

BIODISPONIBILIDAD COMPARATIVA DE DOS PRODUCTOS COMERCIALES DE NITROFURANTOINA EN HUMANOS

* María Luisa Ayuso M.

* María Helena Villegas

** Dr. Antonio Otálora R.

I. INTRODUCCION

La extensa lista de productos existentes en el mercado, dentro de los cuales un mismo principio activo se encuentra en diferentes formas farmacéuticas, es la base para la realización de estudios que comprueben qué porcentaje de la cantidad rotulada es realmente absorbida por el organismo.

No es lógico permitir que una droga no posea la cantidad rotulada, pero ¿es correcto que se presenten productos al consumidor que sólo permiten una absorción limitada por parte del cuerpo humano?

Realmente no es posible determinar la bioequivalencia de dos productos partiendo de pruebas realizadas "in vitro" pues estas aportan una información considerable, pero no aseguran la obtención de potenciales terapéuticos iguales en cada uno de ellos. Una actividad biológica igual, no puede ser conclusión de la equivalencia en la constitución y en las propiedades físicas y químicas de la droga en formulaciones diferentes.

El propósito de este trabajo es demostrar que las variaciones en los materiales y métodos de manufactura, modifican la absorción de una droga. Este objetivo primordial se logra mediante estudios de "Biodisponibilidad", en donde la bioequivalencia se determina mediante las medidas de la concentración de la droga en sangre y/o en orina. Es absolutamente necesario realizar este tipo de estudios con todas y cada una de las drogas producidas en nuestro medio, pues puede ocurrir que el clima, la alimentación y en general las

* Estudiantes de tesis.

** Profesor asociado — Departamento de Farmacia.

condiciones propias del trópico, alteren los datos que aparecen en la literatura, haciéndolos no reproducibles.

Con tal fin y con el objeto de aclarar una serie de interrogantes al respecto, se realizó un estudio de biodisponibilidad comparativa de dos productos comerciales de Nitrofurantoina en humanos, en donde se introduce la variación de dos parámetros fundamentales como son: la forma farmacéutica y el tamaño de partícula del principio activo.

II. REVISION BIBLIOGRAFICA

1. Bases de biodisponibilidad

1.1 *Generalidades*

La biofarmacia es una rama de la ciencia farmacéutica que estudia la relación entre las propiedades fisicoquímicas de la droga en la forma de dosificación y la respuesta terapéutica observada después de su administración. El entendimiento básico de la absorción, distribución y eliminación, como también los efectos de la forma de dosificación en este proceso, es un aspecto fundamental de la biofarmacia. (1,2).

La biodisponibilidad puede considerarse como un término absoluto que implica la medida tanto de la velocidad de absorción como de la cantidad total de droga que llega a la circulación general, a partir de la forma de dosificación administrada. (3,4).

Una aplicación del concepto de biodisponibilidad es la bioequivalencia, la cual compara un producto con otro o con una serie de patrones establecidos. (4).

1.2 *Bases farmacocinéticas*

Los parámetros farmacocinéticos que se aplican a la absorción, la distribución y la eliminación de las drogas son los siguientes:

1.2.1 La vida media biológica de la droga ($t_{\frac{1}{2}}$)

Se determina seleccionando una concentración conveniente en sangre, sobre la porción lineal de la gráfica "Nivel sanguíneo vs. Tiempo". Indica el tiempo requerido para la reducción de un 50% de esta concentración.

1.2.2 La disponibilidad de velocidad de eliminación (K)

Se calcula mediante el arreglo y sustitución en la ecuación de primer orden, en donde K es tomada como la constante de eliminación, obteniéndose:

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

1.2.3 La disponibilidad fisiológica relativa

Se calcula a partir de los datos en orina y sangre.

Este concepto se aplica cuando se compara la biodisponibilidad de una droga, en dos formas de dosificación diferentes, por ejemplo cápsulas y tabletas, en donde el 100% relativo representa la forma de dosificación más fácilmente absorbible.

Datos en sangre: otro método para la determinación de la biodisponibilidad consiste en comparar el área bajo la curva "Niveles en sangre vs. Tiempo", (AUC) de la preparación oral, con el área encontrada para una preparación en la cual la droga es más rápidamente disponible. Las bases teóricas de esta comparación se apoyan en que el área relativa bajo la curva, para una droga dada, depende de la cantidad de droga absorbida.

Se asume que el volumen de distribución y la constante de eliminación son características para la droga e independientes de la forma administración y de la dosificación.

Una vez hallada el área bajo la curva, para las dos formas de dosificación o vías de administración, se puede calcular el porcentaje de biodisponibilidad mediante la siguiente ecuación:

$$\% \text{ Biodisponibilidad} = \frac{[(AUC)] \text{ oral}}{[(AUC)] \text{ IV}} \times 100$$

El porcentaje de biodisponibilidad calculado a partir de los datos en sangre y orina debe concordar, (1,4,5,6,7).

2. NITROFURANTOINA

2.1 *Fórmula química*

1-[(5-nitrofurfurilideno)amino]hidantoina
 2,4-imidazolidinediona, 1-[(5-nitro-2-furanil)metileno]amino
 Fórmula condensada: $C_8H_6N_4 \cdot H_2O$
 Peso molecular: 256.17 g/mol.

2.2 *Características generales*

Es un agente antibacteriano sintético derivado del nitrofurano. Se presenta en forma de cristales amarilloverdosos o de polvo fino. Ligeramente soluble en agua y en alcohol, soluble en dimetilformamida. La nitrofurantoina y sus soluciones son decoloradas por los álcalis y por exposición a la luz.

La actividad antibacteriana se debe a la interferencia de la nitrofurantoina con sistemas enzimáticos bacterianos. Las pruebas "in vitro" indican que la droga, en concentraciones de 75 a 80 mcg/ml (o en algunos casos en menor cantidad) es bacteriostática frente a especies de *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* incluyendo enterococci, *Enterobacter aerogenes*, *Alcaligenes fecalis*, *Klebsiella* y *proteus* (4,9,10,11,12).

La vida media de la Nitrofurantoina en el suero humano es de aproximadamente 20 minutos y es rápidamente excretada en la orina. Debido a los bajos niveles sanguíneos y a la vida media tan corta, el menor efecto terapéutico de la droga ocurre dentro del tracto urinario.

2.3 Usos

La Nitrofurantoina es usada en el tratamiento de la pielonefritis, la pielitis y la cistitis, causados por microorganismos susceptibles a la droga. No está indicada en el tratamiento de accesos renales corticales o perinéfricos o en prostatitis. La vía oral no puede ser empleada en los pacientes en los que se producen náuseas o vómitos, motivo por el cual debe administrarse parenteralmente (8,9,11,13,14,15, 16).

2.4 Efectos adversos

Los principales efectos adversos de la Nitrofurantoina son los disturbios gastrointestinales, incluyendo náusea y vómito, los cuales pueden controlarse reduciendo la dosis o administrando la droga con los alimentos. La intolerancia gastrointestinal ocurre menos frecuentemente en pacientes que reciben macrocristales de Nitrofurantoina que en los que reciben tabletas (9,16,17, 18,19,20).

2.5 Estudios de biodisponibilidad sobre Nitrofurantoina

La literatura ha reportado un gran número de trabajos referentes a la biodisponibilidad de la Nitrofurantoina y la primera evidencia de que la absorción y la excreción eran afectadas por las diferencias en el tamaño de partícula de la droga, fue publicada en 1967. (21). Este artículo reporta la relación existente entre el tamaño de partícula de la Nitrofurantoina sobre la emesis en perros y la absorción y excreción urinaria en humanos y en ratas. Basados en los datos de excreción urinaria se estableció que los cristales de mayor tamaño de partícula tienen más baja absorción. (16). La Biofarmacia de la Nitrofurantoina fue estudiada en 1972, incluyéndose en este trabajo consideraciones respecto a la transferencia, absorción, distribución, eliminación, farmacocinética y biodisponibilidad de la droga, llegándose a la conclusión de que la Nitrofurantoina es una droga cuya biodisponibilidad y propiedades terapéuticas subsecuentes son susceptibles de la influencia y variaciones de las formulaciones. (22).

III. MATERIALES Y METODOS

1. Desarrollo del trabajo

1.1 Control de calidad de las cápsulas (macrocris-tales) y tabletas (microcris-tales) de Nitrofurantoina

Incluye:

1.1.1 Valoración del contenido de principio activo de acuerdo a la técnica descrita por la USP. XIX. (11).

1.1.2 Determinación del tamaño de partícula de la Nitrofurantoina, utilizándose materia prima en macro y microcristales, empleada en la fabricación de las cápsulas y las tabletas respectivamente, mediante el uso de un microscopio con micrómetro.

1.1.3 Determinación del tiempo de desintegración de las tabletas en buffer de fosfato de pH: 7.2 ± 0.1 y en jugos gástricos e intestinal simulados, siguiendo la técnica y utilizando el equipo descrito en la USP XIX.

1.1.4 Comparación de los tiempos de disolución de cápsulas y tabletas siguiendo, en términos generales, el procedimiento y empleando los aparatos indicados en la USP XIX (8) y en el formulario nacional (23).

1.1.5 Realización de las pruebas correspondientes a las especificaciones de los productos.

Cápsulas y tabletas: peso promedio determinado por el método oficial.

Tabletas: dureza, diámetro, espesor y friabilidad, las cuales fueron realizadas con una muestra representativa del lote con el fin de obtener los valores promedios.

1.2 *Evaluación y estandarización del método de valoración de la droga en fluidos biológicos (orina y sangre).*

Para ésto fue necesaria la realización de una serie de ensayos preliminares cuya evolución se llevó a cabo de la siguiente forma:

1.2.1 Determinación de Nitrofurantoina en orina.

Se ensayaron cuatro métodos denominados A, B, C y D. Los dos primeros consistieron en valoraciones espectrofométricas de la droga a 375 y 367 mm respectivamente, en las cuales el porcentaje de error relativo, además de alcanzar valores muy altos, no es constante en todas las determinaciones, careciendo por consiguiente de exactitud y precisión, impidiendo la obtención de resultados reproducibles.

El método C se realizó según la técnica descrita por J.D. Conklin (24,25), encontrándose que carece de sensibilidad debido a la disminución no uniforme en la absorbancia de cada una de las muestras a 400 nm, ya que la adición de hidróxido de Hyamina al nitrometano utilizado como blanco produce un incremento en dichas lecturas. Este problema radica principalmente en los reactivos y en el producto de su reacción, llamado ácido metazónico, el cual es inestable a temperatura ambiente y toma una coloración café a medida que transcurre el tiempo favoreciendo una fuerte absorción a dicha longitud de onda.

Sin embargo, puede obviarse mediante la preparación simultánea de muestras y blancos determinando los valores de absorbancia, exactamente diez minutos después de la adición del reactivo de coloración, previa estanda-

rización de la cantidad de hidróxido de Hyamina que presente menor interferencia. Lo anotado anteriormente implica que el procesamiento de gran número de muestras en un intervalo de tiempo presenta gran dificultad, trayendo como consecuencia la posibilidad de obtener datos poco confiables. También se aprecia la baja sensibilidad de éste método ya que una concentración de 10 mcg/ml produce una lectura de 0.087, razón por la cual concentraciones menores de la droga no podrían detectarse con exactitud.

El método D fue una modificación del anterior, la cual consistió principalmente en la eliminación del reactivo de coloración. El procedimiento desarrollado fue el siguiente:

- Elaboración de una solución patrón de Nitrofurantoina USP de concentración 100 mcg/ml.
- Preparación de patrones de referencia que contenían 10 y 20 mcg/ml.

Se realizó una extracción con 10.0 ml exactamente medidos de nitrometano, en una ampolla de decantación, con agitación fuerte durante dos minutos. Se determinaron las absorbancia de estas diluciones entre 310 y 430 mm (en un espectrofotómetro Perkin-Elmer UV-VIS, Coleman 139) con el fin de obtener el espectro de absorción de la Nitrofurantoina en nitrometano. A la longitud de onda de máxima absorción, se leyeron las absorbancias presentadas por los dos patrones de Nitrofurantoina en orina, cuyas concentraciones eran de 5 y 10 mcg/ml.

- Determinación de la estabilidad del método de valoración en orina teniendo en cuenta el efecto del pH, del tiempo y de la concentración.

1.2.2 Determinación del Nitrofurantoina en sangre.

En términos generales se utilizó la técnica descrita por Mattok y colaboradores. (26,27,28).

Nota: en los métodos anteriores fue indispensable proteger todas las soluciones de la luz.

1.3 Pruebas de biodisponibilidad comparativa

1.3.1 Selección de 8 voluntarios sanos, en base a un examen médico general y a los análisis clínicos que establecieron el normal funcionamiento renal y aseguraron la ausencia de enfermedades genito-urinarias. El estudio clínico incluyó: determinación de las constantes vitales, antecedentes, edad, sexo, peso, valoración del contenido de creatinina tanto en sangre como en orina, nitrógeno uréico y parcial de orina.

1.3.2 Elaboración de la prueba cruzada.

Los voluntarios previamente seleccionados fueron divididos en dos grupos de 4 sujetos cada uno. Al primer grupo (A) se le administró una dosis

única de 100 mg de Nitrofurantoina en tabletas (microcristales) y al segundo grupo (B), de la misma dosis de la droga en cápsulas (macrocristales). La forma farmacéutica fue administrada con 150 ml de agua, una hora después de la terminación del desayuno.

Se recolectaron las muestras de orina 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 y 24 horas después de haber tomado la droga y se analizaron por el método anteriormente estandarizado (método D). Se determinó el contenido de Nitrofurantoina en sangre, mediante la toma de muestras $\frac{1}{2}$, 1, $1\frac{1}{2}$, 2 y 3 horas posteriores a la ingestión de la dosis, en forma de tableta, 1, 2, 3, 4 y 5 horas en el caso de las cápsulas.

Ocho días más tarde, se realizó esta misma prueba administrando las cápsulas el grupo (A) y las tabletas al grupo (B). Tanto la prueba original como la cruzada se llevaron a cabo cumpliendo una dieta uniforme en la cual los sujetos ingirieron la misma cantidad y tipo de alimentos e igual volumen de líquidos durante el día del ensayo.

IV. RESULTADOS Y DISCUSION

1. Control de calidad

En la tabla I se encuentran los resultados obtenidos al realizar las pruebas correspondientes a las especificaciones que deben cumplir los productos, para poseer una calidad óptima.

Comparando estos valores con las especificaciones suministradas por la USP XIX (8) y por los fabricantes se encontró que todos y cada uno de ellos estaban dentro de los límites permitidos.

Respecto al tamaño de partícula puede observarse la gran diferencia existente entre los macro y los microcristales de la Nitrofurantoina, en las dos formas farmacéuticas. Este parámetro es de gran importancia debido a su influencia en la velocidad de disolución "in vitro" y en la absorción y actividad de la droga. Con el fin de obtener valores más representativos, los datos fueron tratados de acuerdo al procedimiento estadístico sugerido por Martin (5).

Con el objeto de simular condiciones fisiológicas, la prueba de desintegración se realizó tanto en el medio de disolución sugerido por la USP XIX (8) como en los jugos gástricos e intestinal artificiales, obteniéndose mayor tiempo de desintegración de las tabletas cuando se utilizó como medio el jugo gástrico simulado, debido probablemente a la influencia del pH sobre el principio activo, la cantidad y el tipo de excipientes. Puesto que la Nitrofurantoina es un ácido débil su solubilidad se ve incrementada a pH básicos, razón por la cual el tiempo de desintegración es menor en el jugo intestinal simulado y en el buffer de fosfato, deduciéndose a partir de estos datos que se facilita la absorción a nivel intestinal.

1.1 Comparación entre los tiempos de disolución de cápsulas y tabletas

De acuerdo al procedimiento descrito anteriormente, se determinaron las absorbancias presentadas tanto por las tabletas como por las cápsulas, a partir de los registros gráficos obtenidos durante la realización de las pruebas. Con el fin de establecer una comparación más representativa se calculó el porcentaje de Nitrofurantoina en solución; construyéndose con estos valores la gráfica "Porcentaje de Nitrofurantoina vs. Tiempo" (Figura 1).

La figura 1 indica la diferencia existente entre la velocidad de disolución de la Nitrofurantoina en cápsulas y en tabletas, siendo mayor en estas últimas debido a la presencia de los microcristales en su constitución. Los macrocristales tienen menor superficie que los cristales pequeños, razón por la cual se disuelven con más lentitud. Este fenómeno se acentúa en sustancias que como la Nitrofurantoina, son relativamente poco solubles en agua.

En la gráfica puede observarse que la pendiente de cada una de las curvas disminuye a medida que transcurre el tiempo de disolución, debido a la saturación de medio, es de suponer que el comportamiento de la droga "in vitro", influenciado tanto por el tamaño de partícula como por el pH, sea similar al comportamiento de la misma "in vivo", haciéndose indispensable la corroboración experimental con el fin de establecer una correlación entre los datos de disolución "in vitro" y de la absorción "in vivo".

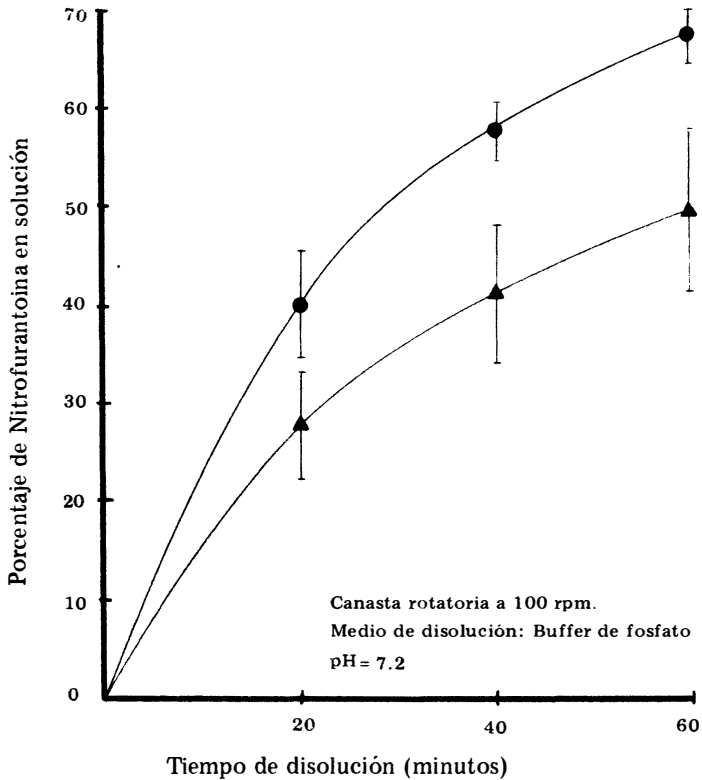
TABLA I

NORMAS DE CALIDAD Y PUREZA PARA LAS TABLETAS Y CAPSULAS DE NITROFURANTOINA

Especificaciones	Cápsulas	Tabletas
Contenido de principio activo: Teórico	100.00 mg/cáp.	100.00 mg/tab.
Práctico	97.65 mg/cáp.	99.63 mg/tab.
% de la cantidad rotulada	97.65	99.63
Tamaño de partícula de la Nitrofurantoina		
Diámetro medio aritmético	273.50 micras	6.70 micras
Diámetro medio de superficie	312.65 micras	7.89 micras
Peso promedio ± desviación estándar	400.46 ± 0.02 mg	361.20 ± 0.06 mg
Dureza	—	7.70 Kg/cm ²
Diámetro	—	9.53 mm
Espesor	—	4.47 mm
Friabilidad	—	0.28 %
Tiempo de desintegración en:		
Buffer de fosfato de pH: 7.2 ± 0.1	—	6.33 min.
Jugo gástrico simulado (pH: 1.5 ± 0.1)	—	9.55 min.
Jugo intestinal simulado (pH: 7.5 ± 0.1)	—	5.51 min.

FIGURA 1

GRAFICA COMPARATIVA ENTRE LA VELOCIDAD DE DISOLUCION DE LA NITROFURANTOINA EN CAPSULAS (MACROCRISTALES: \leftrightarrow) Y EN TABLETAS (MICROCRISTALES: \blacktriangle)



2. Evaluación y estandarización del método de valoración de la droga en fluidos biológicos (orina y sangre)

2.1 Determinación de Nitrofurantoina en orina

El primer paso llevado a cabo para la realización del método de valoración fue la determinación de la longitud de onda de máxima absorción de la droga de nitrometano, conociendo previamente la no absorción del solvente puro en esta región del espectro UV. En base a ensayos preliminares con patrones de dos concentraciones, se seleccionó la de 10 mcg/ml como óptima, para este efecto.

El espectro de absorción de la Nitrofurantoina en dicho solvente, permite observar una banda única alrededor de 380 nm y por lo tanto es esta la longitud de onda de máxima absorción (ver figura 2).

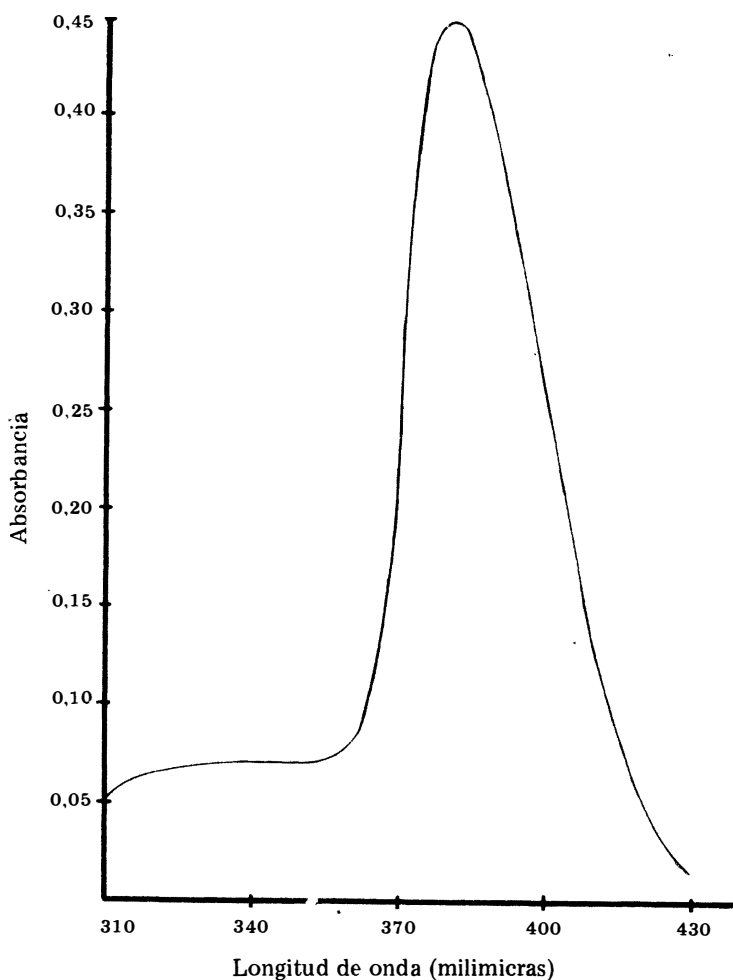
A fin de comprobar la selectividad del solvente se determinaron las absorbancias presentadas por patrones de diferente concentración de Nitrofurantoina en orina, suministrada por dos voluntarios sanos, comparándolas con un patrón de la droga en agua.

Los resultados obtenidos indicaron claramente que el nitrometano extrae única y exclusivamente el principio activo presente en el medio, evitándose por lo tanto las posibles interferencias debidas a los pigmentos urinarios.

Con el objeto de corroborar la eficacia del método en las valoraciones "in vitro" se realizó una prueba de dos voluntarios sanos, se observó que el méto-

FIGURA 2

ESPECTRO DE ABSORCION MOLECULAR DE LA
NITROFURANTOINA, EN NITROMETANO



do D permite la detección de la droga excretada intacta en la orina una vez que ésta ha atravesado los diferentes compartimientos del organismo. Sin embargo, antes de continuar realizando las pruebas "in vivo" se determinó la estabilidad del método de valoración con el fin de observar la influencia de una serie de factores sobre los resultados obtenidos. El primer parámetro que se tuvo en cuenta fue el pH, comprobándose la estabilidad del método a pH ácidos (entre 4.0 y 6.0), puesto que se detecta la cantidad real de Nitrofurantoina presente en la orina. Cuando las muestras se tornan alcalinas la cantidad encontrada es un poco menor, a causa de la inestabilidad de los nitrofuranos en este medio.

Siendo el tiempo otro de los factores de interés, se estudió como afectaba la absorbancia presentada por un patrón de concentración conocida.

Los datos obtenidos indicaron que el método es estable aún 24 horas después de realizada la extracción, facilitándose de esta manera la determinación de las absorbancias en un intervalo de tiempo bastante amplio.

El efecto de la concentración fue observado mediante la elaboración de patrones de Nitrofurantoina en orina, en lo que se manifiesta la proporcionalidad de la absorbancia respecto a la concentración, conluyéndose por consiguiente, que el método cumple la Ley de Lambert-Beer. Este procedimiento permite determinar concentraciones de la droga en orina, desde 3.0 hasta 17.8 mcg/ml, según lo estipulado por la curva de Ringbom.

2.2 Determinación de *Nitrofurantoina* en sangre

La valoración se llevó a cabo por el método descrito anteriormente, el cual está basado en los principios fundamentales de la cuantificación de la droga en orina.

2.3 Prueba de *biodisponibilidad comparativa*

Se eligieron 8 individuos sanos del sexo femenino, entre los 22 y 28 años de edad (promedio 25 años) y con un peso corporal que varió entre 50 y 60 kg (promedio 55 kg). Los análisis clínicos y el examen médico general comprobaron claramente el normal funcionamiento renal y aseguraron la ausencia de enfermedades genito-uritarias en todos y cada uno de los voluntarios seleccionados, llegándose a esta conclusión en base a un diagnóstico médico autorizado.

2.3.1 Evaluación del estudio cruzado.

Se utilizó una técnica cruzada pues esta permite suprimir en gran parte, la influencia de ciertos factores como el peso corporal, el sexo, las diferencias genéticas en el metabolismo de los medicamentos y la edad de las personas que intervienen en el ensayo.

Los niveles sanguíneos promedios calculados a partir de los datos individuales correspondientes a cada uno de los sujetos prueba, obtenidos después

de la administración de tabletas y cápsulas de 100 mg de Nitrofurantoina, pueden observarse en las tabletas II y III respectivamente. En estas se incluye, además del promedio aritmético, la desviación estándar, la variación y la probabilidad, como medidas estadísticas de la dispersión de los valores encontrados.

En base a estos resultados se construyó la Figura 3, "Niveles sanguíneos vs. Tiempo", la cual permite observar las diferencias significativas existentes en cuanto a la aparición de la droga en sangre, después de la administración de las dos formas farmacéuticas. En las tabletas, el máximo valor alcanzado es de 1,854 mcg/ml en un tiempo de 1.5 horas y en las cápsulas 1.233 mcg/ml a las 3 horas posteriores a la ingestión de la dosis.

El promedio global de eliminación de la Nitrofurantoina durante las 24 horas fue de 44.0 en los individuos que recibieron macrocristales y de 51.8 en aquellos que ingirieron la sustancia en forma de microcristales.

En las tablas IV y V aparecen los resultados promedios y las velocidades de excreción provenientes de los datos individuales.

Las velocidades de excreción están representadas en forma gráfica en la figura 4, en ella se observa que las cantidades de Nitrofurantoina eliminada durante las dos primeras horas y entre las dos y cuatro horas son muy inferiores cuando la droga se administra en forma de macrocristales; en cambio,

TABLA II
NIVELES SANGUINEOS EN mcg/ml OBTENIDOS AL ADMINISTRAR
TABLETAS DE NITROFURANTOINA

(Microcristales)

Voluntario No.	Tiempo (horas)	0.5	1.0	1.5	2.0	3.0
	1		0.543	0.846	1.395	1.723
2		0.625	1.085	1.938	1.450	0.930
3		0.698	1.085	2.062	1.597	1.132
4		0.556	1.222	2.111	1.556	1.000
5		1.008	1.783	2.016	1.783	1.318
6		0.543	0.853	2.171	1.938	0.977
7		0.465	1.034	1.287	1.221	1.008
8		0.333	1.067	1.889	1.143	0.926
Promedio		0.634	1.130	1.854	1.551	1.144
Desviación estándar		0.180	0.318	0.359	0.273	0.317
Varianza		0.028	0.087	0.110	0.065	0.088
Probabilidad		0.999	0.999	0.999	0.999	0.999

TABLA III

NIVELES SANGUINEOS EN mcg/ml OBTENIDOS AL ADMINISTRAR
CAPSULAS DE NITROFURANTOINA

(Macrocrisales)

Voluntario No.	Tiempo (horas)	1.0	2.0	3.0	4.0
	1		0.620	0.775	0.853
2		0.465	0.698	1.292	0.620
3		0.289	0.667	1.222	0.889
4		0.361	0.707	1.194	0.733
5		0.930	1.240	1.829	1.705
6		0.512	0.744	1.484	0.775
7		0.620	0.637	0.899	0.775
8		0.267	0.844	1.089	0.578
Promedio		0.508	0.789	1.233	0.924
Desviación estándar		0.218	0.193	0.316	0.389
Varianza		0.042	0.033	0.088	0.132
Probabilidad		0.999	0.999	0.999	0.999

la eliminación de las 6, 8 y 12 horas es superior en el caso de los macrocrisales aunque nunca sea muy elevada. Este desplazamiento de la curva de eliminación hacia la derecha indica claramente que los macrocrisales retrasan la absorción de la Nitrofurantoina, es así como se alcanzan valores de 17.961 mg/hora, tres horas después de la administración de las tabletas y solamente de 12.374 mg/hora cuatro horas después de la administración de las cápsulas.

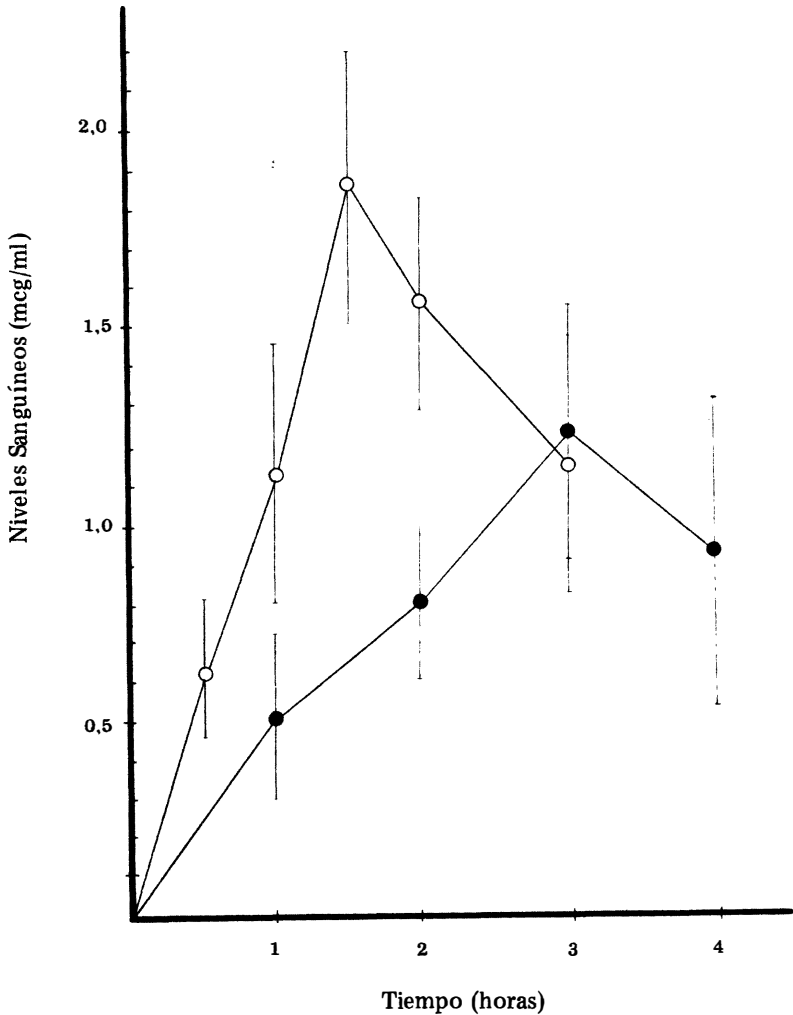
El hecho de que se obtengan mayores niveles del fármaco en los fluidos biológicos mencionados, después de la ingestión de las tabletas, demuestra que esta forma farmacéutica permite una mejor absorción debido probablemente, al tamaño de partícula del principio activo (microcrisales) el cual como se anotó anteriormente, facilita la disolución de la droga incrementando su absorción en el tracto gastrointestinal.

De acuerdo a los resultados encontrados puede observarse que la cantidad de droga en la orina, después de la administración de las dos formas farmacéuticas, supera la concentración mínima inhibitoria que según lo reportado por la literatura es de 32 mcg/ml, demostrándose de esta forma que tanto las cápsulas como las tabletas permiten alcanzar concentraciones terapéuticamente efectivas. Sin embargo, es de anotar que durante la realización de

la prueba se presentaron intolerancias gastrointestinales, caracterizadas por náuseas y vómitos ocasionales, en la mayoría de los voluntarios que recibieron microcristales. Se ha sugerido que estos efectos colaterales son resultado

FIGURA 3

NIVELES SANGUINEOS PROMEDIOS, OBTENIDOS DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE CAPSULAS (○) Y TABLETAS (●) DE NITROFURANTOINA



de una irritación directa de la mucosa gástrica o de un efecto sistémico controlado por los niveles de la droga en sangre, relacionados directamente con el tamaño de partícula de la Nitrofurantoina.

TABLA IV

CANTIDAD TOTAL DE DROGA EN mg EXCRETADA INTACTA EN LA ORINA DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE TABLETAS DE NITROFURANTOINA

Voluntario No. \ Tiempo (horas)	1	2	3	4	6	8	12	24
1	1.464	14.139	17.651	14.239	3.453	0.122	0.181	0.248
2	0.110	0.626	4.450	14.735	27.423	2.316	0.465	0.568
3	0.858	6.902	24.614	11.065	13.088	0.457	0.091	0.153
4	0.208	6.172	28.404	11.733	12.053	0.715	0.130	0.121
5	14.014	41.935	9.901	3.386	1.163	0.770	—	—
6	7.093	19.884	9.767	5.772	1.738	0.005	—	—
7	2.701	9.349	17.575	9.225	5.901	1.017	0.166	0.453
8	0.144	13.533	21.378	8.484	5.006	2.982	0.907	0.087
Promedio	1.797	10.086	17.691	10.750	9.809	1.136	0.277	0.233
Cant. acumulada promedio	1.797	11.883	29.574	40.324	50.133	51.269	51.546	51.779
Velocidad de excreción	1.797	10.086	17.691	10.750	4.905	0.568	0.069	0.019
Desviación estándar	2.515	6.322	8.311	3.198	8.850	1.106	0.312	0.206
Varianza	5.423	34.257	59.203	8.766	67.132	1.048	0.084	0.036
Probabilidad	0.995	0.992	0.588	0.987	0.526	0.999	0.986	0.997

TABLA V

CANTIDAD TOTAL DE DROGA EN mg EXCRETADA INTACTA EN LA ORINA DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE CAPSULAS DE NITROFURANTOINA

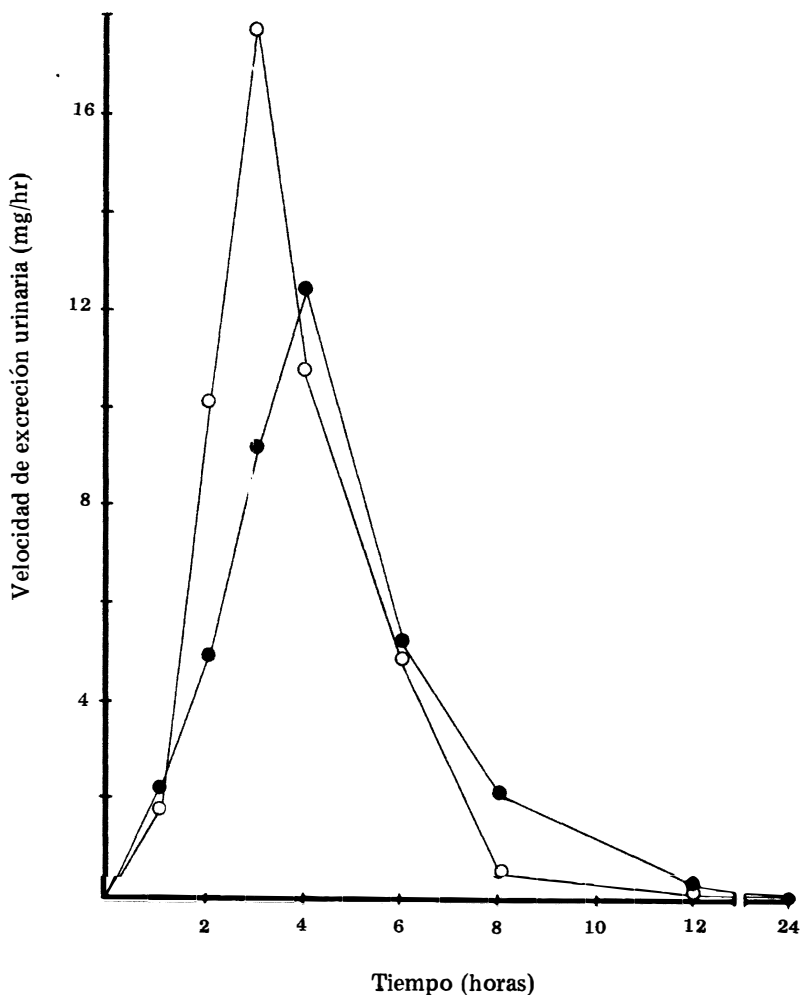
Voluntario No. \ Tiempo (horas)	1	2	3	4	6	8	12	24
1	0.708	2.332	7.104	12.465	9.712	1.105	0.186	0.205
2	0.165	1.741	4.515	5.543	16.762	11.429	2.496	0.443
3	0.754	3.360	4.200	20.067	12.133	7.758	0.486	0.106
4	1.000	5.256	11.300	14.693	16.502	1.218	0.686	0.071
5	11.938	11.358	13.898	8.067	0.795	0.082	0.063	—
6	0.622	5.022	9.221	9.420	2.248	0.969	0.024	—
7	2.044	3.901	9.879	12.254	14.636	3.825	0.362	0.140
8	0.719	5.833	13.823	16.483	6.774	3.376	0.879	0.100
Promedio	2.244	4.850	9.243	12.374	10.398	4.120	0.648	0.133
Cant. acumulada promedio	2.244	7.094	16.337	28.711	39.109	43.229	43.877	44.010
Velocidad de excreción	2.244	4.850	9.243	12.374	5.199	2.060	0.162	0.011
Desviación estándar	3.954	2.991	3.773	4.712	6.555	3.824	0.804	0.143
Varianza	13.677	7.830	12.455	19.126	36.834	12.796	0.565	0.018
Probabilidad	0.964	0.988	0.969	0.930	0.787	0.968	0.999	0.999

2.3.2 Determinación de algunos parámetros farmacocinéticos.

La vida media biológica de la droga en las dos formas de dosificación estudiadas, fue calculada mediante la construcción de la gráfica semilogarítmica

FIGURA 4

“VELOCIDAD DE EXCRECION URINARIA PROMEDIO VS. TIEMPO”
 OBTENIDA DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE
 CAPSULAS () Y DE TABLETAS (●)



ca “Nivel sanguíneo vs. Tiempo”, obteniéndose a partir de ella tiempos de vida media ($t_{1/2}$) de 2.11 y 2.40 horas, los cuales al ser sustituidos en la ecuación de primer orden determinan valores de constantes de eliminación de 0.328 y 0.289 horas⁻¹ para las tabletas y cápsulas respectivamente.

Estos tiempos de vida media y constantes de velocidad de excreción relativamente similares indican que tanto la reducción de un 50% de una concen-

tración dada, como la cantidad de droga eliminada en la unidad de tiempo, son independientes de la forma farmacéutica administrada.

La importancia de estos parámetros radica en la relación existente entre éstos, los regímenes de dosificación y las dosis necesarias para que los niveles en sangre sean satisfactorios. Así pues, la frecuencia de administración y las dosis pueden ser menores cuando la velocidad de eliminación es pequeña o la vida media biológica es grande.

La biodisponibilidad puede evaluarse midiendo el área total por debajo de la curva cronológica de concentración sanguínea o determinando la excreción total del medicamento en la orina.

Los resultados que aparecen en la Tabla VI permiten observar los valores correspondientes al área bajo la curva "Niveles en sangre vs. Tiempo" (figura 3), para las formas macro y microcristalina de la Nitrofurantoina, desde cero hasta tres horas. Puesto que estos valores son representativos de la cantidad de droga absorbida, se puede considerar a las tabletas como la forma más fácilmente disponible, constituyendo un 100% relativo para efecto de la determinación del porcentaje de biodisponibilidad de las cápsulas.

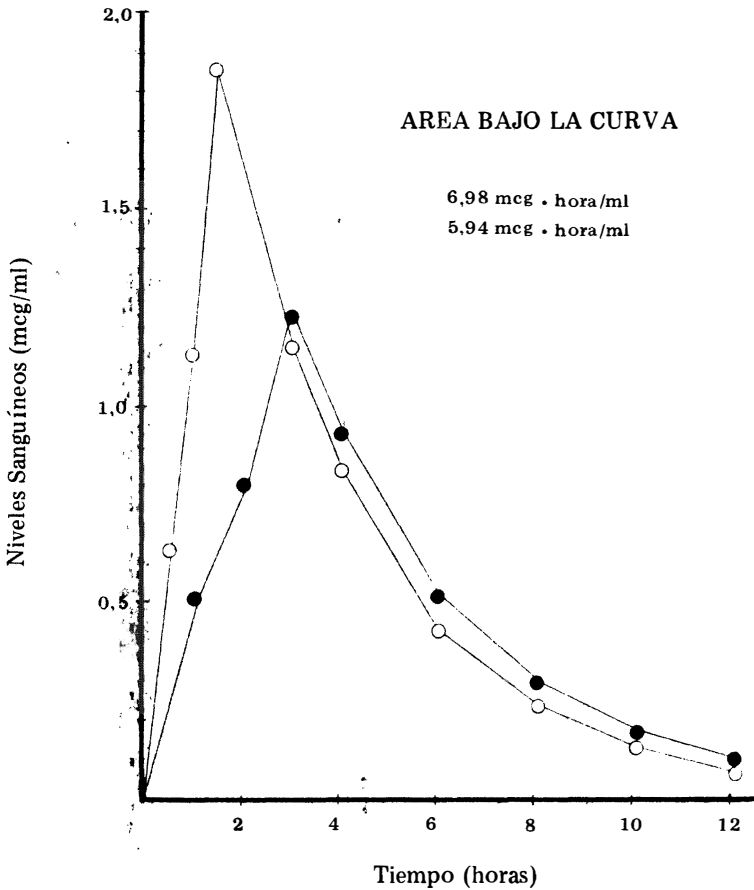
Según lo prescrito por la literatura, los porcentajes de biodisponibilidad a partir de niveles sanguíneos y excreción urinaria deben concordar. Como se observa, los resultados obtenidos difieren en un 10%, debido probablemente al que se carece de datos experimentales que caractericen la curva desde un tiempo cero hasta el tiempo en que la cantidad de droga en sangre no pueda ser detectada.

A fin de comprobar lo expuesto anteriormente, se procedió a calcular por métodos matemáticos aquellos niveles sanguíneos imposibles de obtener experimentalmente. En base a estos datos y a los obtenidos experimentalmente se construyó la gráfica "Nivel sanguíneo vs. Tiempo" (figura 5) la cual

TABLA VI		
DETERMINACION DEL PORCENTAJE DE BIODISPONIBILIDAD RELATIVA A PARTIR DE DATOS EN SANGRE Y ORINA		
Parámetros	Area bajo la curva	Excreción total
Forma Farmacéutica	(0-3 horas) (mcg/ml · hr)	(0-3 horas) (mg)
Cápsulas	1.914	16.337
Tabletas	4.320	29.574
% Biodisponibilidad relativa	44.3	55.2

FIGURA 5

GRAFICA CRONOLOGICA DE NIVELES SANGUINEOS,
COMPLETAMENTE CARACTERIZADA
CAPSULAS () TABLETAS (●)



al estar completamente caracterizada, proporciona valores de áreas representativas de la cantidad de fármaco absorbido por el organismo, haciéndose posible que la comparación entre éstos y las cantidades de droga excretada en la orina, al cabo de las 24 horas, sea más valedera.

Es así como se alcanzan porcentajes de biodisponibilidad idénticos, a partir de los datos obtenidos en los dos fluidos biológicos.

Será indispensable, la comprobación experimental de los datos calculados en base a ecuaciones matemáticas, para poder considerarlos confiables.

TABLA VII

**PORCENTAJES DE BIODISPONIBILIDAD RELATIVA
CALCULADOS A PARTIR DE LA ABSORCION Y
EXCRECION TOTAL**

Parámetros	Area bajo la curva	Excreción total
Forma Farmacéutica	(0-12 horas) (mcg/ml hr)	(0-24 horas) (mg)
Cápsulas	5.936	44.010
Tabletas	6.984	51.779
% Biodisponibilidad relativa	85.0	85.0

El hecho de que las cápsulas presenten un biodisponibilidad menor al ser comparadas con las tabletas, indica que existen diferencias en cuanto a la velocidad y magnitud con que la Nitrofurantoina se presenta en la circulación sistémica, dependientes tanto de las propiedades físico-químicas de la droga como de su forma de dosificación. Sin embargo, estas variaciones no recaen necesariamente sobre la bondad terapéutica de una u otra formulación, ya que es preciso considerar la incidencia de los efectos colaterales, la sensibilidad y el estado general del paciente.

2.3.3. Comparación entre los datos "in vitro" e "in vivo"

Puesto que la prueba de disolución proporciona el porcentaje de Nitrofurantoina disuelta al cabo de una hora, se cree conveniente comparar este valor con los niveles sanguíneos y urinarios obtenidos después de la administración de las dos formas farmacéuticas, en un mismo período de tiempo, a fin de establecer una posible correlación entre los datos "in vitro" e "in vivo".

Los resultados encontrados por métodos experimentales indican que la velocidad de disolución es un factor limitante en la absorción y excreción de la droga, puesto que al calcular un coeficiente que correlacionara las cantidades disueltas y las concentraciones hemáticas y urinarias alcanzadas con los macro y microcristales de la droga, no se encuentra proporcionalidad entre ellos ya que mientras la velocidad de disolución "in vitro", presenta una relación de tabletas a cápsulas de 1 a 1.4, los niveles sanguíneos varían en proporción de 1 a 2.2 y los urinarios de 1 a 1.5.

Por lo tanto este método de disolución no puede ser aplicable a una evaluación comparativa de las formas farmacéuticas empleadas para este estudio, pues solamente dá una idea del comportamiento de la droga de acuerdo a las propiedades físico-químicas de la misma, a las diferencias en la formulación

y en la manufactura del producto permitiendo además, su utilización como criterio de calidad.

V. CONCLUSIONES

1. Las tabletas y la materia prima empleada para la elaboración de las cápsulas de Nitrofurantoina de 100 mg, utilizadas en el presente estudio, cumplen con todas las especificaciones prescritas por la USP XIX en cuanto a control químico y físico se refiere.

2. La técnica de análisis utilizada para la valoración de la droga en sangre y orina es en términos generales, la desarrollada por Conklin y colaboradores. la cual fue modificada eliminando el reactivo de coloración con el fin de evitar las interferencias debidas a este último.

El método seleccionado permite obtener resultados reproducibles y exactos si la cuantificación se lleva a cabo en ausencia de luz, a pH entre 4.0 y 6.0 y la concentración de la Nitrofurantoina no excede de 17.8 mcg/ml.

Entre las ventajas de la valoración están: la alta sensibilidad, la posibilidad de procesar gran número de muestras simultáneamente y la estabilidad de las mismas en un periodo de 24 horas.

3. Dentro de las condiciones de este trabajo se encontraron diferencias significativas en cuanto a la absorción y eliminación de la Nitrofurantoina, a partir de las cápsulas y de las tabletas, debidas probablemente a la influencia del tamaño de partícula del principio activo sobre la velocidad de disolución y la subsecuente aparición del fármaco en la sangre, ya que con la forma microcristalina de la droga (tamaño de partícula = 7.9 micras) se alcanzan rápidamente niveles sanguíneos y urinarios superiores a los obtenidos después de la administración oral de los macrocristales (tamaño de partícula = 312.7 micras), siendo esta variación aún mas ostensible si se considera que la cantidad total de Nitrofurantoina excretada intacta en la orina corresponde a 51.7 mg para las tabletas y 44.0 mg para las cápsulas.

4. Los resultados obtenidos determinan que la Nitrofurantoina presenta una vida media biológica de 2.1 horas para las tabletas y de 2.4 horas para las cápsulas y comprueban que los procesos de eliminación y de absorción transcurren de acuerdo a una aparente cinética de primer orden. Además, se demuestra que estas dos formas farmacéuticas no son bioequivalente, puesto que no presentan similitud en los siguientes parámetros: máxima concentración alcanzada en sangre (1.9 y 1.2 mcg/ml para tabletas y cápsulas respectivamente), tiempo necesario para obtener dicho nivel (1.5 horas con la forma microcristalina y 3.0 horas con la Nitrofurantoina macrocristalina) y área bajo la curva (5.9 y 6.9 mcg/ml en cápsulas y tabletas).

5. Los biodisponibilidad relativa de la Nitrofurantoina cuando es administrada en macrocristales es solo un 85% de la que se consigue después de la in-

gestión de una misma dosis de la droga en forma microcristalina, lo cual no refleja necesariamente variaciones sobre el efecto farmacológico de una u otra formulación, pues tanto las cápsulas como las tabletas proporcionan niveles terapéuticamente adecuados para ejercer su acción como antibacteriano de las vías urinarias. Sin embargo, la mayor velocidad de absorción y de eliminación, así como la incidencia de efectos colaterales presentados después de la administración de las tabletas, son criterios que deben tenerse en cuenta para el empleo de esta forma de dosificación en la terapia con la Nitrofurantoina.

6. Los datos obtenidos experimentalmente no permiten establecer una correlación matemática entre la velocidad de disolución "in vitro" y los procesos de absorción y eliminación del fármaco en el organismo. Por lo tanto, el método de disolución solamente puede ser aplicable como criterio de calidad durante la inspección de los diferentes lotes de manufactura. Por consiguiente, es indispensable realizar la prueba "in vivo" para la evaluación de la biodisponibilidad comparativa de las dos formas farmacéuticas empleadas para este estudio.

VI. RESUMEN

Se estudió el efecto de las variaciones hechas en los materiales y métodos de manufactura sobre la biodisponibilidad de la Nitrofurantoina en humanos, encontrándose diferencias significativas en cuanto a la absorción del fármaco. Con la forma microcristalina (tabletas) se alcanzaron -más rápidamente- niveles sanguíneos y urinarios superiores a los obtenidos en la forma macrocristalina (cápsulas)

La no similitud en los parámetros: área bajo la curva, máxima concentración alcanzada en sangre y tiempo necesario para obtener dicho nivel indicó que las dos formas farmacéuticas no son bioequivalentes.

La biodisponibilidad relativa de las cápsulas con respecto a las tabletas fue solamente de 85%. Sin embargo la Nitrofurantoina en las dos formas estudiadas, alcanzó niveles terapéuticamente adecuados para ejercer su acción como antibacteriano de las vías urinarias.

VII. SUMMARY

The effect of the variations of the materials and methods of manufacture upon the biodisponibility of Nitrofurantoin in humans was studied.

There are significant differences in the absorption of the compound. Higher blood levels and urine levels were observed with the microcrystalline form (tablets) in comparison with the macrocrystalline form (capsules).

The differences observed in the parameters: area under the curve, maximum blood concentration and time for maximum concentration, showed that the two pharmaceutical forms are not bio-equivalent.

The relative biodisponibility of the capsules in relation to the tablets was 85%.

Nevertheless, the two forms of nitrofurantoin reached therapeutical levels high enough to have effect as bacteriostatic agents on the urinary system.

VIII. BIBLIOGRAFIA

1. GIBALDI, M., Introduction to Biopharmaceutics, Lea and Febiger, Philadelphia, 1971.
2. WAGNER, J.G., Biopharmaceutics: Absorption aspects, *J. Pharm. Sc.*, 50, 359, 1961.
3. CHODOS, D.J.; DISANTO, A.R., Basics of Bioavailability, The Upjohn Company, Michigan, 1974.
4. ANDERSON, J.T.; BENDUSH, C.L. Y col., Remingtons Pharmaceutical Sciences, 15th edition, Mack Publishing Company, Philadelphia, 669-710, 1368-1374, 1975.
5. MARTIN, A.N., Principios de fisicoquímica para farmacia y biología, Ed. Alhambra S.A., Madrid, 534-545, 1967.
6. WAGNER, J.G., Biopharmaceutics and relevant pharmacokinetics, Drug Intelligence Publications, Hamilton, Illinois, 6-50, 1971.
7. WAGNER, J.G.; NELSON, E., Kinetic analysis of blood levels and urinary excretion in the absorptive phase after single doses of drug, *J. Pharm. Sci.*, 53 (11), 1392, 1964.
8. The United States Pharmacopeia, 19th rev. Mack Publishing Co., Easton Pa., 341, 651, 1975.
9. The American Hospital Formulary Service, published by The American Society of Hospital Pharmacists, Philadelphia, Vol. 1,8-36, 1972.
10. BATES, T.R.; YOUNG, J.M. y col., pH-dependent dissolution rate of Nitrofurantoin from commercial suspensions, Tablets and Capsules., *J. Pharm. Sc.*, 63 (4), 643, 1974.
11. CADWALLADER, D.E. y col., Nitrofurantoin, *J. Am. Pharm. Assoc.*, 15 (7), 109, 1975.
12. DRILL, V.A., Farmacología Médica, Primera edición en español, Ed. Fournier S.A., México, 17-46, 1421-3, 1973.

13. KALOWSKI, S., Crystalline and macrocrystalline Nitrofurantoin in the treatment of urinary-tract infection, *N. Engl. J. Med.*, 290, 385, 1974.
14. COX, C.E. y col., Clinical effectiveness of I.M. Sodium Nitrofurantoin against urinary tract infections, *J. Urol.*, 105, 113, 1971.
15. LITVK, A.S. y col., The use of intravenous Furadantin in the treatment of gram-negative bacteremia, *J. Urol.*, 96, 107, 1966.
16. HAILEY, F.J.; GLASCOCK, H.W., Gastrointestinal tolerance to a new macrocrystalline form of Nitrofurantoin: a collaborative study., *Current Therapeutic Research*, 9 (12), 600, 1967.
17. Mc. GILVERAY, I.J.; MATTOK, G.L. y col., Comparison of the bioavailabilities of commercial Nitrofurantoin tablets, *Rev. Can. Biol.*, 32, 99, 1973.
18. GRAEBNER, R.W. y col., Cerebellar toxic effects from Nitrofurantoin, *Arch. Neurol.*, 29, 195, 1973.
19. STEIN, J.J. y col., Nitrofurantoin pulmonary hypersensitivity reaction, *J. Urol.*, 110, 577, 1973.
20. PALVA, I.P. y col., Agranulocytosis caused by Nitrofurantoin, *Acta Med. Scand.*, 194, 575, 1973.
21. PAUL, H.E. y col., Laboratory studies with Nitrofurantoin. Relationship between crystal size, urinary excretion in the rat and man and emesis in dogs, *J. Pharm. Sci.*, 56, 882, 1967.
22. CONKLIN, J.D., Biopharmaceutics of Nitrofurantoin, *Pharmacology*, 8, 178, 1972.
23. **The National Formulary**, 13th. Edition, Published by the American Pharmaceutical Association, Washington D.E., 802, 1970.
24. CONKLIN, J.D., A new method for the determination of Nitrofurantoin in urine, *Clin. Chem.*, 11, 925, 1965.
25. CONKLIN, J.D. and HOLLIFIELD, R.D., Quantitative procedure for the determination of Nitrofurantoin in whole blood and plasma, *Clin. Chem.*, 12 (10), 690, 1966.
26. CONKLIN, J.D. and HOLLIFIELD, R.D., Specificity of nitromethanelyamine procedure for the determination of Nitrofurantoin in urine, *Clin. Chem.*, 12 (9), 632, 1966.
27. MATTOK, G.L.; Mc. GILVERAY, I.J. y col., Improved nitromethanelyamine method for the chemical determination of Nitrofurantoin in whole blood, *Clin. Chem.*, 16 (10), 820, 1970.
28. HARRISON, J.; LEWIS, D.A. y col., The spectrophotometric determination of Nitrofurantoin in blood and urine, *Analyst*, 98, 146, 1973.