

DEPARTAMENTOS DE FARMACIA Y TECNOLOGIA
FARMACEUTICA Y DE QUIMICA INORGANICA.

“INFLUENCIA DEL CARBON ACTIVO EN LA BIODISPONIBILIDAD
DE FARMACOS”. I

M.^a T. Correa*, F. Ruiz *, D. Reinoso** y A. Navarrete**

RESUMEN

Utilizando el Simulador de Absorción Sartorius SM 16750 y siguiendo el método de Stricker, se realiza el estudio de la influencia que sobre la absorción del clorhidrato de fenformina ejerce el carbón activo. Para ello se han usado dos carbones con distinto tiempo de activación. Se comprueba, por los datos obtenidos, que la biodisponibilidad del fármaco es diferente con ambos carbones.

ABSTRACT

Using the SM 16750 Sartorius Absorption Simulator and following the Stricker's means, we carry out the study of the influence that the active coal exerts upon the absorption of phenformin hydrochloride. For that, two different activation time coals have been used. We prove, from the obtained data, that the bioavailability of the drug is different to both coals.

* Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Granada.

** Departamento de Química Inorgánica. Facultad de Farmacia. Granada.

INTRODUCCION

En las tres fases que constituyen el proceso de acción de los medicamentos influyen una serie de factores capaces de modificar la respuesta terapéutica final. Un conocimiento adecuado de ellos puede permitir actuar sobre las distintas etapas y de esta forma condicionarlas. De todos, los que inciden en la disolución-absorción de los principios activos son de extraordinaria importancia porque pueden modular la biodisponibilidad del fármaco ya en las primeras etapas (1-3).

Dentro de los factores fisicoquímicos tiene un papel relevante, en el campo galénico, el estudio de las sustancias adsorbentes, algunas usadas como coadyuvantes tecnológicos de muchas formulaciones farmacéuticas, otras como formas farmacéuticas propiamente, por tanto su utilización puede influir en la absorción del fármaco. Su efecto ha sido estudiado por distintos investigadores (4,5) los que demuestran que administrados simultáneamente con determinados principios activos, debido a un proceso de adsorción sobre la superficie de las sustancias adsorbentes, producen una inhibición de la absorción. Concretamente Sorby y Cols. (6,7) realizaron trabajos, en este sentido, con fármacos del tipo de la promacina y otros derivados fenotiacínicos y distintos adsorbentes, entre ellos carbón activo. Los resultados que obtuvieron evidenciaron que la absorción de promacina se veía francamente disminuida cuando se trabaja en presencia de adsorbentes frente a hacerlo en ausencia de éstos y a su vez que la mayor capacidad de absorción, de los ensayados, la presenta el carbón activo, seguido del talco y del caolín.

Lo anteriormente expuesto, junto con la utilización del carbón activo en granulados o comprimidos para administrar por vía oral, ha determinado, en gran medida, elegirlo para ver su influencia en la absorción de clorhidrato de fenformina hasta ahora estudiado en ausencia de sustancias adsorbentes (8) pero no sometido a la acción de las citadas sustancias.

MATERIAL Y METODOS

Para realizar el presente trabajo se han empleado dos adsorbentes diferentes, un carbón activo preparado por nosotros con tiempo de activación de cuatro horas (PA-4) y otro que fue preparado y caracterizado en un trabajo anterior (9) con tiempo de activación de ocho horas (P-8). Asimismo se ha utilizado clorhidrato de fenformina y mediante el dispositivo de absorción Sartorius SM 16750, perfectamente descrito en una tesis doctoral del Departamento de Farmacia Galénica y utilizado en diferentes trabajos del citado Departamento (10-14) se realiza un estudio de absorción "in vitro" mediante el que se aprecian las modificaciones que sobre la absorción del citado fármaco determina la presencia de los carbones.

Para la realización de los ensayos se preparan previamente las membranas de difusión, jugo intestinal (Fase I) y plasma (Fase II) siguiendo las normas establecidas por Stricker (15-19).

Para elegir la superficie de membrana más adecuada, así como para determinar el tiempo de duración de la experiencia se realizan experiencias previas de tanteo.

Se han efectuado dos tipos distintos de ensayos: unos, con solo principio activo y otros, con el fármaco y cada uno de los carbones. Los primeros nos sirven de referencia para poder determinar la capacidad de adsorción del carbón.

RESULTADOS Y DISCUSION

Los cálculos de las constantes de difusión (K_d) y de absorción (K_a), que nos permiten conocer las características de absorción del clorhidrato de fenformina, se hacen aplicando las fórmulas reseñadas por Stricker (18).

Los ensayos se han realizado manteniendo las condiciones que se exponen en la Tabla I.

Los valores de las experiencias se ordenan en las Tablas II, III y IV. En la primera de ellas se recogen los datos obtenidos cuando en la fase portadora se puso sólo el fármaco. En ella, la primera columna indica las experiencias realizadas, la segunda el tiempo (en minutos) a que se tomaron las muestras; en la tercera las diluciones realizadas para la fase I. En las columnas cuarta y sexta las absorbancias leídas y en las quinta y séptima las absorbancias medias de las tres experiencias.

En la Tabla III se ordenan los resultados de igual forma que en la anterior, si bien en ésta se recogen aquellos datos obtenidos al poner junto con el fármaco el carbón PA-4, o sea el carbón de cuatro horas de activación.

Del mismo modo se hace la ordenación en la Tabla IV; los datos, en ésta, corresponden al fármaco con carbón de ocho horas de activación (P-8).

En las Tablas V a VII se recogen las concentraciones de fenformina (tanto en la fase I como en la II) sin la adición de carbón (Tabla V), con carbón de cuatro horas de activación y de ocho horas de activación (Tablas VI y VII, respectivamente). C_1 y C_{II} son las concentraciones de sustancia activa en la fase I y II obtenidas experimentalmente a partir de las absorbancias medias y C_1 y C_{II} las concentraciones corregidas obtenidas aplicando la fórmula que para tal fin especifica el autor del método (18).

En la Tabla VIII se recogen las sumas de las concentraciones leídas (C_1' y C_{II}). En la primera columna se ponen los tiempos; en la segunda la suma de las citadas concentraciones cuando no se puso carbón activo, en la tercera la suma de ellas cuando se trabajó con PA-4 y en la siguiente cuando al fármaco se le incorporó carbón de ocho horas de activación. Con estos datos se deduce una recta de regresión cuya ordenada en el origen es un parámetro (C_{10}) con-

centración teórica inicial, que interviene en la constante de difusión y que se recoge también en esta tabla.

En la Tabla IX recogemos los valores de las constantes de difusión y de absorción correspondientes a las distintas condiciones de trabajo.

Con los resultados obtenidos se construye la gráfica de la Figura 1. Las abscisas representan los tiempos, en minutos, a los que se han tomado las muestras, y en ordenadas, los valores de las concentraciones corregidas, en mg/ml de la fases II para dichos tiempos.

Los datos numéricos y gráficas ponen de manifiesto una serie de hechos que pasamos a discutir.

En primer lugar se observa que la biodisponibilidad del clorhidrato de fenformina es buena cuando se administra por vía oral, lo que coincide con lo encontrado en la bibliografía (8).

La adición de los carbones activos produce una franca disminución de la absorción en los dos casos, si bien con marcadas diferencias:

Cuando se adiciona P-8 la disminución en las constantes de difusión y de absorción es mayor que al adicionar el PA-4. Tal comportamiento lo estimamos lógico ya que el P-8 (carbón de ocho horas de activación) presenta mayor superficie específica, mayor número de centros ácidos (9) y consecuentemente posee un mayor poder de retención de solutos en solución.

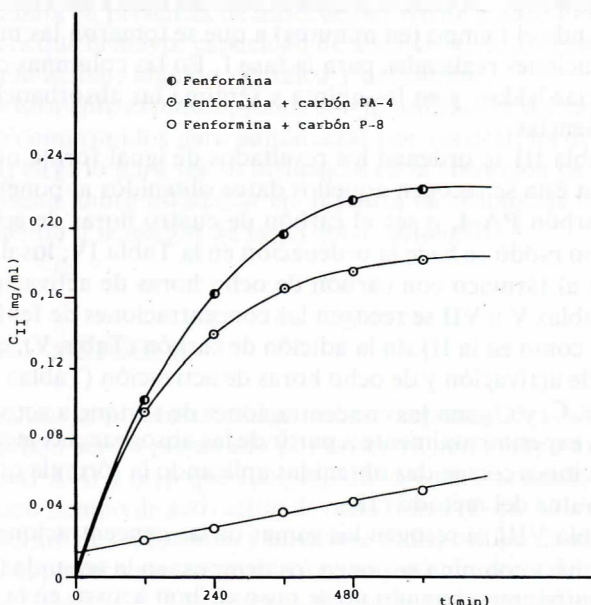


FIGURA 1

TABLA I
Condiciones Generales

		Fases		I - pH = 6,5	
				II - pH = 7,8	
V	V _o - 100 ml				C _l - 50 mg./100 ml.
	V _m - 5 ml				
Carbones	PA-4 - 500 mg/100 ml				
	P-8 - 500 mg/100 ml				
		S - 40 cm ²			

TABLA II
Datos de absorción para el clorhidrato
de fenformina

Exp.	Tiempo (min.)	Factor dilución	FASE I		FASE II	
			A	\bar{A}	A	\bar{A}
1			0,455		0,114	
2	120	1/50	0,422	0,437	0,102	0,109
3			0,435		0,110	
1			0,393		0,180	
2	240	1/50	0,371	0,384	0,177	0,178
3			0,385		0,178	
1			0,353		0,220	
2	360	1/50	0,334	0,345	0,220	0,220
3			0,346		0,220	
1			0,332		0,250	
2	480	1/50	0,311	0,323	0,248	0,248
3			0,325		0,247	
1			0,304		0,267	
2	600	1/50	0,284	0,295	0,258	0,263
3			0,296		0,263	

TABLA III
Datos de absorción para el clorhidrato de
fenformina más el carbón PA-4

Exp.	Tiempo (min.)	Factor dilución	FASE I		FASE II	
			A	\bar{A}	A	\bar{A}
1			0,361		0,104	
2	120	1/50	0,350	0,356	0,100	0,102
3			0,356		0,101	
1			0,311		0,150	
2	240	1/50	0,303	0,308	0,154	0,152
3			0,309		0,151	
1			0,270		0,186	
2	360	1/50	0,270	0,275	0,183	0,185
3			0,276		0,184	
1			0,259		0,201	
2	480	1/50	0,252	0,256	0,201	0,201
3			0,256		0,201	
1			0,237		0,216	
2	600	1/50	0,229	0,232	0,214	0,215
3			0,231		0,215	

TABLA IV
Datos de absorción para el clorhidrato
de fenformina más el carbón P-8

Exp.	Tiempo (min.)	Factor dilución	FASE I		FASE II	
			A	\bar{A}	A	\bar{A}
1			0,287		0,024	
2	120	1/50	0,298	0,286	0,023	0,023
3			0,275		0,023	
1			0,277		0,032	
2	240	1/50	0,288	0,276	0,033	0,032
3			0,265		0,030	
1			0,270		0,042	
2	360	1/50	0,276	0,268	0,040	0,042
3			0,258		0,043	
1			0,260		0,050	
2	480	1/50	0,270	0,262	0,052	0,050
3			0,262		0,049	
1			0,265		0,059	
2	600	1/50	0,254	0,256	0,058	0,059
3			0,250		0,059	

TABLA V
Concentraciones del clorhidrato de fenformina

TIEMPO (min)	FASE I		FASE II	
	C_1' (mg/ml)	C_1 (mg/ml)	C_{II}' (mg/ml)	C_{II} (mg/ml)
120	0,3699	0,3699	0,1020	0,1020
240	0,3251	0,3169	0,1666	0,1624
360	0,2921	0,2774	0,2059	0,1956
480	0,2734	0,2529	0,2321	0,2147
600	0,2497	0,2247	0,2461	0,2215

TABLA VI
Concentraciones del clorhidrato de fenformina
más el carbón PA-4

TIEMPO (min)	FASE I		FASE II	
	C_1' (mg/ml)	C_1 (mg/ml)	C_{II}' (mg/ml)	C_{II} (mg/ml)
120	0,3014	0,3014	0,0954	0,0954
240	0,2607	0,2542	0,1422	0,1387
360	0,2329	0,2211	0,1731	0,1645
480	0,2167	0,2004	0,1881	0,1740
600	0,1964	0,1767	0,2012	0,1811

TABLE VII
Concentraciones del clorhidrato de fenformina
más el carbón P-8

TIEMPO (min)	FASE I		FASE II	
	C_1' (mg/ml)	C_1 (mg/ml)	C_{II}' (mg/ml)	C_{II} (mg/ml)
120	0,2421	0,2421	0,0215	0,0215
240	0,2336	0,2278	0,0299	0,0292
360	0,2269	0,2155	0,0393	0,0373
480	0,2217	0,2051	0,0468	0,0433
600	0,2167	0,1950	0,0552	0,0497

TABLE VIII

TIEMPO (min)	$C_1' + C_{II}'$ (mg/ml)	$C_1 + C_{II}$ (mg/ml)	$C_1' + C_{II}'$ (mg/ml)	(mg/ml)
120	0,4719	0,3964	0,2636	
240	0,4916	0,4029	0,2625	
360	0,4979	0,4060	0,2662	
480	0,4958	0,4048	0,2685	
600	—	0,3976	0,2719	

$C_{10} = 0,4741$ $C_{10} = 0,4003$ $C_{10} = 0,2598$

TABLE IX
Constantes de difusión y absorción

FARMACO	K_d (cm. min ⁻¹)	K_a (min ⁻¹)
Clorhidrato de fenformina	$1,312 \cdot 10^{-3}$	$11,315 \cdot 10^{-3}$
Clorhidrato de fenformina + Carbón PA-4	$1,114 \cdot 10^{-3}$	$9,340 \cdot 10^{-3}$
Clorhidrato de fenformina + Carbón P-8	$0,565 \cdot 10^{-3}$	$3,850 \cdot 10^{-3}$

BIBLIOGRAFIA

- (1) WAGNER, J.: "Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics". 1.^a Ed. Drugs Intelligence Publications, Inc., Hamilton, Illinois, 1975, 11.
- (2) HELMAN, J.: "Farmacotecnia Teórica y Práctica". Ed. Compañía Editorial Continental, S.A., México. Tomo VIII, 1981, 2512.
- (3) WAGNER, J.: "Principles and Techniques of Human Research and Therapeutics". 3. Ed. Future Publishing Co., Nount Kisco, N.Y., 1974, 1.
- (4) EWCIM, N. y BARR, M.: J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed., 44, 570 (1955).
- (5) SORBY, D.L. y PLEIN, E.H.: J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed., 50, 355 (1961).
- (6) SORBY, D.L.: J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed., 54, 504 (1965).
- (7) SORBY, D.L. y LIU, G.: J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed., 55, 504 (1966).
- (8) SELLES, E., CORREA, M.^a T y CUERDA, C.: Pharmacia Mediterránea, Valencia, Vol. XIII, 1980, 702-707.
- (9) COZAR, A.M.: Tesina. Facultad de Farmacia, Universidad de Granada (1986).
- (10) CORREA, M.^a T.: Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada (1979).
- (11) CORREA, M.^a T., SELLES, E. y CUERDA, C.: C.I.F., 1 (2.º ep.), 305 (1982).
- (12) LARRUGA, J., RODRIGUEZ, I.C. y CEREZO, A.: C.I.F., 2, 83 (1983).
- (13) SELLES, E. y CORREA, M.^a T.: Farm. Clin., 1, 293 (1984).
- (14) GALLEGO, M.^a A.: Tesina. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada (1984).
- (15) STRICKER, H.: Pharm. Ind., 33, 157, (1971).
- (16) STRICKER, H.: Drugs Made Ger., 14, 93 (1971).
- (17) STRICKER, H.: Arzneum. Forsch., 20, 3, 391 (1971).
- (18) Sartorius Absorption Simulator Instruction Manual SM 16750.
- (19) STRICKER, H.: Drugs Made Ger., 16, 80 (1973).