

DEPARTAMENTOS DE FARMACIA GALENICA
FACULTADES DE FARMACIA DE GRANADA Y ALCALA DE HENARES

ESTUDIO «IN VITRO» DE LAS CARACTERISTICAS DE ABSORCION GASTRO-INTESTINAL DE LA NICOTINAMIDA

CORREA, M.^a T.; CUERDA, C., y SELLÉS, E.

RESUMEN

Mediante el Simulador de Absorción Sartorius SM 16750 y siguiendo el método de Stricker se ha realizado el estudio de las características de absorción gastro-intestinal de la nicotinamida. Se ha comprobado que presenta una manifiesta absorción a partir de pH 3 hasta alcanzar un máximo a pH 6.

SUMMARY

In the Sartorius Absorption Simulator model SM 16750 and using the Stricker's method, the nicotinamide gastrointestinal absorption characteristics were studied. Evident absorption at pH 3 value was observed reaching at pH 6 value the highest absorption level.

INTRODUCCION

Tanto la nicotinamida como el ácido nicotínico se administran por vía oral. Únicamente se acude a la administración parenteral cuando existen dificultades de deglución o de absorción gastro-intestinal; en estos casos se utiliza la nicotinamida o bien la sal sódica del ácido nicotínico en dosis de hasta 50 o más mg en forma de comprimidos. Se absorbe fácilmente por el tracto gastro-intestinal, se distribuye por los tejidos del organismo y se excreta, finalmente, por la orina como metabolitos metilados y oxidados (1).

La circunstancia de ser la vía oral la más utilizada para la administración de esta vitamina, nos llevó a estudiar, «in vitro», las características que presenta su absorción gastro-intestinal.

PARTE EXPERIMENTAL

Se utilizan diversas soluciones reguladoras de pH que comprenden las fases I y II. A la primera, portadora de la nicotinamida, corresponden las soluciones de pH 1,1, 3, 6 y 6,5; a la fase II, receptora, los pH 7,5, 7,8 y 9,3. La difusión se realiza, pues, desde la fase I a la fase II, a través de membranas de diferente constitución según se quiera reproducir la absorción gástrica o la intestinal en sus diferentes tramos.

La preparación de las soluciones, así como la de las membranas, se hace según las normas dadas por Stricker (2).

Tras el cálculo de las extinciones específicas que presenta la nicotinamida en las distintas soluciones (tanto de la fase I como de la fase II) a la longitud de onda en la que presenta la máxima absorción, se realizan unos «ensayos previos» para elegir la superficie de membrana más adecuada a esta sustancia y en función de ella la solución que sustituirá, «in vitro», al plasma (fase II). Estos ensayos se realizan también para precisar los tiempos de toma de muestras y, en consecuencia, el tiempo máximo de duración de la experiencia, que no debe exceder al necesario para que sólo difunda a través de la barrera lipóide una cantidad de sustancia medicamentosa no superior al 20 por 100 de la inicial (3, 4).

RESULTADOS

Para estudiar las características de absorción de la nicotinamida se han aplicado los métodos de difusión y de absorción en los diversos tramos del aparato digestivo (5, 6).

Las condiciones de trabajo así como los resultados obtenidos se ordenan en cuadros siguiendo el mismo criterio que en trabajos similares (7-9).

En un primer cuadro se agrupan aquellos datos que se mantienen constantes en cada una de las cinco experiencias que com-

ponen cada pH (cuadro I). Estos son: pH de las fases I y II (columnas segunda y quinta); diluciones realizadas en las muestras para hacer posible la lectura de las absorbancias (columnas tercera y sexta), en las columnas cuarta y séptima se recogen las extinciones específicas que presadora y receptora de dicha sustancia. Finalmente, en las cuatro últimas columnas se recogen las cantidades de principio activo disuelto en la fase I, superficie útil para la difusión (cm^2), volumen de fase I y fase II puestas inicialmente (ml) y milímetros de muestra tomados en cada tiempo.

Los valores de cada experiencia se ordenan en el cuadro de resultados (cuadro II) de la siguiente forma: en la primera columna se indica las experiencias realizadas a los distintos pH; en la segunda el número de muestra tomada; la columna tercera indica lo minutos a los que se ha tomado las muestras. En el apartado correspondiente a la fase I (columnas cuarta, quinta y sexta) las absorbancias medias de cinco experiencias realizadas en iguales condiciones, las concentraciones de sustancia activa obtenidas experimentalmente (C' mg/ml) a partir de las absorbancias medias y la concentración corregida (C mg/ml) obtenida aplicando la fórmula que para tal fin especifica el autor del método (10). En el apartado que corresponde a la fase II se sigue el mismo criterio de ordenación de resultados que en la fase anterior, esta vez indicando en las columnas séptima, octava y novena lo concerniente a la fase portadora del medicamento.

De los resultados recogidos en el cuadro II son necesarias:

- a) La concentración leída (C') para el cálculo de la concentración inicial teórica (C'_{10}).
- b) Las concentraciones corregidas (C) de la fase II para calcular la constante de difusión (k_d) y con ella la constante de absorción (k_a).
- c) De la suma de las concentraciones leídas ($C'_I + C'_{II}$) se deduce una recta de regresión cuya ordenada en el origen es un parámetro (C'_{10}) que interviene en el cálculo de la constante de difusión.

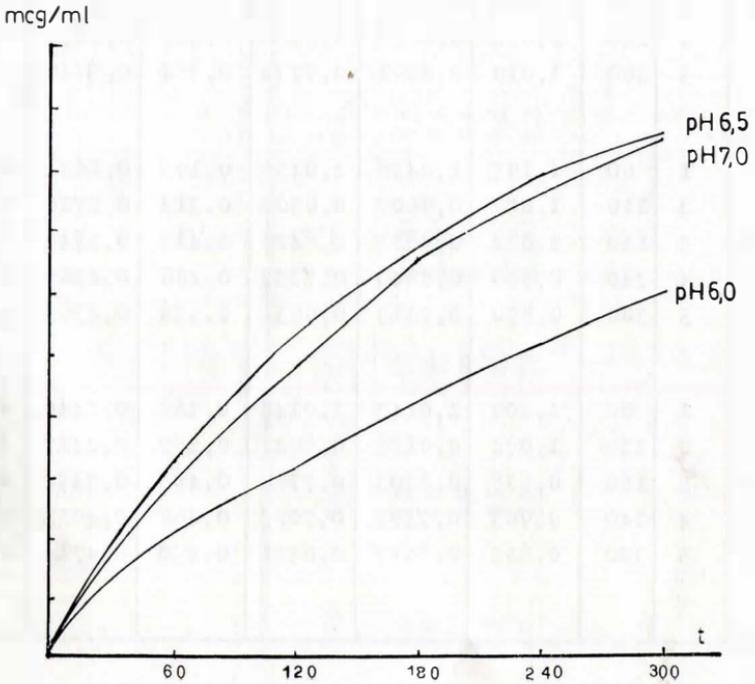
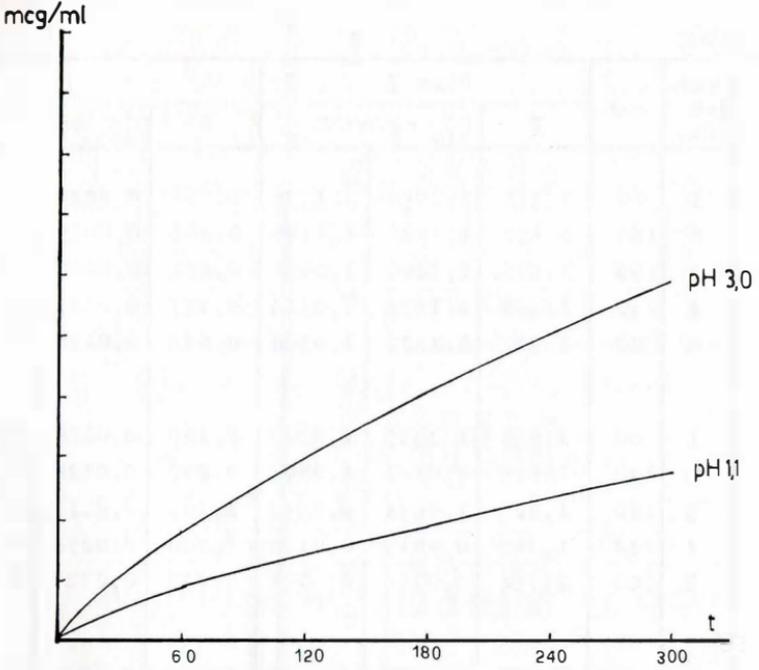
La gráfica de la figura 1 se construye a partir de los resultados obtenidos. Las abcisas representan los tiempos, en minutos, a los cuales han sido tomadas las muestras, y en ordenadas, los valores

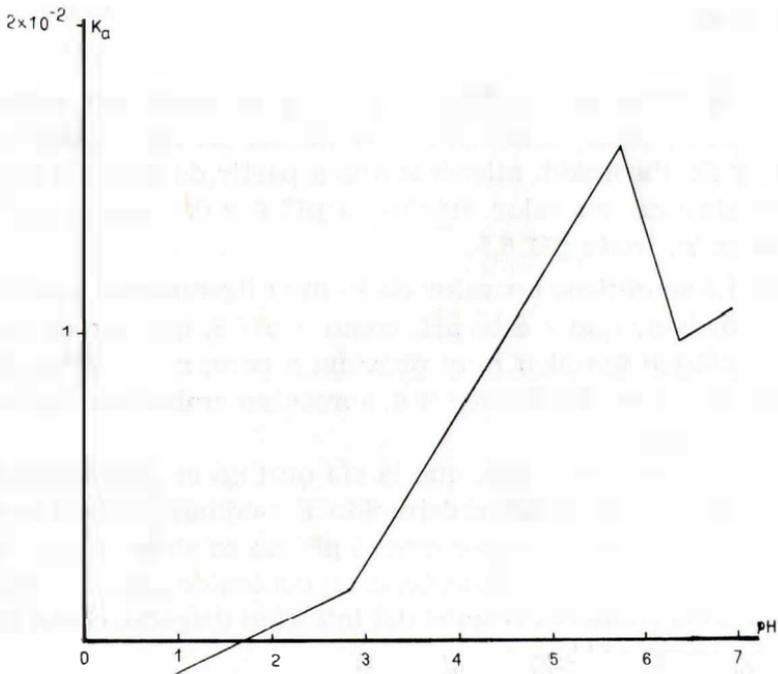
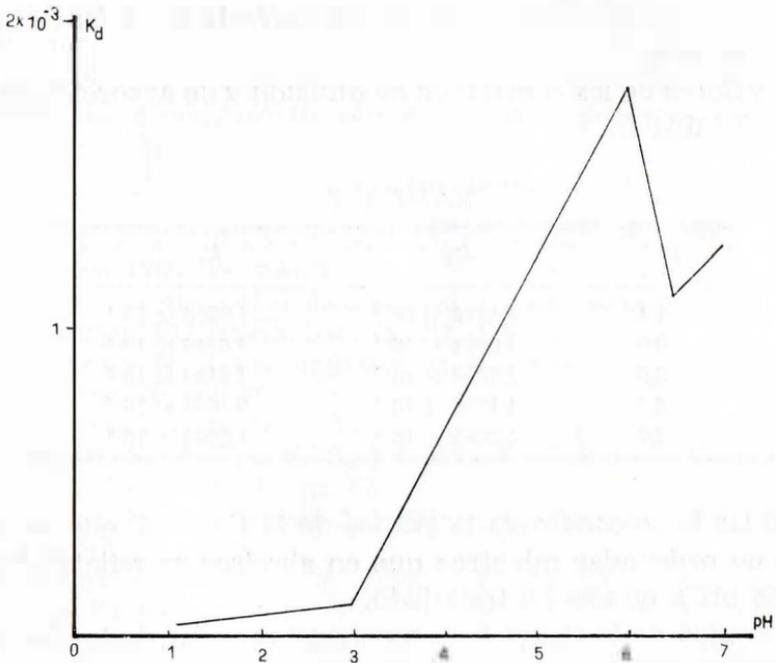
CUADRO I
CONDICIONES GENERALES

<i>Exp.</i>	pH_1	<i>Dil.</i>	$E^1 \%$ 1 cm	pH_{11}	<i>Dil.</i>	$E^1 \%$ 1 cm	C'_{10} mg/ml	<i>S</i>	<i>Vo</i>	<i>Vm</i>
a	1,1	1/30	397,44	7,5	—	628,57	1,2294	80	100	5
b	3,0	1/20	359,65	7,5	— (1/10)	628,57	1,2256	80	100	5
c	6,0	1/20	237,22	7,8	1/20	229,50	1,2338	80	100	5
d	6,5	1/20	228,57	9,3	1/20	233,33	1,2416	80	100	5
e	7,0	1/20	238,46	9,3	1/20	233,33	1,2446	80	100	5

RESULTADOS

Exp.	Muestra núm.	min.	Fase I					
			\bar{A}	C_{Ix} mg/ml	C_{Ix}	\bar{A}	C_{IIx} mg/ml	C_{IIx}
a	1	60	1,531	1,1556	1,1556	0,308	0,0049	0,0049
	2	120	1,527	1,1526	1,1238	0,461	0,0073	0,0071
	3	180	1,523	1,1496	1,0921	0,622	0,0099	0,0094
	4	240	1,507	1,1375	1,0522	0,797	0,0127	0,0117
	5	300	1,502	1,1338	1,0204	0,993	0,0158	0,0142
b	1	60	1,839	1,0227	1,0227	0,497	0,0079	0,0079
	2	120	1,825	1,0149	1,9895	0,929	0,0148	0,0144
	3	180	1,808	1,0054	0,9552	1,363	0,0217	0,0206
	4	240	1,783	0,9915	0,9172	1,720	0,0274	0,0253
	5	300	1,754	0,9754	0,8778	2,053	0,0327	0,0294
c	1	60	1,257	1,0598	1,0598	0,122	0,1063	0,1063
	2	120	1,182	0,9965	0,9716	0,185	0,1612	0,1572
	3	180	1,121	0,9451	0,8979	0,261	0,2274	0,2161
	4	240	1,072	0,9038	0,8360	0,327	0,2850	0,2636
	5	300	1,019	0,8591	0,7732	0,384	0,3346	0,3012
d	1	60	1,195	1,0456	1,0456	0,193	0,1654	0,1654
	2	120	1,098	0,9607	0,9367	0,318	0,2726	0,2658
	3	180	1,014	0,8873	0,8429	0,413	0,3540	0,3363
	4	240	0,896	0,7840	0,7252	0,498	0,4269	0,3948
	5	300	0,870	0,7613	0,6851	0,558	0,4783	0,4305
e	1	60	1,209	1,0143	1,0143	0,168	0,1440	0,1440
	2	120	1,094	0,9178	0,8949	0,282	0,2417	0,2357
	3	180	0,978	0,8205	0,7794	0,403	0,3454	0,3281
	4	240	0,905	0,7592	0,7023	0,468	0,4011	0,3710
	5	300	0,865	0,7257	0,6531	0,550	0,4714	0,4243





de las concentraciones corregidas (en mg/ml) de la fase II para dichos tiempos.

Los valores de las constantes de difusión y de absorción se reúnen en la tabla I.

TABLA I

<i>pH</i>	<i>k_d</i>	<i>k_a</i>
1,1	$4,1474 \times 10^{-5}$	$-1,2266 \times 10^{-4}$
3,0	$1,0801 \times 10^{-4}$	$1,6346 \times 10^{-4}$
6,0	$1,7980 \times 10^{-3}$	$1,6180 \times 10^{-2}$
6,5	$1,1286 \times 10^{-3}$	$9,4864 \times 10^{-3}$
7,0	$1,2665 \times 10^{-3}$	$1,0865 \times 10^{-2}$

Con las *k_a* se construye la gráfica de la figura 2, que se representan en ordenadas mientras que en abscisas se reflejan los valores de pH a que se ha trabajado.

La gráfica de la figura 3 se construye a partir de las *k_a*, representadas en ordenadas, frente a los pH en abscisas.

DISCUSION

En las gráficas de las figuras 2 y 3 se observa que entre los pH 1,1 y 3 hay poca variación en los valores de las constantes de difusión y de absorción, mientras que a partir de este pH aumentan para alcanzar un valor máximo a pH 6 y descender, también paralelamente, hasta pH 6,5.

A pH 1,1 se obtiene un valor de *k_a* muy ligeramente negativo y se puede deducir que a este pH, como a pH 3, que ofrece una *k_a* positiva, aunque también muy próxima a cero, no se debe absorber. A partir de pH 3 y hasta pH 6, aumentan ambas constantes de forma manifiesta.

Se podría decir, por ello, que la vía oral no es precisamente la más adecuada para la administración a estómago vacío, pero sí que resulta aceptable siempre que el pH no se aleje mucho del 6, lo que corresponde normalmente, a un contenido gástrico con alimentos o a los primeros tramos del intestino delgado, como muestra la bibliografía (11).

Desde el punto de vista del tiempo de permanencia en cada una de las porciones del tracto gastrointestinal (12) se podría justificar que sea la vía preferente y que la intramuscular e incluso la endovenosa se reservan únicamente a casos de excepción.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—POZO, A. del: «Farmacia Galénica Especial», t. II, Ed. Romargraf. Barcelona, 1978, pág. 204-209.
- 2.—Sartorius Absorption Simulator instruction manual SM 16750.
- 3.—STRICKER, H.: Pharm. Ind., 33, 157 (1971).
- 4.—STRICKER, H.: Drugs Made Ger., 16, 80 (1973).
- 5.—Loc. cit. (3), pág. 86.
- 6.—Loc. cit. (2), pág. 11.
- 7.—SELLES, E.; CORREA, M.^a T., y CUERDA, C.: Pharmacia Mediterranea, Vol. XIII, Valencia, 1980, pág. 702.
- 8.—CORREA, M.^a T.; CUERDA, C., y SELLES, E.: Ciencia & Industria Farmacéutica. En prensa.
- 9.—CORREA, M.^a T.; SELLES, E., y CUERDA, C.: Ciencia & Industria Farmacéutica. En prensa.
- 10.—Loc. cit. (2), pág. 12.
- 11.—LITTER, M.: «Farmacología», 5.^a Ed. El Ateneo, Buenos Aires, 1975, pág. 1109.
- 12.—AIACHE, J. M. y col.: «Galénica/2 Biopharmacie», Ed. Technique et Documentation, Paris 1978, pág. 248-269.