

## PARAMETROS BIOFARMACEUTICOS Y FARMACOCINETICOS DE LA GLICLAZIDA EN VOLUNTARIOS COLOMBIANOS.

Luisa Fernando Ponce D León \*

Luz Stella Ospina de Nigrinis \*

Miguel Suárez Russi \*

Carlos Bustamante Rojas \*

### RESUMEN

Con el fin de conocer el comportamiento farmacocinético de la Gliclazida en población Colombiana, se efectuó un estudio con 7 voluntarios sanos de sexo masculino (Promedio: 26.3 años, 64.7 Kg.), haciendo un seguimiento de los niveles plasmáticos del fármaco por el método HPLC en fase reversa hasta 60 horas después de haber administrado una dosis única por vía oral de un elixir que contiene 40 mg de gliclazida en 10 ml. de propilenglicol/Etanol. Los parámetros promedio hallados fueron los siguientes:  $t_{max}$ : 1.8 h;  $C_{max}$ : 2.6  $\mu\text{g/mL}$ ; ABC: 66.1  $\mu\text{g/mL}\cdot\text{h}$ ;  $k_a$ : 2.24  $\text{h}^{-1}$ ;  $K$ : 0.04  $\text{h}^{-1}$ ;  $t_{1/2}$ : 16.5 h;  $V_d$ : 14.1 L.

El valor obtenido para el  $t_{1/2}$  de eliminación fue muy superior al informado en la literatura mundial, lo cual pone de manifiesto la importancia del factor étnico en las diferencias en el metabolismo de un fármaco. El  $V_d$  hallado está muy acorde con los mismos informes.

### SUMMARY :

With the purpose of knowing the pharmacokinetics of Gliclazida in colombian population a study with seven volunteer healthy males (average: 26.3 years, 64.7 Kg) was made. Plasmatic levels of the drug were followed by means of reverse phase H.P.L.C. up to an oral dose of an elixir containing 40 mg of Gliclazida/10 ml propilenglicol-ethanol.

The average parameters found were:  $t_{max}$ ; 1.8 h;  $C_{max}$ : 2.6  $\mu\text{g/mL}$ ; ABC: 66.1  $\mu\text{g/mL}\cdot\text{h}^{-1}$ ;  $k_a$ : 2.24  $\text{h}^{-1}$ ;  $K$ : 0.04  $\text{h}^{-1}$ ;  $t_{1/2}$ : 16.5 h;  $V_d$ : 14.1 L.

The value  $t_{1/2}$  elimination was much higher than the reported value in the litterature. This fact shows the relevance of the ethnic factor in drug metabolism. The  $V_d$  is similar to those found in the same reports.

### INTRODUCCION

La Gliclazida (GCZ), N-(4-metil-fenil-sulfonil)-N'-(3-azabicyclo 3.3.0 octil) urea, es una Sulfonilurea utilizada como agente hipoglicemiente por vía oral. (1).

#### Farmacocinética

Para una dosis única de GCZ en individuos sanos y en pacientes diabéticos, se encontraron curvas muy similares de concentración plasmática vs. tiempo, teniendo en cuenta las dosis administradas (2).

En estudios efectuados con voluntarios sanos y con pacientes diabéticos, se han encontrado valores de volúmenes de distribución aparente ( $V_d$ ) entre 14.2 y 17.9 L (2) ó del 20 al 40% del peso corporal. (3).

La GCZ es oxidada en el hígado para producir metabolitos hidroxilados y compuestos N-oxigenados, junto con el correspondiente alcohol y ácido carboílico.

La GCZ es extensamente metabolizada y solo una pequeña fracción de la dosis administrada es excretada sin cambios en la orina.

En un grupo de sujetos ancianos (promedio 77 años), fue hallado el mismo valor para la depuración plasmática (13.5 ml./min.), que en otro de jóvenes (26 años).

Se ha demostrado que las concentraciones plasmáticas de GCZ tanto en sujetos sanos como en pacientes diabéticos, caen exponencialmente siguiendo un modelo farmacocinético lineal de un compartimento. (2), (3).

\* Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia. A.A. 14490 Bogotá

Se ha informado (3) una considerable variación en las vidas medias de eliminación (6.1-14.3 hs). La GCZ es eliminada en el hombre a una velocidad intermedia comparada con otras sulfonilureas, no tan rápidamente como la Tolbutamida, Glibenclamida ó Tolazamida ( $t_{1/2}$  4-9 hrs), pero más rápidamente que lo que ocurre con la Clorpropamida y la Metahexamida (25-50 hrs.).

## PARTE EXPERIMENTAL

### Protocolo del Estudio

Un grupo de siete jóvenes voluntarios clínicamente sanos, de sexo masculino, con edades entre 22 y 34 años ( $\bar{X}$  = 26.3), de ocupación Estudiante Universitario, sin evidencia de enfermedad metabólica, hepática o renal, comprobado por laboratorio (cuadro hemático, creatinina, glicemia, bilirrubinas, transaminasas y parcial de orina) y sin antecedentes personales ni familiares de hipoglicemia o intolerancia a los carbohidratos, fue seguido para determinación de niveles plasmáticos de GCZ luego de una dosis única del medicamento por vía oral. (Elixir que contiene 40 mg. de GCZ en 10 mL. de Propilenglicol/Etanol).

Estando cada voluntario en ayuno desde la noche anterior, se le administró la dosis a las 7 a.m. con 200 mL de agua destilada y media hora más tarde se procedió a tomar un desayuno normal (jugo de naranja, café en leche y pan), siguiendo en adelante con una dieta corriente (almuerzo a la 1 p.m. y comida a las 7 p.m., bajos en grasas).

Las muestras sanguíneas fueron obtenidas por punción venosa braquial a las 0; 0.25; 0.5; 0.75; 1; 1.5; 2; 3; 6; 9; 12; 24; 36; 48 y 60 horas después de recibir el élixir.

### Procedimiento

Las muestras de sangre fueron recibidas en tubos al vacío con 0.5 mL de citrato de sodio al 3.8% como anticoagulante, refrigeradas inmediatamente se iban obteniendo y centrifugadas a 3000 r.p.m. por 10 minutos en un equipo refrigerado. El plasma sobrenadante fue transferido, marcado, congelado y guardado cuidadosamente.

Luego se procedió a hacer la determinación de GCZ en cada muestra por el método HPLC en fase reversa, utilizando Glibenclamida como patrón interno (4).

### Cálculos

Recordemos que los parámetros Biofarmacéuticos son: (5) a. La  $C_{máx}$ : es la concentración plasmática máxima alcanzada. b. El  $T_{máx}$ : tiempo al cual se logra la  $C_{máx}$ . c. El ABC: área bajo la curva de Concentración plasmática ( $C_p$ ) vs. tiempo ( $t$ ) entre 0 e  $\infty$ , expresada en unidades de  $C_p \times t$  ( $\mu\text{g/mL} \times \text{hora}$ ). Es el parámetro más importante en la determinación de la Biodisponibilidad, ya que representa la fracción del fármaco absorbida.

El  $t_{máx}$  mide la relación que hay entre la Constante de Absorción ( $k_a$ ) y la Constante de Eliminación ( $K$ ):

Ecuación (1)

$$T_{max} = \frac{\ln(k_a/K)}{k_a - K}$$

Para el cálculo de éstas dos constantes, se utilizó el método de los Residuales (6).

La  $C_{máx}$ . mide la intensidad de la respuesta y se puede calcular mediante la ecuación (2):

Ecuación (2)

$$C_{máx} = \frac{F \cdot D_o}{V_d} \left( \frac{k_a}{k_a - K} \right) e^{-K \cdot T_{máx}}$$

Donde:  $D_o$  = Dosis administrada  
 $F$  = Fracción de dosis absorbida  
 $V_d$  = Volumen de Distribución aparente

Como es difícil conocer el valor de  $V_d$  en una administración por vía oral (para ello se necesita la vía I.V.) el valor:

$$\frac{F \cdot D_o}{V_d} \left( \frac{k_a}{k_a - K} \right)$$

se puede obtener directamente del intercepto (A) en la gráfica correspondiente al método de los Residuales, quedando la expresión

$$C_{máx} = A \cdot e^{-K \cdot t_{máx}} \quad (\text{Ecuación (3)})$$

Adicionalmente, se puede calcular el valor del tiempo medio de eliminación plasmática ( $t_{1/2}$ ), con la ecuación:

## Ecuación (4)

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{K}$$

El ABC fue obtenida por el método de los Trapezoides (7) entre 0 y 60 horas.

Para calcular el ABC entre 60 e  $\infty$ , se utilizó la ecuación (5):

## Ecuación (5)

$$ABC_t^{\infty} = \frac{C_p}{K}$$

En la cual:  $C_p$  = Concentración plasmática al tiempo  $t = 60$  El ABC total o  $ABC_{\infty}^{\infty}$  es igual a la suma  $ABC_0^{60} + ABC_{60}^{\infty}$

## RESULTADOS Y DISCUSION

En la Tabla No. 1, se presenta el resumen de los valores promedio de  $C_p$  obtenidos y su correspondiente representación gráfica se muestra en la Figura No. 1.

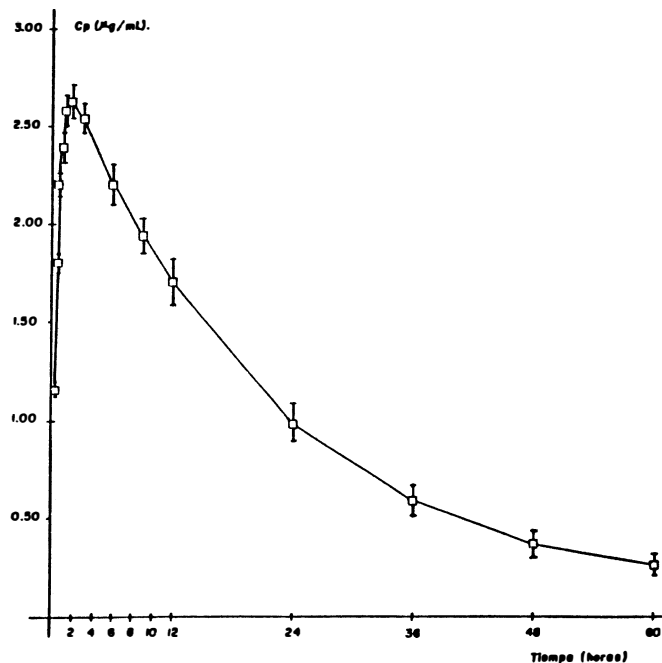
Tabla No. 1. Valores promedio de  $C_p$  obtenidos

t(hr)	$C_p(\mu g/mL)$	$\sigma_{n-1}$
0.25	1.15	0.04
0.50	1.81	0.03
0.75	2.20	0.06
1.00	2.39	0.08
1.50	2.59	0.07
2.00	2.62	0.09
3.00	2.53	0.07
6.00	2.20	0.10
9.00	1.94	0.09
12.00	1.70	0.11
24.00	0.99	0.09
36.00	0.59	0.08
48.00	0.37	0.07
60.00	0.27	0.05

En el cálculo de las  $C_p$  promedios no se tuvo en cuenta los datos correspondientes a uno de los siete voluntarios, por cuanto presentó una eliminación muy aumentada del fármaco en relación con los otros 6 voluntarios, lo cual da niveles de  $C_p$  muy diferentes en el tiempo.

Dicho voluntario no presentó alteración del funcionamiento hepático o renal, pues los valores de labo-

FIGURA No. 1  
Estudio de BIODISPONIBILIDAD  
Dosis: 40mg. (oral)  
n = 6 p < 0.025



ratorio de las pruebas correspondientes, están dentro de los límites aceptados como normales. No obstante, dado el alto grado de metabolización hepática que sufre la GCZ, podría tratarse de un caso típico de un metabolizador rápido o bien, de un caso de inducción metabólica.

Campbell (3) encontró una diferencia en voluntarios sanos en la velocidad de absorción, denominándolos entonces "absorbedores lentos" y "absorbedores rápidos" y en cuanto a la velocidad de eliminación, encontró que las mujeres son eliminadoras más lentas que los hombres.

En éste estudio no se encontraron diferencias en la velocidad de absorción del medicamento en los voluntarios y al menos en el grupo estudiado, no se podría hablar de absorbedores lentos ni rápidos.

Ahora bien, en cuanto a la diferencia de velocidad de eliminación en relación con el sexo, no se pueden sacar conclusiones en el grupo de voluntarios, ya que no hubo mujeres en éste grupo.

Utilizando el método descrito, se obtuvieron los siguientes Parámetros Biofarmacéuticos y Farmacocinéticos promedio para la GCZ:

Tabla No. 2. Parámetros Biofarmacéuticos y Farmacocinéticos promedio de la Gliclazida

PROMEDIO		LIMITES
t <sub>máx</sub> :	1.8 hr	1.76 - 1.78
C <sub>máx</sub> :	2.6 µg/mL	2.48 - 2.72
ABC:	66.1 µg/mL-h	55.33 - 78.29
K <sub>a</sub> :	2.24 h <sup>-1</sup>	2.126 - 2.429
K:	0.04 h <sup>-1</sup>	0.036 - 0.049
t <sub>1/2</sub> :	16.5 hr	14.15 - 19.25
V <sub>d</sub> :	14.1 L	13.38 - 14.98

El valor obtenido para t<sub>1/2</sub> (16.5 h) es significativamente mayor que el hallado por Campbell (10.4 h), (3) y por Kobayashi (12.6 h), (2). Es interesante destacar la importancia del factor étnico en el metabolismo de un fármaco dado, pues Campbell hizo su estudio en el Reino Unido, mientras Kobayashi lo hizo en el Japón, con voluntarios que presumiblemente son de esos países.

Como se había anotado anteriormente, para hacer un cálculo exacto del V<sub>d</sub>, se necesita tomar datos de una administración por vía I.V. que como se sabe, no requiere proceso de absorción. Sin embargo, si se acepta que la absorción del elixir es completa (F ≈ 1), se podría calcular el valor del V<sub>d</sub> aparente, así:

En la vía Oral, la C<sub>p</sub> en cualquier momento se puede expresar como:

$$C_p = \frac{F \cdot D_o}{V_d} \left[ \frac{k_a}{k_a - K} \right] \left[ e^{-Kt} - e^{-k_a t} \right] \quad \text{Ecuación 6}$$

Cuando  $k_a \gg K$ , como en el caso de un elixir, el proceso de absorción cesa en corto tiempo, permaneciendo tan solo el de eliminación, el cual puede representarse mediante la ecuación:

$$C_p = \frac{F \cdot D_o}{V_d} \left[ \frac{k_a}{k_a - K} \right] e^{-Kt} \quad \text{Ecuación 7}$$

Esta ecuación permite calcular la C<sub>p</sub> después que ha terminado el proceso de absorción y como en éste caso  $k_a \gg K$ , el término (k<sub>a</sub>/k<sub>a</sub>-K) tiende a uno. Además, como se ha aceptado que F ≈ 1, entonces el intercepto (A) se reduce a:

$$A = \frac{D_o}{V_d} \quad V_d = \frac{D_o \text{ (mg)}}{A \text{ (µg/ml)}} \quad \text{Ecuación 8}$$

El V<sub>d</sub> aparente encontrado en ésta forma (14.1 L), está en concordancia con el informado en la literatura (2), (3) y corresponde aproximadamente al 20% del peso corporal promedio de los voluntarios, el cual estaba entre 59 y 74 Kg ( $\bar{X} = 64.7$ ), lo cual nos permite pensar que el fármaco se distribuye en todo el fluido extracelular (volumen del líquido Intersticial más volumen plasmático).

## BIBLIOGRAFIA

1. V. Holmes, *Drugs*, 27(4), 301 (1984).
2. K. Kobayashi, *J. Pharm. Sci.* 73(12), 1684 (1984).
3. B. Campbell, en "Gliclazide and the treatment of Diabetes". Ed. por B. Keen, *International Congress and Symposium series*, No. 20. Academic Press and Royal Society of Medicine, London, 1980, pp. 71-82.
4. C. Bustamante, L.E. Ospina, L.F. Ponce de León, *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas*, 18, 17 (1990).
5. E. Cid-Cárcamo, "Introducción a la Farmacocinética", Secretaría General de la OEA, 1982, Serie de Biología, Monografía No. 25, pp. 80-83.
6. *Ibid.*, pp. 29-34
7. *Ibid.*, pp. 36-38