los pacientes son : Dolor de cabeza, edema, vértigos, mareos, cambios de parámetros hematológicos y salpullido.

Exámenes oftalmológicos en 205 pacientes que recibieron terapia de 3 a 24 meses mostraron que no existen alteraciones oculares.

Incidencia mayor de 1% :

Gastrointestinales:	Estomatitis, anorexia, dolor epigástrico, náusea, constipación, dolor abdominal, flatulencia, --diarrea, indigestión.
Hematológicas:	Disminución de hemoglobina y hematocrito, leucopenia, eosinofilia.
Urogenitales:	Elevación del BUN.
Sistema Nervioso Central:	Mareos, vértigos, somnolencia.
Sentidos especiales:	Zumbido de oídos.
Cuerpo en total :	Dolor de cabeza, malestar general.

Cardiovascular/Respiratorio : Edema.

Dermatológicos: Prurito, salpullido.

Incidencia menor del 1% : (Relación causal probable).

Las siguientes reacciones adversas ocurrieron probablemente por algun relación causal con el Piroxicam.

Gastrointestinales: Vómitos, hematemesis, sangrado -
gastrointestinal, perforación y
ulceración, boca seca.

Hematológicas: Trombocitopenia.

Dermatológicas: Eritema, descamación eritema mul-
tiforme, necrolisis, epidemis -
tóxica , síndrome de Stevens John-
son, reacciones fotoalérgicas en
piel.

Sentidos especiales: Ojos hinchados, visión borrosa,
irritación ocular.

Cardiovascular/Respiratorio: Hipertensión

Urogenitales: Hematuria.

Metabólicos: Hipoglicemia, incremento de peso,
disminución de peso.

Sistema Nervioso Central: Depreseión , insomnio, nerviosismo.

VI. SOBREDOSIFICACION

Algunas veces se presenta la sobredosificación en casos -- que tienen un tratamiento muy prolongado, sin embargo, no hay experiencia sobre la caracterización de las secuelas, pero es razonable asumir que las medidas estándar de evaluación gástrica y terapia general deberían aplicarse.

VII. CONTRAINDICACIONES

Piroxicam no debe ser utilizado en pacientes que hayan mostrado hipersensibilidad al mismo, o en individuos con síndrome de broncoespasmo, problemas nasales y angioderma precipitada -- por el ácido acetisalicílico o por fármacos no esteroideos.

VIII. PELIGROS.

Ulceración péptica, perforación y sangrado gastrointestinal --algunas veces severa y en muy raros casos fatal--, han sido reportados con el Piroxicam. Si el Piroxicam debe ser empleado en pacientes con una historia de enfermedad del tracto gastrointestinal, el paciente debe ser mantenido en observación continua. En ensayos clínicos controlados, la incidencia de ulceración péptica a dosis de 20 mg por día fué de 0.8%.

APENDICE B

CRITERIO DE AKAIKE Y PRUEBA ESTADISTICA F

En al análisis farmacocinético compartamental del curso temporal de la concentración plasmática de un fármaco, es importante determinar el número de parámetros en el modelo. Los modelos multicompartamentales describen la concentración plasmática (C_p), como la suma de funciones exponenciales, como se muestra en la ecuación B1:

$$C_p = \sum_i^n A_i * \text{EXP} (- B_i * t) \quad (B1)$$

donde A_i y B_i son los coeficientes y exponentes híbridos en la ecuación lineal ($B_i > 0$), t es el tiempo y n es el número de términos exponenciales de la ecuación B1.

El problema básico es determinar n , y Yamaoka (40), propuso el criterio de información de Akaike (CIA), para seleccionar entre modelos alternativos (ecuación B2):

$$\text{CIA} = N * \text{LN} (SC) + 2 p \quad (B2)$$

donde N es el número de puntos experimentales, p es el número de parámetros en el modelo estimado y SC es la suma de cuadrados de los residuales definida por la ecuación B3:

$$SC = \sum_{i=1}^N W_i * (C_i - \hat{C}_i)^2 \quad (B3)$$

donde C_i es la concentración plasmática observada, \hat{C}_i es la concentración plasmática estimada por el modelo y W_i es el fac

tor de ponderación de la i -ésima observación.

Ya que el CIA es una derivación del principio estadístico de máxima verosimilitud, el modelo que presente el mínimo CIA se considera como la mejor representación del conjunto de datos ajustados a ese modelo.

Cuando el CIA es muy parecido entre dos modelos, entonces se hace necesario aplicar la prueba estadística F , la cual evalúa si la suma de cuadrados de los residuales se ha disminuido en una cantidad que justifique estadísticamente el aumento de parámetros en la ecuación. Esta prueba se define en la ecuación B4:

$$F = \frac{SC_j - SC_k}{SC_k} \cdot \frac{gl_k}{gl_j - gl_k} \quad (B4)$$

donde SC son las sumas de cuadrados de los residuales obtenidas para el j -ésimo y el k -ésimo grupo de parámetros y gl son los grados de libertad de cada modelo definidos como el número de datos menos el número de parámetros involucrados en el modelo ($gl_j > gl_k$). Se compara el valor obtenido con un valor F de tablas, y si el valor F calculado es menor que el valor de tablas se puede concluir que la suma de cuadrados de los residuales en ambos modelos no es significativamente diferentes, y el modelo con el menor número de parámetros es la mejor representación de los datos obtenidos.

APENDICE C

NIVELES PLASMATICOS Y SALIVALES PARA CADA VOLUNTARIO

I. NIVELES PLASMATICOS MUJERES:

TIEMPO (hr)	CONCENTRACION ($\mu\text{g/ml}$)		
	G.E.O.	M.T.F.	R.M.S.
0.00	0.000	0.000	0.000
0.25	1.414	1.502	3.120
0.50	2.308	3.314	10.012
0.75	-	4.340	8.224
1.00	2.863	9.129	8.832
1.50	5.533	10.083	7.964
2.00	6.025	6.383	7.013
2.50	9.496	-	7.214
3.00	6.946	5.868	4.634
3.50	-	5.241	5.016
4.00	5.762	5.017	5.762
5.00	7.020	4.520	4.423
6.00	5.938	4.874	4.020
8.00	5.070	2.701	2.234
12.00	4.129	1.014	1.987
24.00	2.212	0.740	1.445
48.00	1.302	-	1.512
72.00	0.744	0.540	1.193
120.00	0.604	0.462	0.483
168.00	-	0.331	0.381

II. NIVELES PLASMATICOS HOMBRES

TIEMPO (hr)	CONCENTRACION ($\mu\text{g/ml}$)		
	S.N.M.	R.A.Y.	J.M.O.
0.00	0.000	0.000	0.000
0.25	0.512	-	0.679
0.50	0.940	1.320	2.501
0.75	1.163	1.596	-
1.00	1.017	2.613	1.989
1.50	1.402	2.102	0.990
2.00	1.513	2.998	2.011
2.50	-	2.200	1.398
3.00	1.857	-	2.229
3.50	1.410	1.256	0.525
4.00	1.622	1.114	0.290
5.00	1.498	1.276	1.620
6.00	1.203	0.823	0.625
8.00	0.968	0.763	-
12.00	0.713	0.681	0.437
24.00	0.582	0.519	0.312
48.00	-	0.297	0.441
72.00	0.262	0.301	0.202
120.00	0.134	-	0.174
168.00	-	0.078	0.071

III. NIVELES SALIVALES MUJERES:

TIEMPO (hr)	CONCENTRACION ($\mu\text{g/ml}$)		
0.00	0.000	0.000	0.000
0.25	nd	0.101	-
0.50	0.268	-	0.103
0.75	nd	-	0.100
1.00	-	0.090	nd
1.50	0.101	nd	-
2.00	-	0.086	nd
2.50	0.070	0.082	nd
3.00	-	nd	-
3.50	0.060	0.080	-
4.00	0.060	-	nd
5.00	nd	0.060	nd
6.00	nd	nd	nd
8.00	nd	nd	0.085
12.00	-	nd	nd
24.00	nd	nd	nd
48.00	-	0.06	nd
72.00	nd	nd	-
120.00	nd	nd	-
168.00	nd	nd	nd

nd : Concentración no detectable

IV. NIVELES SALIVALES HOMBRES:

TIEMPO (hr)	CONCENTRACION ($\mu\text{g/ml}$)		
	S.N.M.	R.A.Y.	J.M.O.
0.0	0.000	0.000	0.000
0.25	nd	-	-
0.50	nd	nd	-
0.75	nd	-	nd
1.00	nd	0.307	nd
1.50	0.204	nd	nd
2.00	nd	nd	0.300
2.50	nd	-	0.275
3.00	-	nd	nd
3.50	-	nd	nd
4.00	nd	0.206	-
5.00	nd	-	-
6.00	0.104	-	0.102
8.00	nd	nd	nd
12.00	nd	0.100	nd
24.00	0.082	-	0.085
48.00	nd	nd	0.080
72.00	-	0.081	nd
120.00	-	0.080	nd
168.00	-	-	nd

nd : Concentración no detectable

APENDICE D

MOMENTOS ESTADISTICOS

Cuando se administra un fármaco, algunas moléculas serán e-
liminadas, mientras que otras serán distribuídas o metaboliza-
das. Al evaluar el perfil plasmático contra tiempo, lo que
se observa es el proceso general, más sin embargo, no puede co-
nocerse que ocurre con cada molécula del fármaco administrado,
y ya que esto es un proceso evidentemente estocástico, puede -
ser analizado utilizando alguna distribución probabilística.
Se ha utilizado la distribución normal logarítmica para este a-
nálisis, denominado Momentos Estadísticos, el cual puede ser -
definido por los tres primeros momentos (cero a segundo), de -
la curva de concentración plasmática contra tiempo:

$$\text{Momento Cero} = \int_0^{\infty} C_p dt = ABC_0^{\infty} \quad (C1)$$

$$\text{Primer Momento} = \int_0^{\infty} t \cdot C_p dt / \int_0^{\infty} C_p dt = \text{TMR} \quad (C2)$$

$$\text{Segundo Momento} = \int_0^{\infty} t^2 \cdot C_p dt / \int_0^{\infty} C_p dt = \text{VTR} \quad (C3)$$

donde C_p es la concentración plasmática observada, t es el -
tiempo, ABC_0^{∞} es el área bajo la curva de tiempo cero a tiempo
infinito, TMR es el tiempo medio de residencia y VTR es la va-
rianza del tiempo medio de residencia.

El tiempo medio de residencia (TMR), puede definirse como
el tiempo promedio (de una distribución normal logarítmica), -

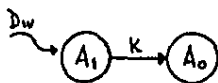
de las moléculas de un fármaco para que sean eliminadas del organismo y la varianza del tiempo de residencia (VTR), como la variación existente en el tiempo medio de residencia encontrado.

Puede demostrarse que los momentos estadísticos se relacionan con el análisis farmacocinético clásico (Tabla IC):

Tabla IC: Relación entre los Momentos Estadísticos y los Modelos Compartamentales.

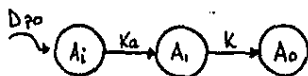
MODELO

RELACION MOMENTOS:COMPARTIMENTOS



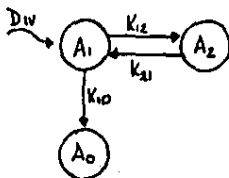
$$ABC_0^{\infty} = D/KV \quad TMR = 1/K$$

$$VTR = 1/K^2$$



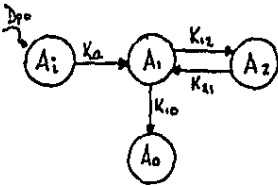
$$ABC_0^{\infty} = FD/KV \quad TMR = 1/ka + 1/K$$

$$VTR = 1/ka^2 + 1/K^2$$



$$ABC_0^{\infty} = D/K_{10} V_1 \quad TMR = \frac{K_{12} + K_{21}}{K_{10} K_{21}}$$

$$VTR = \frac{(K_{12} + K_{21})^2}{(K_{10} K_{21})^2} + \frac{2K_{12}}{K_{10} K_{21}^2}$$



$$ABC_0^\infty = \frac{FD}{V_1 K_{10}}$$

$$TMR = \frac{1}{k_a} + \frac{K_{12} + K_{21}}{K_{10} K_{21}}$$

$$VTR = \frac{1}{k_a} + \frac{(K_{12} + K_{21})^2}{(K_{10} K_{21})^2} + \frac{2 K_{12}}{K_{10} K_{21}^2}$$

Si se conoce el TMR de una administración de primer orden y el tiempo medio de residencia de una administración intravenosa (teórica o experimentalmente), puede obtenerse el tiempo medio de absorción (TMA), in vivo, por la relación de la ecuación C4:

$$TMA_{po} = TMR_{po} - TMR_{iv} \quad (C4)$$

donde TMA_{po} es el tiempo medio de absorción de la administración de primer orden.

APENDICE E

CONSTRUCCION GEOMETRICA DE LAS MICROCONSTANTES DE
TRANSFERENCIA PARA UN MODELO ABIERTO DE DOS
COMPARTIMENTOS.

El número de microconstantes de transferencia que pueden - determinarse en un modelo multicompartamental, se encuentra - por la ecuación E1:

$$R = 2(n-1)+1 \quad (E1)$$

donde R es el número de microconstantes que se determinan inequívocamente y n es el número de compartimentos directrices en el modelo. Se podría concluir entonces que el resto de las - microconstantes son completamente arbitrarias, más sin embargo Chau (48), desarrolló un método por el cual es posible obtener intervalos geométricos para todas las microconstantes de transferencia.

En el caso de un Modelo Abierto de Dos Compartimentos, los datos se ajustan a la ecuación E2:

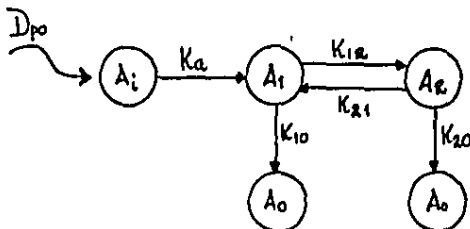
$$C_p = A_1^* e^{-\alpha t} + A_2^* e^{-\beta t} + A_3^* e^{-k_a t} \quad (E2)$$

donde C_p es la concentración plasmática a un tiempo t ; A_1^* , A_2^* y A_3^* , son los coeficientes híbridos y α , β , y k_a son las -- constantes de velocidad del proceso. Para este modelo se tienen restricciones, mostradas en E3 y E4:

$$\alpha > 0, \beta > 0, k_a > 0 \quad (\text{E3})$$

$$A_1^* + A_2^* + A_3^* = 0 \quad (\text{E4})$$

El modelo considerado es el siguiente:



Las ecuaciones que definen a este modelo son:

$$\frac{d A_i}{d t} = - k_a A_i \quad (\text{E5})$$

$$\frac{d A_1}{d t} = k_a A_i + k_{21} A_2 - A_1 (k_{10} + k_{12}) \quad (\text{E6})$$

$$\frac{d A_2}{d t} = k_{12} A_1 - A_2 (k_{20} + k_{21}) \quad (\text{E7})$$

$$A_i(t=0) = P_0 \quad (\text{E8})$$

$$A_1(t=0) = 0 \quad (\text{E9})$$

$$A_2(t=0) = 0 \quad (\text{E10})$$

las cuales al integrar se obtiene:

$$C_{p1}(t) = A_1^* e^{-\alpha t} + A_2^* e^{-\beta t} + A_3^* e^{-k_a t} \quad (\text{E11})$$

donde

$$A_1^* = \frac{ka F D}{V_1} \frac{(k_{21} - \alpha)}{(ka - \alpha)(\beta - \alpha)} \quad (E12)$$

$$A_2^* = \frac{ka F D}{V_1} \frac{(k_{21} - \beta)}{(ka - \beta)(\alpha - \beta)}$$

$$A_3^* = \frac{ka F D}{V_1} \frac{(k_{21} - ka)}{(\alpha - ka)(\beta - ka)}$$

Manejando algebraicamente las ecuaciones E11 a E14, se obtienen las siguientes relaciones:

$$k_{12} + k_{10} = \frac{L_1 \alpha + L_2 \beta}{L_1 + L_2} \quad (E15)$$

$$k_{20} + k_{21} = \frac{L_2 \alpha + L_1 \beta}{L_1 + L_2} \quad (E16)$$

$$k_{12} k_{21} = \frac{L_1 L_2 (\alpha - \beta)^2}{(L_1 + L_2)^2} \quad (E17)$$

$$V_1 = \frac{ka F D}{L_1 + L_2} \quad (E18)$$

donde

$$L_1 = A_1^* (ka - \alpha) \quad (E19)$$

$$L_2 = A_2^* (ka - \beta) \quad (E20)$$

en donde existen dos relaciones que deben satisfacerse:

$$L_1 > 0 \quad \text{y} \quad L_2 > 0 \quad (\text{E21})$$

y si estas son satisfechas, entonces se encuentran soluciones aceptables para todas las microconstantes con los siguientes intervalos:

$$0 \leq k_{10} \leq \frac{(L_1 + L_2) \alpha \beta}{L_2 \alpha + L_1 \beta} \quad (\text{E22})$$

$$0 \leq k_{20} \leq \frac{(L_1 + L_2) \alpha \beta}{L_1 \alpha + L_2 \beta} \quad (\text{E23})$$

$$\frac{L_1 L_2 (\alpha - \beta)^2}{(L_1 + L_2) (L_2 \alpha + L_1 \beta)} \leq k_{12} \leq \frac{L_1 \alpha + L_2 \beta}{L_1 + L_2} \quad (\text{E24})$$

$$\frac{L_1 L_2 (\alpha - \beta)^2}{(L_1 + L_2) (L_1 \alpha + L_2 \beta)} \leq k_{21} \leq \frac{L_2 \alpha + L_1 \beta}{L_1 + L_2} \quad (\text{E25})$$

APENDICE F

CARACTERIZACION DE LA VELOCIDAD DE ABSORCION

Chiou (51), desarrolló un método modelo independiente, por el cual es posible caracterizar la velocidad de absorción de un fármaco utilizando el principio de la absorción en el punto medio de un intervalo.

En estudios de absorción, la concentración plasmática de la primera muestra cercana al tiempo de dosificación (C_{t_1}), puede ser aproximada suponiendo que todo el fármaco absorbido hasta ese primer tiempo (t_1), se absorbe instantáneamente en el punto medio del intervalo ($0.5 t_1$). La cantidad absorbida hasta t_1 puede ser calculada por la comparación entre C_{t_1} con la concentración teórica en el punto medio del intervalo de una administración intravenosa ($C_{0.5 t_1}^{iv}$). La cantidad absorbida entre el primer (t_1), y el segundo (t_2), tiempo de muestreo puede ser estimado por el mismo principio después de la corrección para la contribución del nivel plasmático (Co_1), a t_2 del fármaco absorbido antes de t_1 . Esto puede hacerse como sigue:

$$Co_1 = \text{Fracción absorbida} \times C_{(t_2 - 0.5t_1)}^{iv} \quad (F1)$$

donde $C_{(t_2 - 0.5t_1)}^{iv}$, es la concentración plasmática teórica a tiempo ($t_2 - 0.5 t_1$) en una administración intravenosa. Lo mismo puede hacerse para los tiempos de muestreo restantes.

Este método puede describirse matemáticamente como sigue:

$$f(1) = \frac{C_{t_1}}{C_{iv}^{0.5 t_1}} \quad (F2)$$

donde $f(1)$ es la fracción de dosis absorbida hasta t_1 , en términos de la fracción de la administración intravenosa. Si se utiliza la misma dosis en ambos estudios (intravenoso y oral), entonces $f(i)$ representa la i -ésima fracción de dosis absorbida que llega a la circulación general hasta t_1 . La fracción en cada período subsecuente puede ser calculada por las siguientes relaciones:

$$f(2) = \frac{C_{t_2} - Co_1}{C_{iv}^{0.5(t_2-t_1)}} \quad (F3)$$

$$f(3) = \frac{C_{t_3} - (Co_1 + Co_2)}{C_{iv}^{0.5(t_3-t_2)}} \quad (F4)$$

$$f(n) = \frac{C_{t_n} - Co_i}{C_{iv}^{0.5(t_n-t_{n-1})}} \quad (F5)$$

El valor de Co_i es diferente en cada período:

$$Co_1 = f(1) C_{t_n}^{iv} - 0.5 t_1 \quad (F6)$$

$$Co_2 = f(2) C_{t_n}^{iv} - 0.5 t_1 - 0.5 t_2 \quad (F7)$$

$$Co_3 = f(3) C_{t_n}^{iv} - 0.5 t_{n-2} - 0.5 t_{n-1} \quad (F8)$$

y

$$C_{n-1} = f(n-1) C_{t_n - 0.5t_{n-2} - 0.5t_{n-1}}^{iv} \quad (F9)$$

y finalmente encontrar la fracción de dosis absorbida acumulada ($f(*)$), haciendo la sumatoria de todas las $f(i)$ de todos los intervalos.

APENDICE G

SIMULACION PARA EL METODO COMBINADO EN LA CARACTERIZACION
DE LA VELOCIDAD DE ABSORCION

Para esta simulación se establecieron los siguientes parámetros:

$$\begin{aligned} \text{alfa} &= 0.5 \text{ hr}^{-1}, & \text{beta} &= 0.1 \text{ hr}^{-1}, & \text{ka} &= 2.0 \text{ hr}^{-1}, & F &= 0.75 \\ k_{12} &= 0.15 \text{ hr}^{-1}, & k_{21} &= 0.25 \text{ hr}^{-1}, & k_{10} &= 0.2 \text{ hr}^{-1}, & & - \\ \text{Dosis} &= 250 \text{ mg}, & V_1 &= 8 \text{ litros.} \end{aligned}$$

Se obtiene la siguiente ecuación para una administración - de primer orden:

$$C_p = 19.5313 e^{-0.5 t} + 9.2515 e^{-0.1 t} - 28.7829 e^{-2.0 t}$$

y asignando valores al tiempo se obtiene:

Tiempo (hr)	Concentración (ug/ml)
0.0	0.0
0.25	8.80
0.50	13.42
1.00	16.32
1.50	15.76
1.75	15.04
2.00	14.23
2.50	12.61
3.00	11.14
5.00	7.21
8.00	4.52
12.00	2.83
24.00	0.84

Si estos datos se analizan por el método de los residuos se obtienen los siguientes resultados:

$$\begin{aligned} \text{alfa} &= 0.4916 \text{ hr}^{-1}, \text{ beta} = 0.1103 \text{ hr}^{-1}, \text{ ka} = 2.5442 \text{ hr}^{-1}, \\ \text{Co} &= 15.3010 \text{ ug/ml}, \text{ k}_{21} = 0.3033 \text{ hr}^{-1}, \text{ k}_{12} = 0.1788 \text{ hr}^{-1}, \\ \text{k}_{10} &= 0.1198 \text{ hr}^{-1}. \end{aligned}$$

Si los datos fueran tratados por el método de Wagner Nelson se obtienen los siguientes resultados:

$$\begin{aligned} \text{alfa} &= 0.4916 \text{ hr}^{-1}, \text{ beta} = 0.1103 \text{ hr}^{-1}, \text{ ka} = 1.1995 \text{ hr}^{-1}, \\ \text{Co} &= 21.6860 \text{ ug/ml}, \text{ k}_{21} = 0.2932 \text{ hr}^{-1}, \text{ k}_{12} = 0.1238 \text{ hr}^{-1}, \\ \text{k}_{10} &= 0.1849 \text{ hr}^{-1}. \end{aligned}$$

Los momentos estadísticos reportan un tiempo medio de residencia de 8.3020 hr utilizando el algoritmo de trapezoides logarítmicos.

Al obtener las expresiones para la administración intravenosa se utilizaron los parámetros encontrados por ambos métodos resultando en las ecuaciones G1 y G2:

$$C_p^{iv} = 11.2838 e^{-0.4916 t} + 10.4022 e^{-0.1103 t} \quad (G1)$$

(Método de Wagner Nelson)

$$C_p^{iv} = 7.5562 e^{-0.4916 t} + 7.7448 e^{-0.1103 t} \quad (G2)$$

(Método de los residuos)

El tiempo medio de residencia intravenoso teórico obtenido es de 7.6919 horas; por tanto el tiempo medio de absorción es de 0.6101 hr.

Ya con estos datos se aplicó el método de Chiou, encontrando lo siguiente:

Utilizando los parámetros obtenidos por el método de Wagner Nelson:

Tiempo	Concentración	f	f(*)
0.00	0.00	0.0000	0.0000
0.25	8.80	0.5968	0.5968
0.50	13.42	0.3550	0.9518
1.00	16.32	0.3271	1.2790
1.50	15.76	0.1042	1.3831

encontrando entonces que f(*) es aproximadamente 0.97 cuando el tiempo es igual al tiempo medio de residencia.

Utilizando los parámetros obtenidos por el método de los residuos:

Tiempo	Concentración	f	f(*)
0.00	0.00	0.0000	0.0000
0.25	8.80	0.4216	0.4216
0.50	13.42	0.2518	0.6734
1.00	16.32	0.2343	0.9077
1.50	15.76	0.0772	0.9849

encontrando entonces que f(*) es aproximadamente 0.70 cuando el tiempo es igual al tiempo medio de residencia.

Puede apreciarse que la aproximación por el método de los residuos es más precisa. Sólo hay que recordar que se está en situación de datos libres de error.

BIBLIOGRAFIA

1. Bowman, W.C.; M.J.Rand.
FARMACOLOGIA: Bases bioquímicas y patológicas
2a. edición,
Interamericana, México, 1984
2. Litter, Manuel
FARMACOLOGIA
5a. edición,
El Ateneo, Argentina, 1977
3. Wiseman, E.H.; Y.H.Chang; J.G.Lombardino : Arzneimittel-Forschung, 26, 1300-1303 (1976)
4. Lombardino, J.G.; E.H.Wiseman : Journal of Medicinal Chemistry, 15, 848-849, (1972)
5. Goodman, G.A.; L.S.Goodman; A.Gilman
LAS BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA
6a. edición
Panamericana, Argentina, 1982
6. Girwood, R.H.: British Medical Journal, 1, 501-504 (1974)
7. Wiseman, E.H.; Y.H.Chang; D.C.Hobbs : Clinical Pharmacology and Therapeutics, 18, 441-448 (1975)
8. Nuotio, P.; P.Makisara: The Royal Society of Medicine. International Congress, 1, 25-30 (1977)

9. Wiseman, E.H. : Arzneimittel-Forschung, 30, 1298-1305 (1980)
10. Aruzzo, J.L.; G.V.Gordon; A.R.Meyers : American Journal of Medicine, 72, 45-49 (1982).
11. Ishizaki, T.; T.Nomura; T.Abe : Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, 7(4), 369-381, (1979)
12. McMillen, J.I. : Current Therapeutic Research, 22, 266-274 (1977)
13. Boardman, P.L.; G.Nuki; F.D.Hart : Annals of Rheumatic Diseases, 26, 416-446 (1971)
14. O'Brien, W.M. : Clinical Pharmacology and Therapeutics, 9, 94-107 (1968)
15. Leonards, J.R.; G.Levy : Clinical Pharmacology and Therapeutics, 10, 571-575 (1969)
16. Blechman, W.T.; F.R.Schimd; P.A.April; C.H.Wilson; C.D. - Brooks : Journal of the American Medical Association, 233, 336-340 (1975)
17. Weintraub, M.; R.F.Jacox; C.D.Angevine; E.A.Atwater : Clinical Pharmacology and Therapeutics, 21, 122 (1977)
18. Weintraub, M.; R.F.Jacox; C.D.Angevine; E.A.Atwater : Journal of Rheumatology, 4, 393-404 (1977)
19. Steinbrocker, O.; C.H.Traeger; R.C.Batterman : Journal of American Medical Association, 233, 659, (1975)

20. Diamond, H.; S.Alexander; W.Kuzzel; A.Lussier; D.Odone :
Journal of Clinical Pharmacology, 15, 335-339 (1975)
21. Greenblat, D.J.; J.Koch-Weser : New England Journal of Medicine, 293, 964-970 (1975)
22. Lewis, J.R. : Journal of the American Medical Association, 237, 1260-1261, (1977)
23. Pitts, N.E.; R.R.Proctor : The Royal Society of Medicine. International Congress, 1, 97-108 (1977)
24. Hayes-Allen, M.C. : British Medical Journal, 1, 732-733 -- (1977)
25. Levy, M. : New England Journal of Medicine, 290, 1158-1162 (1974)
26. O'Brien, W.M. : The Royal Society of Medicine. International Congress, 1, 1-9 (1977)
27. Proudfoot, A.T.; S.S.Brown : British Medical Journal, 2, 547-550 (1969).
28. Sturner, W.Q.; J.C.Garriot : Journal of the American Medical Association, 223, 1125-1130 (1977)
29. Wiseman, E.H.; Y.H.Chang; D.C.Hobbs : Clinical Pharmacology and Therapeutics, 18, 441-448 (1975)
30. Ward, J.R.; R.F.Willkens; J.S.Louie; L.P.McAdam : The Royal Society of Medicine. International Congress, 1, 31-39 (1977)

31. Weintraub, M.; R.F. Jacox; D. Angevine : The Royal Society of Medicine, 1, 84-92, (1977)
32. Steigerwald, J.C. : The Royal Society of Medicine, 1, 47-52 (1977)
33. Zizic, T.M.; J.D. Sutton; M.B. Stevens : The Royal Society of Medicine, 1, 71-81 (1977)
34. Nussdorf, R.T. : The Royal Society of Medicine, 1, 93-95 (1977)
35. Nussdorf, R.T. : The Royal Society of Medicine, 1, 112-115 (1977)
36. Robles, G.J.; L.M. Martínez; F. Valencia : Investigación Médica Internacional, 10 (4), 342-349 (1983)
37. Hernández, L.A.; A. Noguera; N. Peña; I. Tilac; L. González; A. Posadas; I. Abadi : Investigación Médica Internacional, 10 (4), 327-330, (1983)
38. Twomey, T.M.; S.R. Bartolucci; D.C. Hobbs : Journal of Chromatography, 183, 104-108 (1980)
39. Avila, M.B.; E. Soberon; A. Garzón : Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, 3-9 (1985)
40. Yamaoka, K.; T. Nakagawa; T. Uno : Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, 6 (2), 165-175 (1978)

41. Boxenbaum, H.G.; S. Riegelman; R.M. Elashoff : Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, 2 (2), 123-148 (1974)
42. Brown, R.D.; J.E. Manno : Journal of Pharmaceutical Sciences 67 (12), 1687-1691 (1978)
43. Gibaldi, M.; D. Perrier :
PHARMACOKINETICS
1a. edition
Marcel Dekker, Inc., New York, 1975.
44. Wagner, J.G.
FUNDAMENTALS OF CLINICAL PHARMACOKINETICS
Drug Intelligence Publications, Illinois, 1979
45. Wagner, J.G. : Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, 2 (6), 469-486 (1974)
46. Yamaoka, K.; T. Nakagawa, T. Uno. : Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, 6 (6), 547-558 (1978)
47. Cutler, D.J.: Journal of Pharmaceutics and Pharmacology, 30, 476-478 (1978)
48. Chau, N.P.: Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics 5 (2), 147-159 (1977)
49. Susuki, T.; Y. Saitoh : Chemical Pharmaceutical Bulletin, 21, 1458-1469 (1973)
50. Wagner, J.G.: Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, 1, 363-401 (1973)

51. Chiou, W.L.: Journal of Pharmaceutical Sciences, 69 (1),
57-62 (1980)
52. Vaughan, D.P.: Journal of Pharmaceutical Sciences, 71 (7),
793-795 (1982)
53. Benet, L.Z.; M. Galeazzi : Journal of Pharmaceutical Sciences
68, 1071-1075 (1979)
54. Bright, P.B.: Bulletin of Mathematics and Biology, 35, 69-
73 (1973)
55. Dixon, W.J.; F.J. Massey :
INTRODUCCION AL ANALISIS ESTADISTICO
McGraw Hill, México, 1979
56. La Du, B.N.; H.G. Mandel; E.L. Way :
FUNDAMENTALS OF DRUG METABOLISM AND DRUG DISPOSITION
Robert E. Krieger Publishing Company, New York, 1979
57. Rowland, M.; T.N. Tozer:
CLINICAL PHARMACOKINETICS. Concepts and Applications.
Lea and Febiger, Philadelphia, 1980
58. Loo, J.C.K.; S. Riegelman : Journal of Pharmaceutical Sciences
57 (6), 918-927 (1968)
59. Wagner, J.G.: Journal of Pharmaceutical Sciences, 72 (7),
838-842 (1983)
60. Metzler, C.M.: Technical Report 7292/69/7292/005, Upjohn --
Company, Kalamazoo, Michigan (1969)

61. Marquardt, D.W.: Journal of Society Industrial for Applied Mathematics, 2, 431-441 (1963)
62. Yeh, K.C.; K.C. Kwan : Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, 6 (1), 79-98 (1978)