

DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGIA  
FARMACEUTICA Y DE QUIMICA INORGANICA.

“INFLUENCIA DEL CARBON ACTIVO EN LA  
BIODISPONIBILIDAD II”

M.<sup>a</sup> T. Correa\*, F. Ruiz\*, D. Reinoso\*\* y A. Navarrete\*\*

RESUMEN

Procediendo de igual manera que en la parte I, se realiza en este trabajo el estudio de la influencia que sobre la absorción del clorhidrato de piridoxina ejercen los carbones activos mencionados en la parte anterior. Al igual que allí, se observa distinto comportamiento con ambos carbones.

Relacionando los resultados obtenidos con los citados fármacos, se comprueba que la disminución en la biodisponibilidad es más acentuada en el caso del clorhidrato de fenformina que para el de piridoxina.

ABSTRACT

Proceeding in the same form as in part I, in the present work we set up the study of the influence that the active coals mentioned in the former part exert upon the absorption of pyridoxine hydrochloride. The same as before, we observe different behaviour to both coals.

Relating the results obtained with the given drugs, we find that the decrease of the bio-availability is more evident in the case of phenphormine chlorhydrate than that of pyridoxine.

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

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

## INTRODUCCION

En estudios realizados sobre la absorción gastrointestinal de la vitamina B<sub>6</sub>, utilizada bajo la forma de clorhidrato, se ha demostrado que la vía oral es la preferente para su administración, así como que la absorción, teniendo en cuenta el tiempo medio de permanencia en cada tramo gastrointestinal, se realiza mayoritariamente en los tramos medio y distal del intestino delgado (1, 2).

Por lo que antecede junto con todo lo expuesto en la parte I del presente trabajo y dado que la estructura química de este fármaco es muy diferente a la del clorhidrato de fenformina, se ha decidido ver la influencia que sobre la biodisponibilidad del clorhidrato de piridoxina ejerce el carbón activo y comparar el comportamiento de ambos fármacos frente a los ya citados adsorbentes: PA-4, carbón con cuatro horas de activación y P-8, carbón de ocho horas de activación.

Al proponernos hacer este estudio comparativo es totalmente lógico que, en las experiencias realizadas, se mantengan las mismas condiciones y se proceda de la forma ya expuesta en la parte I del presente trabajo. Es por ello por lo que remitiremos en repetidas ocasiones al trabajo precedente.

## MATERIAL Y METODOS

Para la realización de la parte experimental se ha utilizado: Clorhidrato de piridoxina como fármaco sobre el cual se estudia su difusión pasiva a través de membranas artificiales, preparadas siguiendo las normas especificadas por Stricker (3, 7). Jugo instestinal artificial (fase I) y plasma artificial (fase II), preparados según lo especificado por el citado autor. Dos carbones activos con distintos tiempos de activación obtenidos a partir de madera de olivo (8, 9).

## RESULTADOS

Para el cálculo de las constantes de difusión ( $K_d$ ) y de absorción ( $K_a$ ), así como para calcular cada uno de los parámetros necesarios para obtener dichas constantes se sigue, en todo momento, lo indicado sobre este particular por Stricker (6, 10).

En los ensayos realizados hay una serie de condiciones que se mantienen constantes para las distintas experiencias y todas ellas están recogidas en la Tabla I.

En las Tablas II, III y IV se reúnen, ordenadamente, los datos de las experiencias. En las tres, la primera columna, indica las experiencias realizadas, la segunda los tiempos a los que se han tomado las muestras y la tercera la dilución que hubo que realizar para leer las absorbancias, absorbancias que es-

tán expresadas en las columnas cuarta y sexta. Las columnas quinta y séptima indican las absorbancias medias obtenidas en las tres experiencias realizadas, necesarias para calcular las concentraciones de fármaco remanentes (en la fase I), y difundidas (fase II). Las diferencias entre ambas tablas está en que en la II los datos corresponden a las experiencias realizadas con sólo fármaco, la Tabla III con él y carbón de cuatro horas de activación y en la siguiente adicionando aquél de carbón P-8.

TABLA I

CONDICIONES GENERALES	
Area efectiva (S)	- 40 cm <sup>2</sup>
Fase I	- pH = 6,5
Fase II	- pH = 7,8
V <sub>0</sub>	- 100 ml ; v <sub>m</sub> - 5 ml

En las Tablas siguientes (V a VII) se recogen las concentraciones de clorhidrato de piridoxina. Se agrupan según que la fase I contenga sólo fármaco (V), éste y carbón PA-4 (VI) o la vitamina más carbón de ocho horas de activación (VII). Las concentraciones obtenidas a partir de la media de las absorbancias ( $C'_I$  y  $C'_{II}$ ) corresponden a las columnas dos y cuatro, mientras que las que se obtienen al corregir frente al tiempo ( $C_I$  y  $C_{II}$ ), según las fórmulas indicadas por Stricker, corresponden a las columnas tres y cinco, todas ellas relacionadas con los tiempos de toma de muestras que se recogen en la columna primera.

En la Tabla VIII se ordenan la suma de las concentraciones leídas ( $C'_I + C'_{II}$ ) en los distintos tiempos y en cada una de las columnas las correspondientes a las obtenidas en ausencia de adsorbato (2.<sup>a</sup> columna), con PA-4 (3.<sup>a</sup> columna) y con P-8 (4.<sup>a</sup> columna). Con estos datos, se obtiene la  $C_{10}$  (concentración teórica inicial, ordenada en el origen en la recta de regresión obtenida con la suma de las concentraciones), necesaria para calcular las constantes de difusión y absorción, y que también se incluye en esta Tabla.

Las constantes de difusión y absorción experimentales, obtenidas en las distintas condiciones de trabajo, se reúnen en la Tabla IX siguiendo el mismo criterio de ordenación.

TABLA II  
 Datos de absorción para el clorhidrato de piridoxina

Exp	Tiemp (min)	Factor dilucion	FASE I		FASE II	
			A	$\bar{A}$	A	$\bar{A}$
1	120	$\frac{2}{25}$	1,360		0,135	
2			1,350	1,342	0,146	0,129
3			1,316		0,104	
1	240	$\frac{2}{25}$	1,242		0,244	
2			1,260	1,247	0,202	0,214
3			1,240		0,197	
1	360	$\frac{2}{25}$	1,160		0,337	
2			1,198	1,180	0,282	0,288
3			1,182		0,246	
1	480	$\frac{2}{25}$	1,065		0,452	
2			1,054	1,050	0,400	0,415
3			1,030		0,393	
1	600	$\frac{2}{25}$	0,970		0,510	
2			0,952	0,952	0,490	0,494
3			0,935		0,481	

TABLE III  
 Datos de absorción para el clorhidrato de piridoxina  
 más el carbón PA-4

Exp	Tiemp (min)	Factor dilución	FASE I		FASE II	
			A	$\bar{A}$	A	$\bar{A}$
1			1,006		0,073	
2	120	2/25	0,910	0,940	0,082	0,080
3			0,904		0,085	
1			0,920		0,103	
2	240	2/25	0,896	0,885	0,152	0,144
3			0,839		0,177	
1			0,867		0,160	
2	360	2/25	0,846	0,836	0,185	0,193
3			0,795		0,234	
1			0,836		0,198	
2	480	2/25	0,785	0,792	0,256	0,251
3			0,755		0,299	
1			0,688		0,262	
2	600	2/25	0,762	0,754	0,310	0,305
3			0,812		0,343	

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

Exp	Tiemp (min)	Factor dilucion	FASE I		FASE II	
			A	$\bar{A}$	A	$\bar{A}$
1	120	$2/25$	0,668	0,660	0,032	0,032
2			0,587		0,030	
3			0,725		0,035	
1	240	$2/25$	0,672	0,658	0,052	0,055
2			0,581		0,052	
3			0,720		0,060	
1	360	$2/25$	0,669	0,649	0,083	0,085
2			0,587		0,082	
3			0,690		0,091	
1	480	$2/25$	0,668	0,647	0,108	0,115
2			0,571		0,109	
3			0,702		0,127	
1	600	$2/25$	0,705	0,639	0,129	0,141
2			0,521		0,133	
3			0,692		0,160	

**TABLA V**  
Concentraciones del clorhidrato de piridoxina

TIEMPO (min)	FASE I		FASE II	
	C <sub>I</sub> <sup>'</sup> (mg/ml)	C <sub>I</sub> (mg/ml)	C <sub>II</sub> <sup>'</sup> (mg/ml)	C <sub>II</sub> (mg/ml)
120	0,5050	0,5050	0,0494	0,0494
240	0,4697	0,4579	0,0825	0,0805
360	0,4445	0,4223	0,1110	0,1055
480	0,3955	0,3658	0,1601	0,1480
600	0,3586	0,3227	0,1905	0,1715

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

TIEMPO (min)	FASE I		FASE II	
	C <sub>I</sub> <sup>'</sup> (mg/ml)	C <sub>I</sub> (mg/ml)	C <sub>II</sub> <sup>'</sup> (mg/ml)	C <sub>II</sub> (mg/ml)
120	0,3541	0,3541	0,0308	0,0308
240	0,3334	0,3250	0,0555	0,0541
360	0,3149	0,2990	0,0744	0,0707
480	0,2983	0,2760	0,0968	0,0895
600	0,2840	0,2560	0,1176	0,1058

**TABLA VII**  
**Concentraciones del clorhidrato de piridoxina**  
**más el carbón P-8**

TIEMPO	FASE I		FASE II	
	$C'_I$ (mg/ml)	$C_I$ (mg/ml)	$C'_{II}$ (mg/ml)	$C_{II}$ (mg/ml)
120	0,2486	0,2486	0,0123	0,0123
240	0,2479	0,2441	0,0212	0,0209
360	0,2445	0,2371	0,0328	0,0318
480	0,2437	0,2327	0,0444	0,0424
600	0,2407	0,2263	0,0544	0,0511

**TABLA VIII**

TIEMPO (min)	$C'_I + C'_{II}$ (mg/ml)	$C_I + C_{II}$ (mg/ml)	$C'_I + C'_{II}$ (mg/ml)
120	0,5544	0,3849	0,2609
240	0,5522	0,3889	0,2691
360	0,5555	0,3893	0,2773
480	0,5556	0,3951	0,2881
600	0,5491	0,4016	0,2985
	$C_{I_0} = 0,5555$	$C_{I_0} = 0,3801$	$C_{I_0} = 0,2505$

TABLE IX  
Constantes de difusión y absorción

PARMACO	$K_d$ ( $\text{cm} \cdot \text{min}^{-1}$ )	$K_a$ ( $\text{min}^{-1}$ )
CLORHIDRATO DE PIRIDOXINA	$1,145 \cdot 10^{-3}$	$9,650 \cdot 10^{-3}$
CLORHIDRATO DE PIRIDOXINA + CARBON PA-4	$1,031 \cdot 10^{-3}$	$8,501 \cdot 10^{-3}$
CLORHIDRATO DE PIRIDOXINA + CARBON P-8	$0,806 \cdot 10^{-3}$	$6,260 \cdot 10^{-3}$

Los resultados obtenidos nos permiten la obtención de las siguientes gráficas:

En la Figura 1 representamos las concentraciones corregidas en la fase II a los distintos tiempos.

En la Figura 2 representamos, utilizando las concentraciones del clorhidrato de fenformina (Parte I del presente trabajo), las  $C_{11}$  de ambos fármacos. En ella se puede observar, con claridad, la influencia que los distintos adrobatos ejercen sobre cada uno de los fármacos.

Finalmente, en las figuras 3 y 4, se representa las constantes de difusión y absorción, respectivamente, tanto del clorhidrato de piridoxina como de fenformina, solos y en presencia de cada uno de los carbonos, observándose en ellas claras diferencias.

## DISCUSION

El estudio tanto de los datos numéricos como de las representaciones gráficas ponen de manifiesto una serie de hechos que pasamos a discutir.

En primer lugar se observa que los fármacos estudiados presentan una buena biodisponibilidad cuando se administran por vía oral, si bien es mejor para el clorhidrato de fenformina que para la vitamina  $B_6$ , y esto aún habiendo trabajado a pH 6,5 que se corresponde al del intestino delgado (pH 6-7) donde, según la bibliografía consultada, se absorbe mayoritariamente.

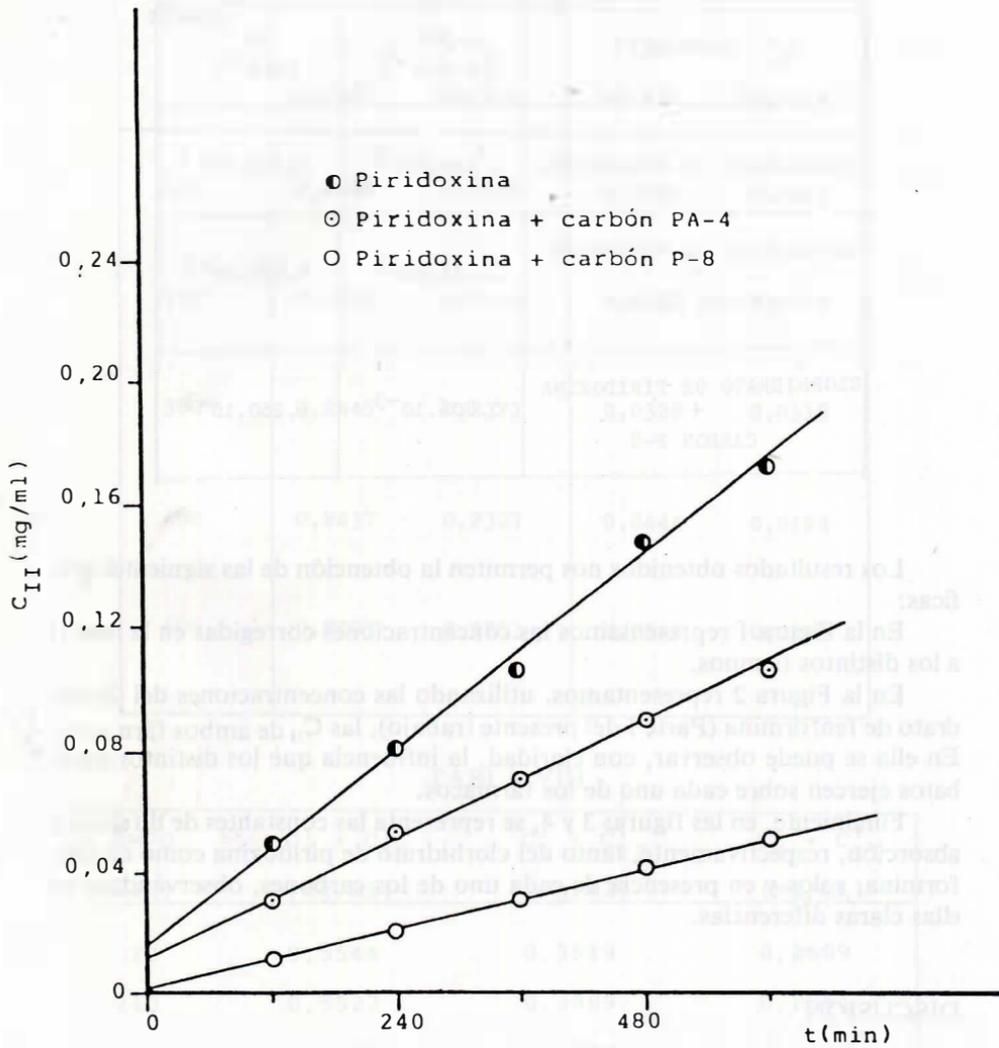


FIGURA 1

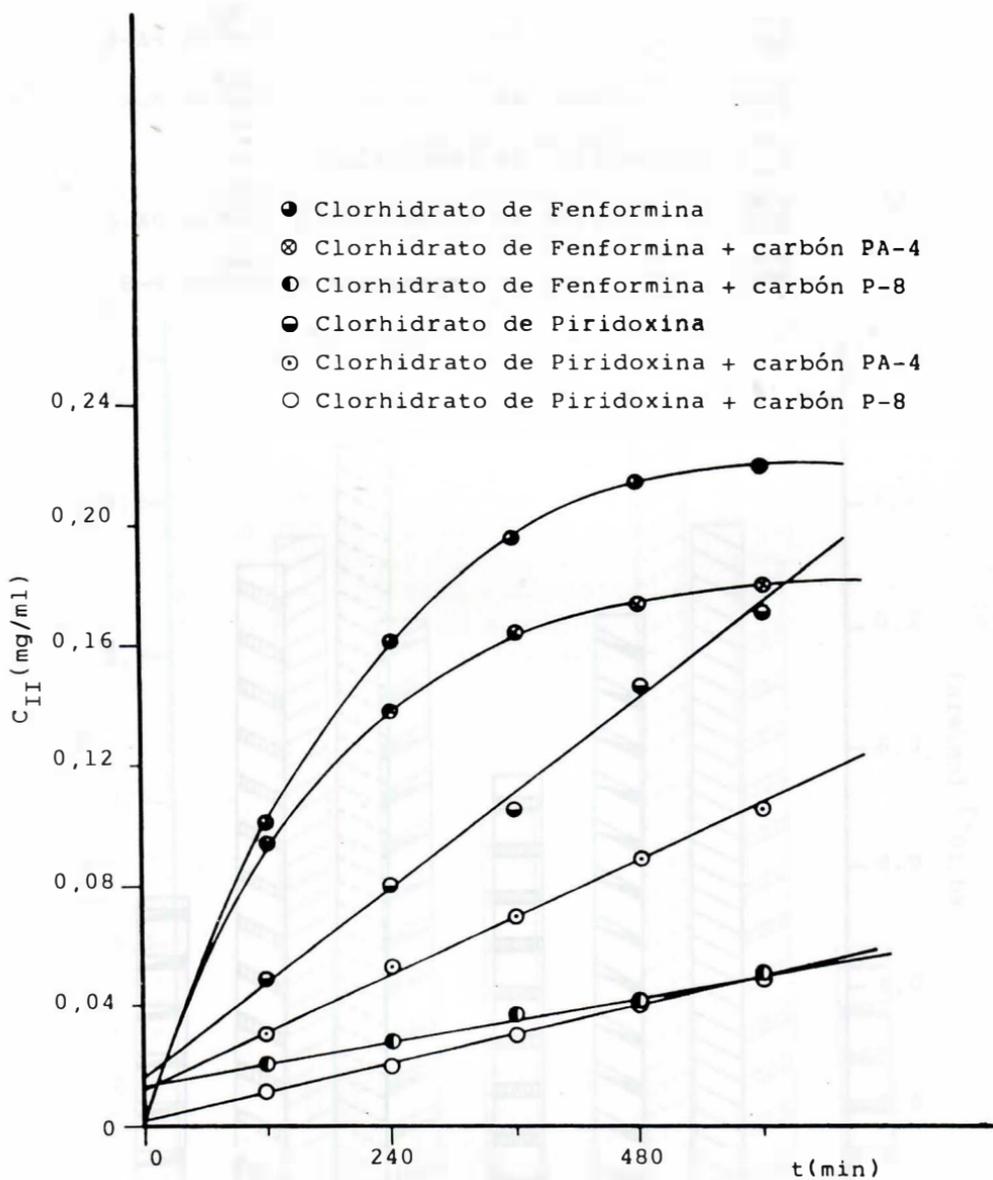


FIGURA 2

-  Clorhidrato de piridoxina
-  Clorhidrato de piridoxina + carbón PA-4
-  Clorhidrato de piridoxina + carbón P-8
-  Clorhidrato de fenformina
-  Clorhidrato de fenformina + carbón PA-4
-  Clorhidrato de fenformina + carbón P-8

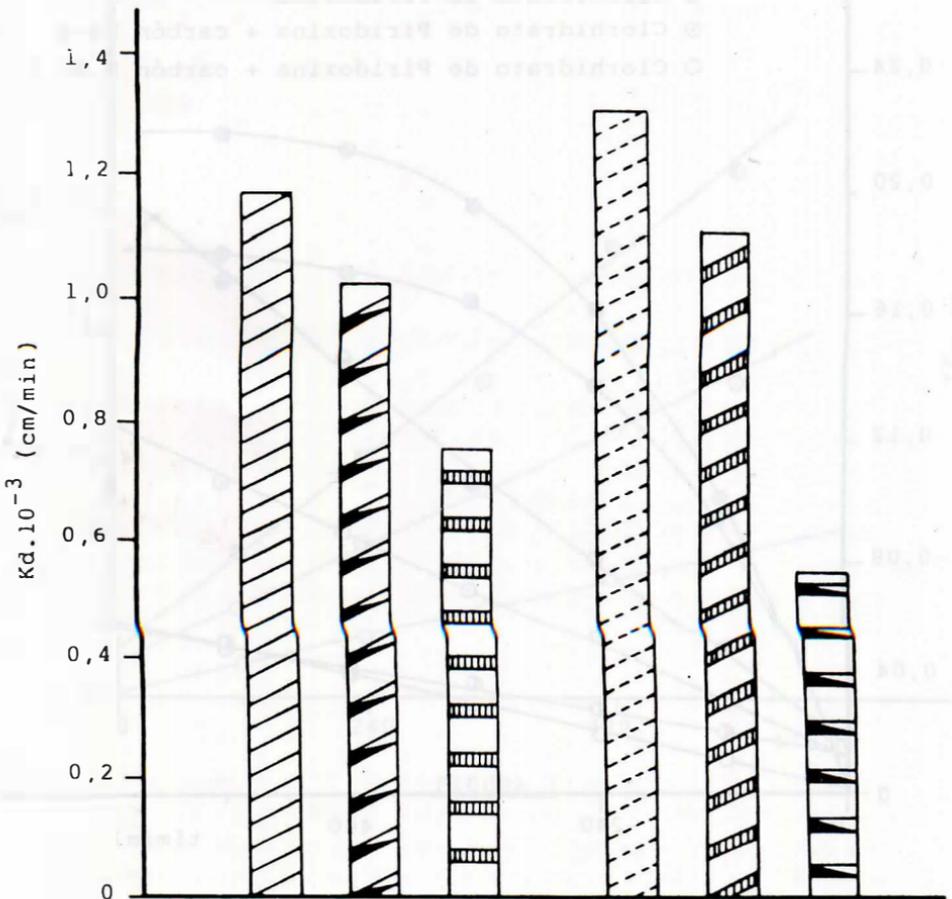


FIGURA 3

-  Clorhidrato de piridoxina
-  Clorhidrato de piridoxina + carbón PA-4
-  Clorhidrato de piridoxina + carbón P-8
-  Clorhidrato de fenformina
-  Clorhidrato de fenformina + carbón PA-4
-  Clorhidrato de fenformina + carbón P-8

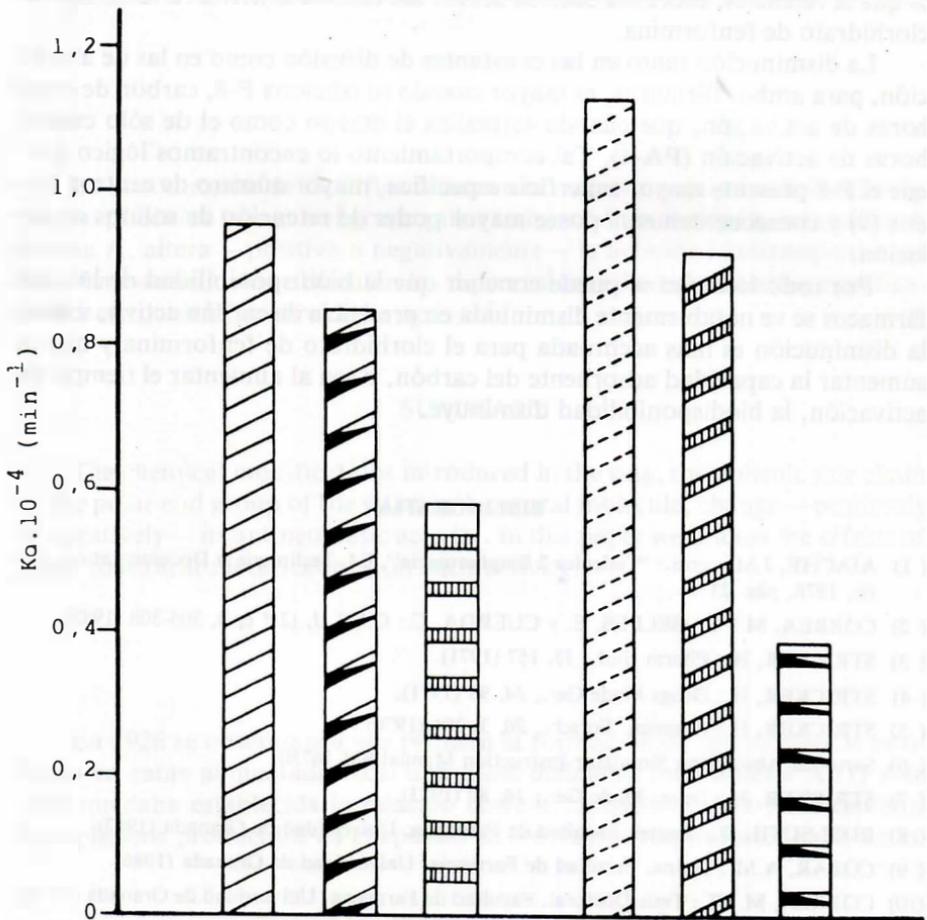


FIGURA 4

Cuando los ensayos se realizan con carbón activo, tanto en el caso del clorhidrato de fenformina como en el de piridoxina se advierte una franca disminución en la absorción "in vitro" si bien con marcadas diferencias:

Los dos carbones, PA-4 y P-8, influyen más en la biodisponibilidad del clorhidrato de fenformina que en el de piridoxina. Esto tiene su justificación en el sentido de que la cantidad de fenformina retenida por los carbones activos es superior a la de piridoxina, lo que es lógico si se tiene en cuenta la menor solubilidad que presenta, en agua, el clorhidrato de fenformina que el de piridoxina (11) y por tanto la competencia entre disolvente y adsorbente es menor cuando se trata del clorhidrato fenforinina. Además, la basicidad de la fenformina es superior a la de la piridoxina, ambas como clorhidrato (11), por lo que la retención sobre los centros ácidos del carbón activo será favorable al clorhidrato de fenformina.

La disminución tanto en las constantes de difusión como en las de absorción, para ambos fármacos, es mayor cuando se adiciona P-8, carbón de ocho horas de activación, que cuando se realiza el ensayo como el de sólo cuatro horas de activación (PA-4). Tal comportamiento lo encontramos lógico porque el P-8 presente mayor superficie específica, mayor número de centros ácidos (9) y consecuentemente posee mayor poder de retención de solutos en solución.

Por todo lo dicho se puede concluir que la biodisponibilidad de los dos fármacos se ve notablemente disminuida en presencia de carbón activo, si bien la disminución es más acentuada para el clorhidrato de fenformina y que al aumentar la capacidad adsorbente del carbón, o sea al aumentar el tiempo de activación, la biodisponibilidad disminuye.

#### BIBLIOGRAFIA

- (1) AÍACHE, J.M. y cols.: "Galenica 2 Biopharmacie", Ed. Technique et Documentation, París, 1978, pág. 237.
- (2) CORREA, M.<sup>a</sup> T., SELLES, E. y CUERDA, C.: C.I.F. 1, (2.<sup>a</sup> ep.), 305-308 (1982).
- (3) STRICKER, H.: Pharm. Ind., 33, 157 (1971).
- (4) STRICKER, H.: Drugs Made Ger., 14, 93 (1971).
- (5) STRICKER, H.: Arzneimittel. Forsch., 20, 3, 391 (1970).
- (6) Sartorius Absorption Simulator Instruction Manual SM 16750.
- (7) STRICKER, H.: Drugs Made Ger., 16, 80 (1973).
- (8) RUIZ-SUTIL, F.: Tesina. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada (1987).
- (9) COZAR, A.M.: Tesina. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada (1986).
- (10) CORREA, M.<sup>a</sup> T.: Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada (1979).
- (11) "Martindale. The Extra Pharmacopeia". Edition. The Pharmaceutical Press. Londres. 857-858, (1982).