

11261
201
16

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FARMACOCINETICA Y BIODISPONIBILIDAD DE LA NIFEDIPINA ADMINISTRADA POR
DIFERENTES VIAS EN VOLUNTARIOS SANOS.

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS BIOMEDICAS, AREA
FARMACOLOGIA, PRESENTA:

JOSE ANTONIO PALMA AGUIRRE.

ASESOR: DR. MIGUEL ANGEL MONTOYA CABRERA.

*Maestria en Ciencias Biomédicas
(Farmacología)*

MEXICO, D. F.

AGOSTO 1987.

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	RESUMEN	2
CAPITULO 1.	INTRODUCCION.	3
	OBJETIVOS.	5
	HIPOTESIS.	6
CAPITULO 2.	GENERALIDADES.	7
	2.1. MONOGRAFIA DE NIFEDIPINA.	7
	2.2. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS.	9
	A) ANTECEDENTE HISTORICOS.	9
	B) MECANISMO DE ACCION.	10
	C) ASPECTOS FARMACOCINETICOS.	15
	D) USOS TERAPEUTICOS.	24
	E) EFECTOS INDESEABLES.	27
	F) INTERACCIONES FARMACOLOGICAS.	28
	G) CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES.	30
	H) RANGO TERAPEUTICO.	30
	I) DOSIFICACION.	31
	J) PRESENTACION FARMACEUTICA.	31
	2.3. METODOS PARA DETERMINAR LA NIFEDIPINA EN FLUIDOS BIOLÓGICOS.	32
CAPITULO 3.	MATERIAL Y METODOS.	34
	3.1. FORMAS FARMACEUTICAS DE NIFEDIPINA.	34
	3.2. ESTUDIOS "IN VITRO".	35
	A) PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD.	35
	B) VALIDACION DEL METODO ANALITICO.	37
	3.3. ESTUDIOS "IN VIVO".	40
	A) MUESTRAS FARMACEUTICAS Y ESTANDARES.	40
B) SELECCION DE VOLUNTARIOS.	40	
C) DISEÑO.	40	
D) PROTOCOLO EXPERIMENTAL.	41	
3.4. MANEJO DE LOS RESULTADOS.	44	
CAPITULO 4.	RESULTADOS.	46
	4.1. ESTUDIOS "IN VITRO".	46
	A) CONTROL DE CALIDAD.	46
	B) VALIDACION DEL METODO ANALITICO.	47
	4.2. ESTUDIOS "IN VIVO".	49
	A) METODO ANALITICO.	49
	B) ESTUDIO PRELIMINAR DE LA NIFEDIPINA EN PLASMA.	49
	C) ESTUDIO DE LA FARMACOCINETICA EN VOLUNTARIOS.	50
	D) ESTUDIO DE LA CORRELACION DE LOS NIVELES PLASMATICOS DE NIFEDIPINA Y SUS EFECTOS CARDIOVASCULARES.	50

CAPITULO 5.	DISCUSION.	54
5.1	ESTUDIOS "IN VITRO".	54
	A) CONTROL DE CALIDAD.	54
	B) VALIDACION DEL METODO ANALITICO.	55
5.2	ESTUDIOS "IN VIVO".	60
	A) ESTUDIO PRELIMINAR	60
	B) ESTUDIO DE LA FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA EN VOLUNTARIOS.	60
CAPITULO 6.	CONCLUSIONES.	72
CAPITULO 7.	APENDICES.	73
CAPITULO 8.	BIBLIOGRAFIA.	74

RESUMEN.

SE ESTUDIO LA FARMACOCINETICA Y LA BIODISPONIBILIDAD ABSOLUTA DE LA NIFEDIPINA EN CAPSULAS, ADMINISTRADA A SEIS VOLUNTARIOS HOMBRES ADULTOS SANOS (22.8 ± 7.2 AÑOS DE EDAD), POR LA VIA ORAL POR DEGLUCION, SUBLINGUAL E INTRAVENOSA. EL ESTUDIO SE INICIO DESPUES DE UN AYUNO POCUERO DE 10 HORAS Y SE OBTUVIERON MUESTRAS DE SANGRE VENOSA A DIFERENTES INTERVALOS DE TIEMPO A LO LARGO DE OCHO HORAS, PARA CUANTIFICAR, POR DUPLICADO, LAS CONCENTRACIONES PLASMATICAS DE NIFEDIPINA MEDIANTE EL METODO DE CROMATOGRAFIA DE GASES CON CAPTURA DE ELECTRONES. SE CALCULARON EL AREA BAJO LA CURVA (AUC), LA CONCENTRACION PLASMATICA MAXIMA (C_{max}), EL TIEMPO PARA ALCANZAR ESTA (T_{max}), Y LOS PRINCIPALES PARAMETROS FARMACOCINETICOS. SE APLICO EL ANALISIS DE VARIANZA PARA COMPARAR LAS AREAS BAJO LA CURVA DURANTE LA ADMINISTRACION ORAL Y SUBLINGUAL, CON LAS OBTENIDAS CON LA ADMINISTRACION INTRAVENOSA.

LA BIODISPONIBILIDAD ABSOLUTA (F) PARA AMBAS VIAS FUE SEMEJANTE ENTRE SI, SIENDO PARA LA VIA ORAL DE $44.3 \pm 7.55 \%$ Y PARA LA VIA SUBLINGUAL DE $46.76 \pm 8.36 \%$. EL ANALISIS DE VARIANZA NO MOSTRO DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS PARA EL AREA BAJO LA CURVA ($p > 0.05$), PERO SI PARA LAS C_{max} Y T_{max} ($p < 0.05$), SIENDO MENOR EL PICO PLASMATICO Y MAYOR EL TIEMPO PARA ALCANZARLO EN EL CASO DE LA VIA SUBLINGUAL. LOS DATOS OBTENIDOS SUGIEREN QUE LA ABSORCION POR ESTA VIA ES PARCIAL Y QUE EN PARTE OCURRE A NIVEL GASTROINTESTINAL.

LOS PARAMETROS FARMACOCINETICOS ENCONTRADOS COINCIDEN, EN GENERAL, CON LOS REPORTADOS EN OTROS ESTUDIOS EFECTUADOS BAJO CONDICIONES EXPERIMENTALES SEMEJANTES; SIN EMBARGO, NO SE ENCONTRO LA GRAN VARIABILIDAD INFORMADA, SIENDO LA VIDA MEDIA DE ELIMINACION DE 2.935 ± 0.24 HORAS, EL VOLUMEN DE DISTRIBUCION DE 0.2780 ± 0.027 l/kg Y LA

DEPURACION CORPORAL TOTAL DE 6.2347 ± 0.0174 l/h.kg.

SE EVALUARON LOS CAMBIOS EN LA PRESION ARTERIAL Y EN LA FRECUENCIA CARDIACA, DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE LA NIFEDIPINA POR LAS TRES VIAS DURANTE LAS DOS PRIMERAS HORAS DEL ESTUDIO, ENCONTRANDOSE UNA FALTA DE CORRELACION ENTRE LOS EFECTOS CARDIOVASCULARES Y LAS CONCENTRACIONES PLASMATICAS, YA QUE LOS DATOS INDICARON QUE LA PRESION ARTERIAL DISMINUYO LO MISMO CON 30 mg/ml ALCANZADOS CON LA VIA INTRAVENOSA QUE CON 150 mg/ml OBTENIDOS POR LA VIA ORAL. ESTE MISMO RESULTADO FUE OBSERVADO CON LOS IMPUMENTOS DE LA FRECUENCIA CARDIACA.

EN EL TRANCURSO DE LAS DOS PRIMERAS HORAS QUE SIGUIERON A LA ADMINISTRACION DE LA NIFEDIPINA POR LAS TRES VIAS, LOS VOLUNTARIOS MANIFESTARON EFECTOS INDESEABLES ANTICIPADOS QUE REMITIERON ESPONTANEAMENTE: CEFALEA, RUBOR FACIAL, MAREO Y PALPITACIONES.

CAPITULO 1. INTRODUCCION.

LA FARMACOCINETICA COMPRENDE EL ESTUDIO DE LA ABSORCION, DISTRIBUCION, BIOTRANSFORMACION Y ELIMINACION DE LOS FARMACOS EN EL CURSO DEL TIEMPO Y LA RELACION DE ESTOS PROCESOS CON LA INTENSIDAD Y LA DURACION DE SUS EFECTOS TERAPEUTICOS Y ADVERSOS. TAMBIEN SE REFIERE A LA APLICACION DE TECNICAS MATEMATICAS Y FISIOLÓGICAS EN UN CONTEXTO FISIOLÓGICO Y FARMACOLÓGICO. LA INFORMACION FARMACOCINETICA PROPORCIONA LA BASES RACIONALES PARA EL DISEÑO DE LOS REGIMENES DE DOSIFICACION; INDICA SI LOS AJUSTES DE LA DOSIS SERAN NECESARIOS EN LA INSUFICIENCIA RENAL POR EJEMPLO; Y TAMBIEN PUEDE PROPORCIONAR DATOS PRELIMINARES DE LA PROBABILIDAD Y DE LOS TIPOS DE INTERACCION FARMACOLOGICA QUE EN OCASIONES ES ENCONTRADA (GIBALDI Y LEVY, 1972).

LA VIRTUD MAS IMPORTANTE DE UNA FORMA FARMACEUTICA ES LA CAPACIDAD PARA ENTREGAR EL INGREDIENTE ACTIVO AL SITIO DE ACCION EN LA CANTIDAD SUFICIENTE, EN UNA FORMA COMPLETA, HOMOGENEA Y REPRODUCIBLE PARA OBTENER LA RESPUESTA FARMACOLOGICA DESEADA. ESTA VIRTUD ES CONOCIDA CON EL NOMBRE DE BIODISPONIBILIDAD, LA CUAL ES CONSIDERADA COMO UN PARAMETRO FARMACOCINETICO QUE ES UTILIZADO PARA EVALUAR LA CANTIDAD RELATIVA DE PRINCIPIO ACTIVO ABSORBIDO A PARTIR DE UNA FORMA FARMACEUTICA DADA, QUE ALCANZA LA CIRCULACION GENERAL Y EL TIEMPO EN QUE ESTO OCURRE, PERMITIENDO VALORAR LA EFICIENCIA Y LA SEGURIDAD DEL MEDICAMENTO (KUCHMESER, 1974; GRAHAM E HEMPHY, 1978).

ACTUALMENTE, LA ADMINISTRACION DE ALIMENTOS Y MEDICAMENTOS (FDA) DE LOS ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMERICA, ESTABLECE CIERTOS CRITERIOS QUE DEBERAN SER UTILIZADOS PARA DOCUMENTAR LA NECESIDAD DE UN ESTUDIO DE BIODISPONIBILIDAD PARA ALGUNOS MEDICAMENTOS, TRES DE ESTOS CRITERIOS SON DE CARACTER MEDICO Y SE ENCUENTRAN DIRECTAMENTE RELACIONADOS CON LA

EQUIVALENCIA TERAPEUTICA, ENTENDIDA ESTA COMO LA PROPIEDAD QUE LOS MEDICAMENTOS EN ESTUDIO CONTIENEN ESENCIALMENTE CANTIDADES IDENTICAS DEL MISMO INGREDIENTE ACTIVO EN LA MISMA FORMA FARMACEUTICA, QUE AL SER ADMINISTRADO A LOS MISMOS INDIVIDUOS Y BAJO EL MISMO REGIMEN DE DOSIFICACION, PRODUCEN BASICAMENTE LA MISMA EFICACIA Y/O TOXICIDAD. EJEMPLOS DE ESTOS CRITERIOS SON LA DOCUMENTACION DE ALGUNO CASO CLINICO, BIOLNEQUIVALENCIA TERAPEUTICA Y LA EXISTENCIA DE UN ESTRECHO MARGEN DE SEGURIDAD. ESTOS CRITERIOS MEDICOS JUSTIFICAN PLENAMENTE LA NECESIDAD DE EFECTUAR ESTE ESTUDIO (KOOH-MESER, 1974).

ES CONVENIENTE POR LOS BENEFICIOS OFRECIDOS A LOS PACIENTES, CONOCER LOS PRINCIPALES PARAMETROS FARMACOCINETICOS DE LOS MEDICAMENTOS MAS UTILIZADOS EN LA TERAPEUTICA CLINICA. UNO DE ELLOS ES LA NIFEDIPINA, UN ANTAGONISTA DEL CALCIO, ACTUALMENTE UNO DE LOS FARMACOS DE MAYOR CONSUMO EN EL AREA CARDIOVASCULAR, NO SOLO EN EL TERRENO PRIVADO, SIÑO EN EL SECTOR SALUD, DONDE ESTA INCORPORADO DESDE EL INICIO DEL CUADRO BASICO DE MEDICAMENTOS (1984), CON LA CLAVE 0537.

DADO QUE LA NIFEDIPINA ES EXTENSAMENTE UTILIZADA, ES NECESSARIO PRECISAR UN CONOCIMIENTO FARMACOCINETICO, AREA EN LA QUE NO EXISTE SUFICIENTE INFORMACION, Y EN OCASIONES SE ENCUENTRAN DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS ENTRE LOS RESULTADOS DE SUS PARAMETROS, COMO POR EJEMPLO EN LA VELOCIDAD DE ABSORCION (JAKOBSEN ET AL, 1979; FOSTER ET AL, 1983), O COMO EN EL CASO DE LA VIA SUBLINGUAL, DONDE SE ENCUENTRAN NIVELES PLASMATICOS POR DEBAJO DE AQUELLOS VISTOS EN LA ADMINISTRACION ORAL POR INGESTION A DOSIS EQUIVALENTES DE 10 MG (FRANSEN & SOMNER, 1983; FOSTER ET AL 1983), DATO NO ESPERADO, YA QUE SE CONSIDERA QUE LA ADMINISTRACION SUBLINGUAL PRODUCIRIA LOS EFECTOS MAS RAPIDAMENTE Y DE MAYOR INTENSIDAD (BEER ET AL, 1981; TRAUER ET AL, 1985). ADEMAS, CUANDO SE ADMINISTRA EN CAPSULAS, YA SEA POR VIA ORAL O SUBLINGUAL, LA NIFEDIPINA SE EXCRETA EN

propiedades

FORMA RAPIDA DEL ORGANISMO (TABURET ET AL, 1983), INCONVENIENTE QUE OBLIGA A LA ADMINISTRACION REPETIDA DEL MEDICAMENTO PARA EL MANTENIMIENTO DE NIVELES PLASMATICOS TERAPEUTICOS CONTINUOS EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION, INCREMENTANDOSE TAMBIEN EL RIESGO DE EFECTOS IRRESEABLES PARA EL PACIENTE; LO QUE HA MOTIVADO LA APARICION DE UNA NUEVA PRESENTACION FARMACEUTICA: LA TABLETA DE LIBERACION SOSTENIDA, QUE YA SE ENCUENTRA DISPONIBLE EN EL MERCADO NACIONAL (TABURET ET AL, 1983; KLEINBLAISEN ET AL, 1984 A; HASEGAWA ET AL, 1985 A, B).

LA NIFEDIPINA TIENE USOS CLINICOS MULTIPLES, Y UNO DE ELLOS ES EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL, QUE ES SIN LUGAR A DUDAS, UNA ENFERMEDAD GRAVE QUE AFECTA DEL 15 AL 20% DE LA POBLACION MUNDIAL ADULTA, Y EN VISTA DE LA DIVERSIDAD DE ESQUEMAS TERAPEUTICOS ACTUALES, LOS CALCIO-ANTAGONISTAS OFRECEN UNA FUERTE ALTERNATIVA QUE PERMITA SU USO RACIONAL, COMO ANTIHIPERTENSIVOS (MOTZ ET AL, 1983; HAGEMTSCHILG, 1983; ANTHAN ET AL, 1986; GUZZI ET AL, 1983; HILLARD ET AL, 1987; BEER ET AL, 1981; LAM ET AL, 1986).

POR LOS CRITERIOS ANTERIORMENTE EXHUESTOS, SE JUSTIFICA LA REALIZACION DE UN ESTUDIO DE FARMACOCINETICA Y BIODISPONIBILIDAD DE NIFEDIPINA, EN VOLUNTARIOS SAHOS, PARA ASEGURAR DE ESTA FORMA SU USO OPTIMO EN EL AREA CLINICA.

DE ESTE MODO, LOS OBJETIVOS DEL TRABAJO COMPRENDEN LA DETERMINACION DE LA EXISTENCIA DE DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS EN LA VELOCIDAD DE ABSORCION DE LA NIFEDIPINA ENTRE LA VIA ORAL POR DEGLUCION Y LA VIA SUBLINGUAL, LA OBTENCION DE LOS PRINCIPALES PARAMETROS FARMACOCINETICOS DE LA NIFEDIPINA ADMINISTRADA POR DIFERENTES VIAS DE ADMINISTRACION, Y LA CORRELACION DE LAS CONCENTRACIONES PLASMATICAS DE LA NIFEDIPINA CON ALGUNOS EFECTOS HEMODINAMICOS (FRECUENCIA CARDIACA, PRESION ARTERIAL)

POR DIFERENTES RUTAS DE ADMINISTRACION.

LA HIPOTESIS DE NULIDAD CORRESPONDERA A QUE NO EXISTEN DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS EN LA VELOCIDAD DE ABSORCION DE LA NIFEDIPINA, ADMINISTRADA EN DOSIS UNICA POR VIA ORAL CON INGESTION Y SUBLINGUAL, EN INDIVIDUOS SANOS. EN CASO DE NO DEMOSTRARSE ESTA HIPOTESIS SE ACEPTARA LA HIPOTESIS ALTERNA, DONDE SI EXISTEN DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS EN LA VELOCIDAD DE ABSORCION DE LA NIFEDIPINA, ADMINISTRADA EN DOSIS UNICA POR VIA ORAL CON INGESTION Y SUBLINGUAL EN INDIVIDUOS SANOS.

CAPITULO 2. GENERALIDADES.

2.1. MONOSEACIA DE BICEDICINA.

NOMBRE QUIMICO: DIMETIL 1,4-DIHIDRO-2,6-DIMETIL-4-(O-NITROFENIL)-
3,5-PYRIDINA DICARBOXILATO

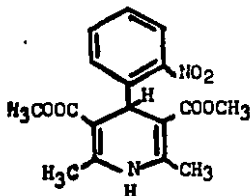
NOMBRE GENÉRICO: MIFEDIFINA.

NOMBRE COMERCIAL: ADALAT (BAYER). NOMBRE APROBADO POR LA FAR-
MACOPEA BRITÁNICA.

SINÓNIMO: Bay a 1040 (LABORATORIO INNOVADOR: BAYER AG, LEVERKUSEN).

FORMULA CONDENSADA: C₁₇H₁₈N₂O₆

FORMULA DESARROLLADA:



PESO MOLECULAR: 346.34

PROPIEDADES FISIQUÍMICAS:

A) DESCRIPCIÓN: POLVO CRISTALINO COLOR AMARILLO.

B) SOLUBILIDAD: FACILMENTE SOLUBLE EN CLOROFORMO, ACETONA Y
TOLUENO; POCO SOLUBLE EN ETANOL Y PRACTICAMENTE
INSOLUBLE EN AGUA Y TETRACLORURO DE CARBONO.

C) PUNTO DE FUSION: 171 A 175 GRADOS CENTIGRADOS.

D) DESINTEGRACION: 30 MINUTOS MAXIMO.

E) PRESENTACION: CAPSULA DE GELATINA BLANDA CON 10 mg DE MIFEDIPINA
(BAYER).

F) DESCRIPCION DE LA PRESENTACION: CAPSULA COLOR NARANJA QUE CONTIENE LIQUIDO VISCOSO AMARILLO CON OLOR Y SABOR A MENTA.

G) DISOLUCION: POR SER UNA PRESENTACION FARMACEUTICA DE CAPSULAS DE GELATINA BLANDA Y CONTENIDO LIQUIDO, NO SE LLEVA A CABO PRUEBA DE DISOLUCION. ACTUALMENTE SE ESTA REALIZANDO PARA LA TABLETA DE LIBERACION SOSTENIDA (CHASEGUA ET AL, 1985 a, b).

2.7. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS.

A) ANTECEDENTES HISTORICOS.

LA NIFEDIPINA FUE SINTETIZADA POR S. BOSSERT (BOSSERT, 1975) Y U. WATZL (WATZL ET AL, 1972) EN LOS LABORATORIOS BAYER DE ALEMANIA EN EL PRINCIPIO DE LOS AÑOS 60'S, DESIGNADA CON EL NOMBRE DE "EXPERIMENTO Bay 1040", LA CUAL MOSTRO INTERESANTES EFECTOS SOBRE LA CIRCULACION CORONARIA (FLECKENSTEIN ET AL, 1972). EN 1969, EL PROFESOR KRONBERG, PRINCIPAL FARMACOLOGO DE LA COMPAÑIA BAYER, SE PUSO EN CONTACTO CON EL DR. A. FLECKENSTEIN, EN EL INSTITUTO DE FISIOLOGIA DE LA UNIVERSIDAD DE FREIDBURGO, CON EL PROPOSITO DE SOLICITARLE UNA AMPLIA INVESTIGACION ACERCA DEL MECANISMO DE ACCION DE DOS COMPUESTOS QUE LLAMABAN LAS FICHAS Bay 1040 Y Bay 1066. AMBOS COMPUESTOS RESULTARON SER FUERTES VASODILATADORES CORONARIOS CON EFECTOS INOTROPICOS NEGATIVOS SIGNIFICATIVOS EN EL MIOCARDIO. ESTOS COMPUESTOS TAMBIEN COMPARTIAN LOS MISMOS EFECTOS QUE OTRAS DOS SUBSTANCIAS DESCUBIERTAS AÑOS ATRAS, LA PRENILANINA Y EL NERAPARIL, QUE COMO EN LA DEFICIENCIA DE CALCIO, INHIBEN EL ACOPLANAMIENTO EXCITACION-CONTRACCION CARDIACO DISMINUYENDO LA FUERZA CONTRACTIL SIN UNA MAYOR CARGA EN EL POTENCIAL DE ACCION. LAS ESTRUCTURAS QUIMICAS DEL Bay 1040 Y DEL Bay 1066 FUERON CONSERVADAS EN SECRETO DURANTE TRES AÑOS. LOS COMPUESTOS FUERON MAS TARDE LLAMADOS NIFEDIPINA (ADALAT) Y NITRIDIPINA. LA NIFEDIPINA FUE EXPERIMENTADA EN MUSCULO PAPILAR AISLADO DE COBAYO EN CONCENTRACIONES GRADUALMENTE INCREMENTADAS, OBSERVANDOSE QUE LA CONTRACTILIDAD DEPENDIENTE DE CALCIO SE ABOLIA TOTALMENTE SIN AFECTARSE LA CORRIENTE DE JONES DE SODIO.

ASI, EN 1969, EL DR. FLECKENSTEIN AFIRMO LA EXISTENCIA DE UN GRUPO FARMACOLOGICAMENTE DISTINTO DE INHIBIDORES ALTAMENTE PODEROSOS DEL ACOPLANAMIENTO EXCITACION-CONTRACCION, Y DE ACUERDO A SU MECANISMO DE ACCION, DESIGNO A LOS MIEMBROS DE ESTA NUEVA FAMILIA BAJO EL RUBRO DE "ANTAGONISTAS DEL CALCIO" (FLECKENSTEIN, 1969).

CON LOS CONTINUOS ESTUDIOS REALIZADOS PARA DILUCIDAR SU MECANISMO DE ACCION, EL NOMBRE MAS APROPIADO PARA DESIGNAR A ESTE GRUPO DE FARMACOS ES DEL DE "BLOQUEADORES DEL CANAL LENTO DE CALCIO" (CHAVEZ, 1992).

B) MECANISMO DE ACCION

MUCHO SE HA ESCRITO PARA TRATAR DE EXPLICAR CON PRECISION EL POSIBLE MECANISMO DE ACCION DE LOS BLOQUEADORES DEL CANAL LENTO DE CALCIO, Y AL PARECER SE HAN CONSEGUIDO IMPORTANTES AVANCES AL RESPECTO, CON LAS SUFICIENTES EVIDENCIAS PARA POSTULARLO; Y LA REALIDAD ES QUE LA MAYORIA DE LOS TRABAJOS DE INVESTIGACION SE UBICAN EN LA CONSECUENCIA DE SU MECANISMO MOLECULAR, ES DECIR, SOLO SE CONCENTRAN EN LAS ACCIONES MODULADORAS, MAS QUE EN DILUCIDAR COMO SE IMPIDE LA ENTRADA DE CALCIO EN EL CANAL LENTO (KATE, 1985).

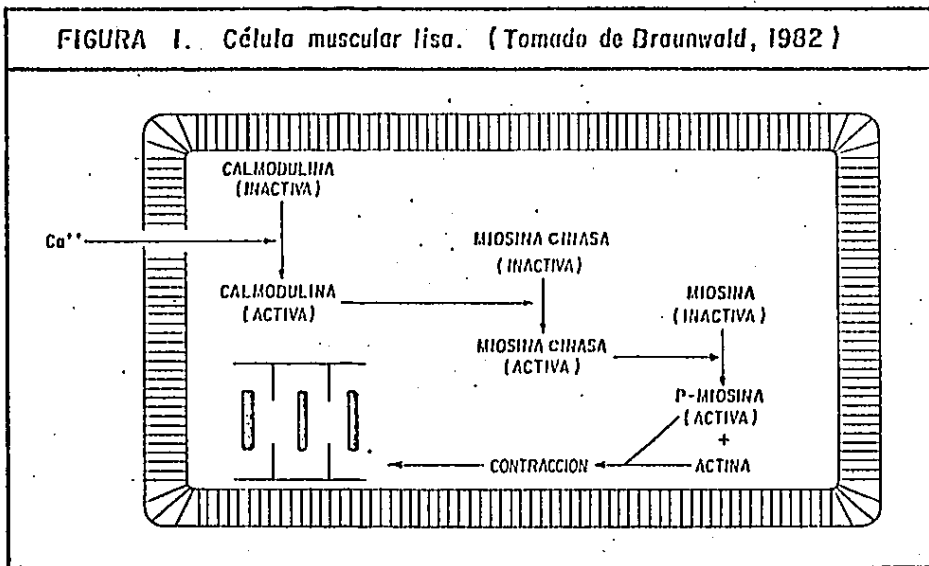
ES IMPORTANTE SEÑALAR QUE LOS IONES DE CALCIO SON VITALES EN MUCHOS PROCESOS BIOLÓGICOS, PARTICIPANDO EN UNA VARIEDAD DE REACCIONES ENZIMATICAS, EN LA ACTIVACION DE CELULAS EXCITABLES, EN EL ACOPLANAMIENTO DE LA ACTIVACION ELECTRICA DE LA SECRECION CELULAR, EN LA HEMOSTASIS Y EN EL METABOLISMO DEL HUESO (BRAUNWALD, 1982; HEYER ET AL, 1982). EN LAS CELULAS

ESPECIALIZADAS DEL AUTOMATISMO Y DE LA CONDUCCION CARDIACA, EL CALCIO ESTA INVOLUCRADO EN LA GENESIS DEL POTENCIAL DE ACCION; Y EN LAS CELULAS CONTRACTILES DEL MIOCARDIO SIRVE DE ENLACE ENTRE LA EXCITACION Y LA CONTRACCION MUSCULAR CONTROLANDO LA ENERGIA ALMACENADA Y SU CONSUMO (BRAUNWALD, 1962).

DADA LA IMPORTANCIA DEL PAPEL DE ESTE ION EN LA CONTRACCION MUSCULAR, ES INTERESANTE REVISAR BREVEMENTE LOS PROCESOS QUE LA REGULAN EN EL MUSCULO LITO VASCULAR, DONDE ES EL RESULTADO DE UNA CADENA DE REACCIONES, SIENDO LA PRIMERA DE ELLAS LA ACTIVACION POR EL CALCIO DE LA CALMODULINA, QUE A SU VEZ ACTIVA A LA ENZIMA MIOSINA-KINASA, QUE FOSFORILA Y CONVIERTE A LA MIOSINA INACTIVA EN ACTIVA, PREPARADA PARA INTERACTUAR CON LA ACTINA EN LA CONTRACCION MUSCULAR (BRAUNWALD, 1962), (FIGURA 1). LA REGULACION DEL CALCIO CITOPLASMICO COMPRENDE A MUCHOS MECANISMOS, Y LAS VELOCIDADES CON LAS QUE EL MUSCULO SE CONTRAE O SE RELAJA SON DEPENDIENTES, RESPECTIVAMENTE, DE LA VELOCIDAD CON QUE EL CALCIO ES ENTREGADO Y REMOVIDO DE LA UNIONES DE LOS MIOFILAMENTOS (BRAUNWALD, 1962).

LA CONCENTRACION INTRACELULAR DE CALCIO DEPENDE A LA LARGA DE LA ENTRADA DE CALCIO A LA CELULA, Y UN ENTENDIMIENTO DE ESTE PROCESO REQUIERE UNA APPRECIACION DE LA ACTIVIDAD ELECTRICA DE LAS CELULAS CARDIACAS. DURANTE LA FASE 0 DEL POTENCIAL DE ACCION, CUANDO LAS CELULAS CARDIACAS SE EMPIEZAN A CONTRAER SE DESPOLARIZAN, ENTONCES LA PERMEABILIDAD DE LA MEMBRANA PARA EL SODIO SE INCREMENTA RAPIDAMENTE, RESULTANDO EN UNA CORRIENTE ^{DE ENTRADA} INTERNA RAPIDA A TRAVES DE LOS LLAMADOS "CANALES RAPIDOS" EN LA MEMBRANA CELULAR (FASE 0). CUANDO LA CELULA HA

FIGURA 1. Célula muscular lisa. (Tomado de Braunwald, 1982)



SIENDO DESPOLARIZADA DE APROXIMADAMENTE -90 A -40 mV, UNA SEGUNDA CORRIENTE INTERNA SE DESARROLLA, LA CUAL SUBSECUENTEMENTE CONTRIBUYE EN FORMA IMPORTANTE A LA FASE DE RECETA (FASE 2) DEL POTENCIAL DE ACCION (SHAWLER Y DILLON, 1966), (FIGURA 2).

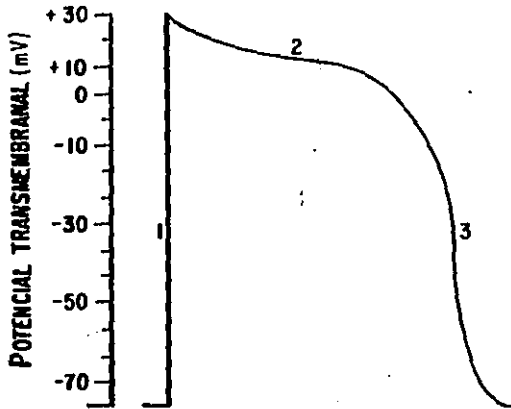
COMO LAS VELOCIDADES DE ACTIVACION DE ESTA SEGUNDA CORRIENTE INTERNA SON DE VARIOS ORDENES DE MAGNITUD, MAS LENTOS QUE AQUELLOS DE LA CORRIENTE INTERNA RAPIDA HAN SIDO DENOMINADAS "CORRIENTES INTERNAS LENTAS". SE HA ESTIMADO QUE LOS CANALES DE LA MEMBRANA QUE LLEVAN LA CORRIENTE LENTA, POR EJEMPLO, SON TAMBIEN LLAMADOS "CANALES LENTOS", SON 100 VECES MAS SELECTIVOS PARA EL CALCIO QUE PARA EL SODIO EN EL HIGARDO DEL MARIFERO ADULTO, JUSTIFICANDO EL TERMINO DE "CANAL LENTO DEL CALCIO" (BRAUNHARD, 1982).

CARACTERISTICAS DEL CANAL DE CALCIO.

EL SARCOLEMA (UNA MEMBRANA ALTAMENTE REGULADA) ES UNA BICAPA DE LIPIDOS IMPERMEABLE A LOS IONES, COMPUESTA POR MOLECULAS DE FOSFOLIPIDOS QUE SEPARA COMPARTIMENTOS ACUOSOS Y POR PROTEINAS MACROMOLECULARES QUE ATRAVIESAN LA BICAPA DE LIPIDOS, PERMITIENDO SELECTIVAMENTE EL PASO DE LOS IONES DE UN LADO DE ESTA BARRERA AL OTRO; SON REFERIDOS COMO CANALES (BRAUNHARD, 1982), (FIGURA 3).

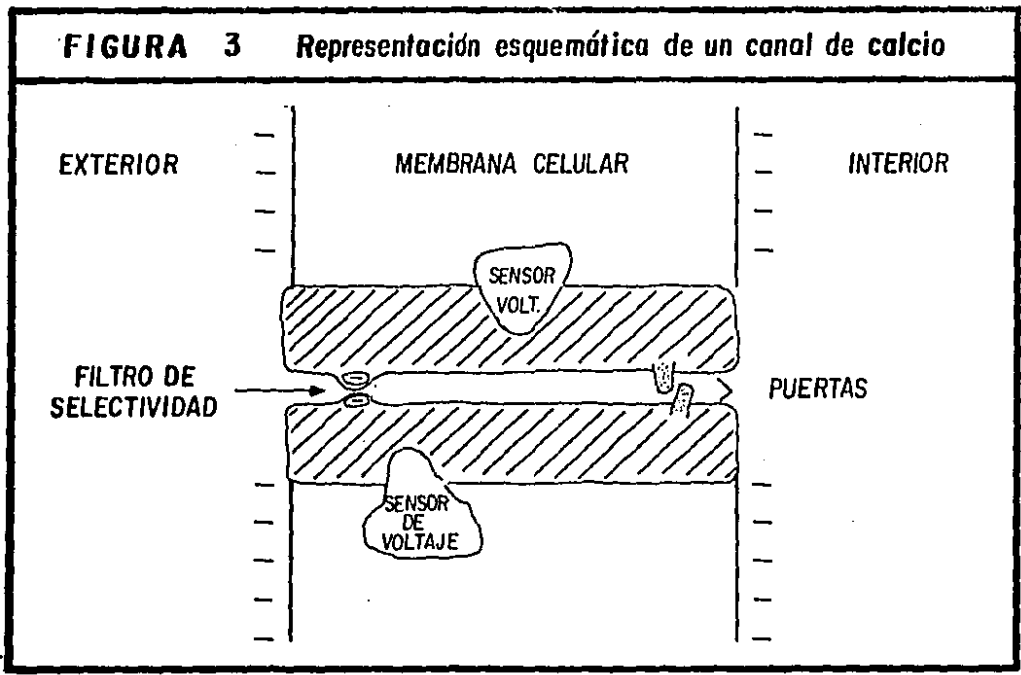
RELATIVAMENTE NO ES MUCHO LO QUE SE CONOCE ACERCA DE LA ACTUAL ESTRUCTURA DE LOS CANALES DE IONES EN LA MEMBRANA CELULAR, PERO COMO SON ALTAMENTE ESPECIFICOS PARA ALGUNOS TIPOS DE IONES, SE PUEDE SUPONER QUE LOS POROS ACUOSOS DENTRO DE CADA CANAL CONTIENEN FILTROS DE SELECTIVIDAD QUE DEFINEN EL TIPO DE ION QUE PUEDE PASAR A TRAVES DE AQUEL TIPO DE CANAL (FIGURA 3). COMO LOS

FIGURA 2. Movimiento de iones asociado con un potencial de acción ventricular



- 1- Corriente rápida de Na^+
- 2- Corriente lenta de Ca^{++}
- 3- Corriente de salida (K^+).

FIGURA 3 Representación esquemática de un canal de calcio



Tipos de Canales: Nowycky, Nature 316: 440, 1985
Nilius Nature 316: 443, 1985

CANALES DE IONES PUEDEN ESTAR ABIERTOS O CERRADOS, EL CANAL TIENE UN SENSOR DE VOLTAJE; POR EJEMPLO, HAY REGIONES CARGADAS DE LAS PROTEINAS DEL CANAL QUE DETERMINAN SI LAS "PUERTAS" DEL CANAL SE MANTIENEN ABIERTAS O CERRADAS (BEAUFUMALD, 1982).

CUANDO UNA ONDA PROPAGADA DE DESPOLARIZACION SE APROXIMA A LA REGION DE LA MEMBRANA QUE CONTIENE AL CANAL DE CALCIO, LA REDUCCION DEL POTENCIAL DE MEMBRANA (UNA DISMINUCION EN LA ELECTRONEGATIVIDAD DEL INTERIOR DE LA CELULA) PRODUCE LA ACTIVACION DE LA "PUERTA" PARA ABRIRSE, PERMITIENDO AL CALCIO ATRAVESAR LA MEMBRANA Y PASAR AL INTERIOR DE LA CELULA. LA "PUERTA" SE CIERRA CUANDO EL INTERIOR DE LA CELULA SE HA VUELTO ELECTRONEGATIVO DE NUEVO, POR EJEMPLO, CUANDO EL NIVEL DE REPOSO DEL POTENCIAL TRANSMEMBRANA HA SIDO RESTAURADO, Y COMO EL MOVIMIENTO DE CALCIO A TRAVES DE ESTOS CANALES ES CONTROLADO POR POTENCIALES ELECTRICOS, SE HAN DENOMINADO "CANALES VOLTAJE-DEPENDIENTES".

AGONISTAS Y ANTAGONISTAS DEL CALCIO.

EXISTEN UNOS COMPUESTOS DERIVADOS DE LAS DIHIDROPYRIDINAS, QUE POSEEN EFECTOS COMPLETAMENTE OPUESTOS A LA NIFEDIPINA, Y SE LES HA DENOMINADO "AGONISTAS DEL CALCIO". ESTOS AGONISTAS COMPARTEN UNA ESTRUCTURA QUIMICA MUY SIMILAR A LA NIFEDIPINA (PREUSS ET AL, 1985).

SE POSTULA (CHESN ET AL, 1984) QUE EXISTEN TRES TIPOS DE CONDUCTA EN LA ENTRADA DEL CALCIO A LA CELULA, Y SE LES DENOMINA DEL TIPO 0 O UNO, SIN APERTURAS POR INACCESIBILIDAD DEL CANAL; TIPO 1, CON APERTURAS BREVES; Y TIPO 2, CON APERTURAS DE LARGA DURACION

CON CIERRES BREVES. HOSS (HOSS ET AL, 1984) INDICA QUE EL Bay K 8644 REALIZA LA CORRIENTE DE CALCIO EN EL CANAL POR PROMOTOR DEL MODO 2, (YA QUE ESTE COMPUESTO SE CONSIDERA "AGONISTA" DEL CANAL DE CALCIO), MIENTRAS QUE LOS "ANTAGONISTAS" DEL CALCIO (DIBINDOPIRIDINAS DEL TIPO DE LA NIFEDIPINA, NITRENDIPINA Y DILIODIPINA) INHIBEN LA CORRIENTE DE CALCIO FAVORECIENDO EL MODO 0.

EN EL CUADRO I APARECEN LOS PRINCIPALES ANTAGONISTAS DEL CALCIO, CLASIFICADOS DESDE EL PUNTO DE VISTA QUINICO (MEYER ET AL, 1983; HAYLER & DILLON, 1984).

EL CUADRO II EXPONE LOS AGONISTAS DERIVADOS DE LAS DIBINDOPIRIDINAS CON ACCIONES SIMILARES; GRACIAS A ESTOS AGENTES SE HA PODIDO AVANZAR MUCHO EN CUANTO AL MECANISMO DE ACCION (PREUSS ET AL, 1985).

LA FIGURA 4 MUESTRA LA SEMEJANZA ESTRUCTURAL ENTRE LOS AGONISTAS Y UN ANTAGONISTA PROTOTIPO (NIFEDIPINA) (PREUSS ET AL, 1985).

SE POSTULA LA EXISTENCIA DE SITIOS RECEPTORES DONDE LOS ANTAGONISTAS SUFICIENTEMENTE SE UNEN; Y SE ILUSTRAN DICHO MECANISMO EN LA FIGURA 5 (HAYLER & DILLON, 1984).

AL PARECER, LOS ANTAGONISTAS DEL CALCIO NO ACTUAN COMO TAPONES, SINO QUE AL UNIRSE A SU RECEPTOR ESPECIFICO SE PRODUCE LA APERTURA O LA CERRADURA DE LA "PUERTA" DEL CANAL (JANIS ET AL, 1984).

TAMBIEN RESULTA INTERESANTE LA INTERACCION QUE TIENEN LOS ANTAGONISTAS DEL CALCIO CON LOS AGONISTAS ALFA-ADRENERGICOS VASCULARES, YA QUE SE PRESENTA UN ANTAGONISMO DE EFECTOS, AL PARECER NO COMPETITIVOS (VAN ZWIJTEN ET AL, 1983).

CUADRO I. Química de los antagonistas del calcio.

a) Dihidropiridinas.

- Nifedipina
- Nimodipina
- Niludipina
- Nitrendipina
- Nisoldipina
- Nicardipina
- Felodipina

b) Fenilalquilaminas.

- Verapamil
- Gallopamil
- Tiapamil
- Anipamil
- Ronipamil

c) Benzotiazepinas.

- Diltizem

d) Piperazínicos.

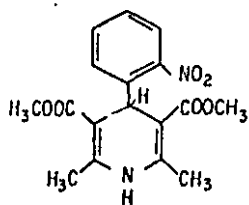
- Lidoflazina
- Cinnarazina
- Flunarizina

CUADRO II. Principales AGONISTAS del calcio.

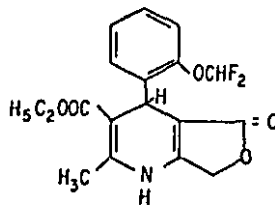
Derivados de las dihidropiridinas:

- Bay K 8664
- YC - 170
- CGP 28 392

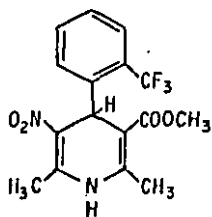
FIGURA 4 Estructuras químicas de los activadores del canal lento de calcio, y un agente bloqueador, nifedipina.



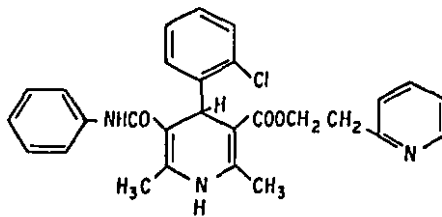
NIFEDIPINA



CGP 28392

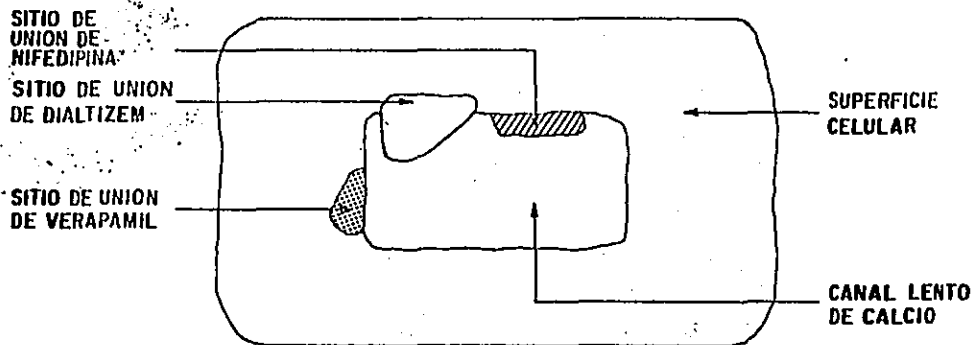


Bay K 8644



YC-170

FIGURA 5 Representación esquemática de la localización de los sitios de unión de los antagonistas de calcio relacionados con el orificio de un canal lento de calcio.



C) ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS.

VÍAS DE ADMINISTRACION

VARIAS VÍAS DE ADMINISTRACION DE LA NIFEDIPINA HAN SIDO UTILIZADAS EXPERIMENTALMENTE (HORSTER ET AL, 1973; BAENSEN & SOMMER, 1967; FOSTER ET AL, 1983; TABURET ET AL, 1983; KLEINBLOESEN ET AL, 1984, 85); E INCLUYER A LAS FORMAS FARMACEUTICAS PARA USO ORAL (CAPSULAS, TABLETAS DE LIBERACION PROLONGADA, SUSPENSIONES), RECTAL (SUPOSITORIOS, INFUSION) E INTRAVENOSO (AMPOLLETAS).

COMERCIALMENTE, AL MOMENTO EN MEXICO, SOLO SE ENCUENTRA LA PRESENTACION DE CAPSULAS DE GELATINA BLANCA CON 10 mg DE NIFEDIPINA PARA LAS VIAS ORAL CON DEGLUCION Y SUBLINGUAL. EN REALIDAD, ESTA NO ES UNA PRESENTACION PARA ADMINISTRACION SUBLINGUAL, YA QUE LA TECNICA CONSISTE EN LA RUPTURA DE LA CAPSULA CON LOS DIENTES, Y EL MANTENIMIENTO DEL CONTENIDO LIQUIDO EN LA CAVIDAD ORAL POR LO MENOS DE TRES A CINCO MINUTOS, MANIFESTANDO CARACTERISTICAS DE "ABSORCION BUCAL"; SIN EMBARGO, CONVENCIONALMENTE SE LE DENOMINA BAJO EL RUBRO DE "SUBLINGUAL" (HORSTER ET AL, 1973).

ACTUALMENTE HA SURCIDO EN EL MERCADO FARMACEUTICO NACIONAL, LA NOVEDOSA PRESENTACION DE TABLETA DE LIBERACION SOSTENIDA, CONTENIENDO 20 mg DE NIFEDIPINA (ADALAT A. F.), PARA GARANTIZAR ASI, LA PERMANENCIA DE LA NIFEDIPINA A LOS NIVELES TERAPEUTICOS DURANTE UN TIEMPO MAS PROLONGADO (TABURET ET AL, 1983; KLEINBLOESEN ET AL, 1984, 85; KLEINBLOESEN ET AL, 1985; HASEGAWA ET AL, 1985, p. 13).

6. DISCUSION.

SE HAN REALIZADO POCOS ESTUDIOS SOBRE LA FARMACOCINETICA DE LA NIFEDIPINA. AL PARECER, LAS PRINCIPALES RAZONES DE ESTO PUEDEN SER LAS DIFICULTADES EN LAS TECNICAS DE DETERMINACION ANALITICA QUE LOS INVESTIGADORES HAN ENCONTRADO, DEBIDO A LA INESTABILIDAD DEL COMPUESTO A LA LUC, CON UNA RAPIDA OXIDACION A METABOLITOS (MCALLISTER ET AL, 1985; ANDERSON, 1986).

LA FARMACOCINETICA DE LA NIFEDIPINA POR VIA INTRAVENOSA EN LA ESPECIE HUMANA HA SIDO ESTUDIADA POR HORSTER (1973), PARSCHKE (1975), RAENSCH (1983), FOSTER (1983), KLEINHOESEH (1984 a, 1985), WALLER (1984), DEBBAS (1984) Y SUS COLABORADORES.

TAMBIEN LA VIA ENTERRAL FUE ESTUDIADA POR LOS AUTORES MENCIONADOS, ADEMAS DE OTROS: TABURET (TABURET ET AL, 1983) (TABLETA DE LIBERACION SOSTENIDA), WALLER (WALLER ET AL, 1984) (ORAL), KLEINHOESEH (KLEINHOESEH ET AL, 1984 a, b) (ORAL, TABLETA DE LIBERACION SOSTENIDA, INFUSION RECTAL), TRAUBE (TRAUBE ET AL, 1985) (SUBLINGUAL), Y CHALLENGER (CHALLENGER ET AL, 1982) (FORMULACION DE LIBERACION BIFASICA).

LA ABSORCION DE LA NIFEDIPINA DESPUES DE LA ADMINISTRACION ORAL ES TAN ALTA COMO DEBEN SER DEL 90 % (HORSTER ET AL, 1973; RAENSCH & SONNER, 1983; FOSTER ET AL, 1983; ANDERSON, 1986; PARSCHKE ET AL, 1985).

LA BIODISPONIBILIDAD ORAL OSCILA ENTRE EL 43 % Y EL 66 % (RAENSCH & SONNER, 1983; FOSTER ET AL, 1983; KLEINHOESEH ET AL, 1984 b; WALLER ET AL, 1984; RUMIANTSEV ET AL, 1985; DEBBAS ET AL, 1984).

LA CONCENTRACION PLASMATICA MAXIMA (C_{max}) ENCONTRADA DESPUES DE

LA ADMINISTRACION DE CAPSULAS DE 10 mg DE NIFEDIPINA POR LA VIA ORAL USO TIPO ENTRE 40 ng/ml HASTA 149 ng/ml EN DIVERSOS ESTUDIOS (KRAENSCHE & SOMMER, 1983; FOSTER ET AL, 1983; KLEINBLOESCH ET AL, 1984 a; BACH, 1983). EN LA ADMINISTRACION DE LA TABLETA DE LIBERACION SOSTENIDA SE ENCONTRARON VALORES DEL ORDEN DE 25.91 ng/ml (KLEINBLOESCH ET AL, 1984 a), 62.61 ng/ml (TABURET ET AL, 1983), 54 ng/ml (CERRAS ET AL, 1982) Y DE 37.9 ng/ml (CHALLENGER ET AL, 1982) CON UNA DOSIS DE 20 mg.

POR LO QUE SE REFIERE A LA VIA SUBLINGUAL A LA DOSIS DE 10 mg, LAS CONCENTRACIONES PLASMATICAS MAXIMAS FLUCTUARON ENTRE 89 Y 119 ng/ml (KRAENSCHE & SOMMER, 1983; JAKOBSEN ET AL, 1979; MCALISTER ET AL, 1985). ESTOS DATOS SON UN TANTO INESPERADOS, YA QUE SE OBSERVA QUE ESTAS CONCENTRACIONES SON MENORES A LAS ENCONTRADAS POR LA VIA ORAL CON DEGLUCION.

EL TIEMPO NECESARIO PARA ALCANZAR EL PICO MAXIMO (T_{max}) FUE ENTRE 30 Y 90 MINUTOS PARA LA VIA ORAL CON DEGLUCION (KRAENSCHE & SOMMER, 1983; FOSTER ET AL, 1983; KLEINBLOESCH ET AL, 1984 a; PATSCHKE ET AL, 1979); Y DE 45 A 60 MINUTOS APROXIMADAMENTE PARA LA VIA SUBLINGUAL (FOSTER ET AL, 1983; TRAUBE ET AL, 1985) DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE CAPSULAS DE 10 mg. JAKOBSEN (JAKOBSEN ET AL, 1979) ENCONTRO AMPLIAS DIFERENCIAS EN LAS T_{max} DE LA VIA SUBLINGUAL, QUE OSCILARON ENTRE 30 Y 120 MINUTOS, PONIENDO DE MANIFIESTO LA EXISTENCIA DE ABSORCIONES LENTAS Y RAPIDAS.

LOS RESULTADOS DE LA EVALUACION DE LA ABSORCION EN PACIENTES HIPERTENSOS DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE TABLETAS DE LIBERACION SOSTENIDA CON 20 mg DE NIFEDIPINA, FUERON OBTENIDOS POR TABURET (TABURET ET AL, 1983). EL TIEMPO NECESARIO PARA

ALCANZAR LOS NIVELES PLASMATICOS MAXIMOS DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE LA TABLETA SON APROXIMADAMENTE TRES VECES MAS GRANDES QUE LOS ENCONTRADOS EN LA ADMINISTRACION DE LA CAPSULA; Y LA VIDA MEDIA DE ALARGO APROXIMADAMENTE CUATRO VECES. SIN EMBARGO, ESTA TABLETA ADMINISTRADA DOS VECES AL DIA ES ADECUADA PARA UN REGIMEN DE TRATAMIENTO DE HIPERTENSION ARTERIAL, MIENTRAS LA CAPSULA DEBE SER ADMINISTRADA MAS FRECUENTEMENTE (DE TRES A CUATRO VECES AL DIA). LA ACUMULACION APARENTEMENTE NO OCURRE CON EL USO DE DOSIS FRECUENTES DE NIFEDIPINA.

KLEINBLOESCH ESTUDIO LA FARMACOCINETICA DE LA NIFEDIPINA EN PACIENTES CON DIVERSOS GRADOS DE INSUFICIENCIA RENAL (KLEINBLOESCH ET AL, 1985) Y CON CIRROSIS HEPATICA (KLEINBLOESCH ET AL, 1984), ADMINISTRADA EN TABLETAS DE LIBERACION SOSTENIDA E INFUSION INTRAVENOSA, MOSTRANDO ALTERACIONES IMPORTANTES EN ALGUNOS PARAMETROS, PRINCIPALMENTE EN LOS PACIENTES CIRROTICOS, DONDE LA BIODISPONIBILIDAD FUE CONSIDERABLEMENTE MAS ALTA QUE EN LOS VOLUNTARIOS SANOS PARTICIPANTES EN ESTE ESTUDIO (56.9 ± 25.2 % vs. 51.1 ± 17.1 %), Y LA C_{max} TAMBIEN SE ALTERO (68.3 ng/ml EN PACIENTES CIRROTICOS vs. 32.4 ng/ml EN VOLUNTARIOS SANOS), EXPLICADO ESTO POR EL "EFECTO DE PRIMER PASO" SUFRIDO POR LA NIFEDIPINA EN LOS VOLUNTARIOS SANOS, MIENTRAS QUE EN LOS CIRROTICOS ESTE EFECTO FUE MENOS EVIDENTE.

DISTRIBUCION.

LA UNION A LAS PROTEINAS PLASMATICAS ES APROXIMADAMENTE DEL 94.5 AL 99 % (HORSTER ET AL, 1973; KLEINBLOESCH ET AL, 1984, 1985; ANDERSON, 1986; PATESCHKE ET AL, 1975; BACH, 1983), Y EL VOLUMEN

F. J. ...
10
...

APARENTE DE DISTRIBUCION ENTRE 0.40 Y 1.40 l.kg (BAESCH S SOMMER, 1983; FOSTER ET AL, 1983; KLEINBLOESEN ET AL, 1984 a).

ESTOS DOS PARAMETROS TAMBIEN SE ALTERARON EN LOS PACIENTES CON CIRROSIS HEPATICA (KLEINBLOESEN ET AL, 1984).

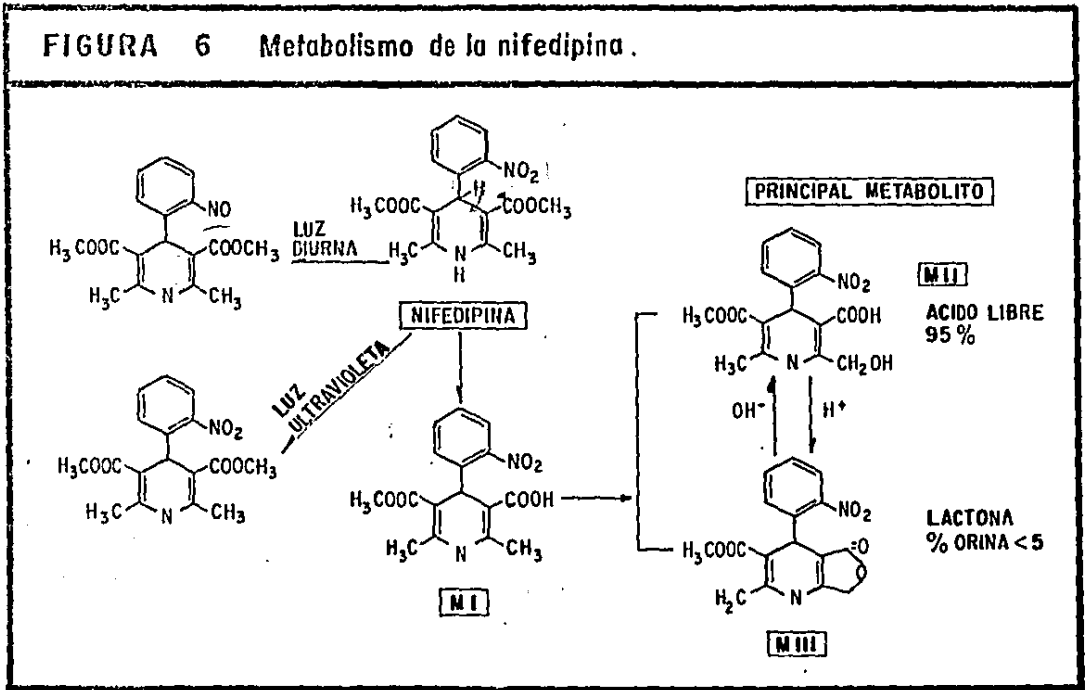
BIOTRANSFORMACION.

EN CUANTO A LA BIOTRANSFORMACION DE LA NIFEDIPINA, LA FIGURA 4 MUESTRA EL PATRON METABOLICO QUE SUPRE EL FARMACO, SEGUIDO DE UN METABOLITO INTERMEDIO (M1), DESPUES EL METABOLITO ACIDO (ACIDO HIDROXICARBOYLICO) (M2) Y EL METABOLITO DE LACTONA (M3) (BAESCH S SOMMER, 1983; ANDERSON, 1983; FATESCHNE ET AL, 1979; KONDO ET AL, 1990). TODOS LOS METABOLITOS SON CONSIDERADOS INACTIVOS. LOS DOS PRODUCTOS DE DEGRADACION QUE SON RAPIDAMENTE FORMADOS YA SEA POR LUC ULTRAVIOLETA O LUC DIURNA, TAMBIEN SON INACTIVOS (FATESCHNE ET AL, 1979; PIETTA ET AL, 1981).

LA EFICACIA FARMACOLOGICA DE LA NIFEDIPINA ES DEBIDA A LA ESTRUCTURA DIHIDROFENIDINICA, COMO TODOS LOS METABOLITOS CONOCIDOS ESTAN PRESENTES EN LA FORMA DESHIDROGENADA, ESTOS SON FARMACOLOGICAMENTE INACTIVOS (BAESCH S SOMMER, 1983). LA FORMA FENIDINICA DE LA NIFEDIPINA HA SIDO DESCRITA COMO EL METABOLITO PRIMARIO EN EL PLASMA. OTROS AUTORES (JANSEN ET AL, 1979), ENCONTRARON UN PRODUCTO DE OXIDACION DE LA NIFEDIPINA COMO METABOLITO, QUE ES VISTO POR OTROS AUTORES COMO UN ARTEFACTO DEL METODO DE DETECCION UTILIZADO (KONDO ET AL, 1990) Y QUE APARECE OCASIONALMENTE EN ALGUNOS VOLUNTARIOS EN EL METODO POR CROMATOGRAFIA DE LIQUIDOS DE ALTA PRECISION (CLAP) (DORLANDOVA ET AL, 1982). EL DERIVADO FENIDINICO NO ES ENCONTRADO EN LA

HPLC

FIGURA 6 Metabolismo de la nifedipina.



ORINA DONDE LOS METABOLITOS M1 Y M2 SON DETECTADOS EN UNA RELACION DE 10:1 A 20:1. DESPUES DE UNA DOSIS UNICA ADMINISTRADA POR VIA ORAL, EXISTE UNA CANTIDAD MAS DE DEL METABOLITO 2 QUE DEL METABOLITO 1, QUE ESTA PRESENTE EN EL PLASMA DE LA MAYORIA DE LOS TIEMPOS DE NUESTROS EVALUADOS. EL EQUILIBRIO ENTRE EL METABOLITO 2 Y SU FORMA LACTONICA ES pH-DEPENDIENTE. BAJO CONDICIONES FISIOLOGICAS, LA ESTRUCTURA QUIMICA SE ENCUENTRA CASI COMPLETAMENTE EN LA FORMA ACIDA (ACIDO HIDROXICARBOILICO) (RAENSCHE & SOMMER, 1983; LOUHO ET AL, 1984).

DESPUES DE LA ABSORCION ENTERICA DE LA NIFEDIPINA, PARTE ES ELIMINADA METABOLICAMENTE DURANTE EL "EFECTO DE PRIMER PASO" A TRAVES DE LAS ENZIMAS HEPATICAS E INTESTINALES. LA EXTENSION DEL METABOLISMO DE PRIMER PASO SE ENCUENTRA ENTRE EL 30 Y EL 40 %, SI EL 100 % DE ABSORCION ES SUPUESTO (RAENSCHE & SOMMER, 1983).

ELIMINACION.

LA NIFEDIPINA ES CASI COMPLETAMENTE METABOLIZADA, Y SOLO TRAZAS DEL FARMACO INALTERADO PUEDEN SER ENCONTRADAS EN LA ORINA.

ENTRE EL 70 Y EL 80 % DE UNA DOSIS ES EXCRETADA POR LOS RIÑONES EN FORMA DE METABOLITOS ALTAMENTE HIDROSOLUBILES. EL RESTO ES EXCRETADO EN LAS HECEAS TAMBIEN EN LA FORMA METABOLIZADA (RAENSCHE & SOMMER, 1983).

DESPUES DE LA ADMINISTRACION INTRAVENOSA, SE OBTUVIERON VIDAS MEDIAS CORTAS, APROXIMADAMENTE DE 1.5 A 1.7 HORAS (RAENSCHE & SOMMER, 1982; FOSTER ET AL, 1982; KLEINBLOESER ET AL, 1984 B; MALLER ET AL, 1984). DESPUES DE UNA INFUSION INTRAVENOSA DE NIFEDIPINA, RAENSCHE (RAENSCHE & SOMMER, 1982) ENCONTRÓ UNA VIDA

MEDIA DE ELIMINACION DE 10 HORAS. LA DEPURACION PLASMATICA
OSCILA DE 0.45 A 0.42 l/kg/h (GRAENSCHE & SONNER, 1983; FOSTER ET
AL, 1983, KLEINBLOESER ET AL, 1984 a; MALLER ET AL, 1984);
KLEINBLOESER (KLEINBLOESER ET AL, 1985, 1986) ENCONTRO
ALTERACIONES EN ESTOS DOS PARAMETROS AL ADMINISTRAR LA
NIFEDIPINA POR VIA ORAL EN TABLETAS DE LIBERACION SOSTENIDA Y
POR INFUSION INTRAVENOSA A PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL Y
CON CIRROSIS HEPATICA.

LA VIDA MEDIA DE ELIMINACION DE LA NIFEDIPINA DESPUES DE LA
ADMINISTRACION ORAL EN CAPSULAS DE 10 mg OSCILO DE 2.4 A 3.4
HORAS (GRAENSCHE & SONNER, 1983; FOSTER ET AL, 1983; RUMJANTSSEV ET
AL, 1985, KLEINBLOESER ET AL, 1984 a, b). KLEINBLOESER
(KLEINBLOESER ET AL, 1984 c) ENCONTRO UN TIEMPO DE VIDA MEDIA DE
ELIMINACION DE 2 HORAS CON UNA INFUSION RECTAL.

KLEINBLOESER (KLEINBLOESER ET AL, 1984 d), INTENTO DAR UNA
EXPLICACION DE UN FENOMENO ENCONTRADO POR EL MISMO, POR JAKOBSEN
(JAKOBSEN ET AL, 1979) Y POR FOSTER (FOSTER ET AL, 1982), ES
DECIR, EL DE LA PROBABLE EXISTENCIA DE LOS METABOLIZADORES
LENTOS Y RAPIDOS; Y ESCRIBIA LA EXISTENCIA DE UNA OXIDACION
EXTRA, QUE DABA POR CONSECUENCIA ESTA VARIABILIDAD EN LOS
RESULTADOS.

TABURET (TABURET ET AL, 1983), DEBBAS (DEBBAS ET AL, 1986) Y
CHALLENGER (CHALLENGER ET AL, 1986) REALIZARON ESTUDIOS EN
VOLUNTARIOS SANOS CON TABLETAS DE LIBERACION SOSTENIDA CON 20 mg
DE NIFEDIPINA, ENCONTRANDO VIDAS MEDIAS DE 10.8, 6.3 Y 6.1
HORAS RESPECTIVAMENTE, CON UNA BIODISPONIBILIDAD DEL ORDEN DEL
46 % (DEBBAS ET AL, 1986).

FINALMENTE, EN LO REFERENTE A LAS VIDAS MEDIAS DE M2 Y M3, SON MUCHO MAS GRANDES QUE LA DE LA NIFEDIPINA. M2 ES EXCRETADO CON UNA VIDA MEDIA DE APROXIMADAMENTE 10 HORAS Y M3 CON UNA VIDA MEDIA DE 4 A 5 DIAS. UN EFECTO ACUMULATIVO DE LOS METABOLITOS, PARTICULARMENTE DE M3, ES ESPERADO DURANTE LA DOSIFICACION MULTIPLE (RAENSCHE & SOMMER, 1983).

LOS ANTECEDENTES CIENTIFICOS DISPONIBLES DE LA FARMACOCINETICA DE LA NIFEDIPINA SE MUESTRAN EN EL CUADRO III.

CORRELACION ENTRE EFECTOS FARMACOLOGICOS Y FARMACOCINETICOS

TAMBIEN SE HAN APROVECHADO ALGUNOS ESTUDIOS DE FARMACOCINETICA DE LA NIFEDIPINA PARA CORRELACIONAR LOS NIVELES PLASMATICOS ENCONTRADOS Y LOS EFECTOS CARDIOVASCULARES CORRESPONDIENTES, ESPECIFICAMENTE: LA PRESION ARTERIAL Y LA FRECUENCIA CARDIACA, EN VOLUNTARIOS SAPOS (TABURET ET AL, 1983; TRAUDE ET AL, 1985), Y EN PACIENTES CON DIVERSOS GRADOS DE INSUFICIENCIA RENAL (KLEINBERGER ET AL, 1983) Y CON CIRROSIS HEPATICA (KLEINBERGER ET AL, 1983). A DIFERENTES DOSIS, CON TABLETAS DE 20, 30 Y 60 MG; Y CAPSULAS PARA ADMINISTRACION POR VIA SUBLINGUAL CON DOSIS DE 10, 20, 30 Y 40 MG. LOS RESULTADOS INDICARON UNA CORRELACION ENTRE EL EFECTO HIPOTENSOR Y LA DOSIS ADMINISTRADA; POR EJEMPLO, TABURET (TABURET ET AL, 1983) REPORTO UNA CORRELACION SIGNIFICATIVA ENTRE LAS CONCENTRACIONES PLASMATICAS DE NIFEDIPINA Y LOS DECREMENTOS OBSERVADOS EN LA PRESION ARTERIAL MEDIA, EN UN RANGO DE NIVELES PLASMATICOS ENTRE 10 A 250 (ng/ml)

CUADRO III. Antecedentes científicos de la farmacocinética de la nifedipina.

VIA	PRESENTACION	DOSIS (mg)	t máx (h)	C máx (ng/ml)	t _{1/2} β (h)	DEPURACION (l/min)	F (%)	REFERENCIAS
SUBLIN.	CAPSULAS	10	1.5-2* 0.5-1**	20-40* 70-100**				Jakobsen, 1979.
IV ORAL	AMPOLLETAS CAPSULAS	1 10	0.08 0.57	25.9 73.5	1.77 3.4	0.62 0.49	45	Foster, 1983.
IV ORAL SUBLIN. ORAL	AMPOLLETAS CAPSULAS CAPSULAS TABLETAS	1 10 10 20	0.5 1.0 2.0	153.0 97.5 68.0	1.26 2.5 2.5 9.0	0.45	62	Raemsch, 1983.
ORAL	TABLETAS	20	1.63	62.6	10.8	0.55		Taburet, 1983***
IV ORAL ORAL	AMPOLLETAS CAPSULAS TABLETAS	1 2X10 20	1.4 4.2	116.0 25.9	1.7 4.2	0.45	56 52	Kleinbloesem, 1984b.
IV ORAL	INFUSION TABLETAS	4.5 20	3.4	29.0	3.8	0.55	42.5	Kleinbloesem, 1985.****
IV ORAL	AMPOLLETAS TABLETAS	3.5 20	0.0 1.8	205.0 64.0	1.9 5.4		43	Waller, 1984.
ORAL	CAPSULAS	2X10			2.4* 2.2**	0.2* 0.9**		Kleinbloesem, 1984b.
RECTAL	INFUSION	1.3/h		21	2.0	1.1		Kleinbloesem, 1984c.
IV ORAL	INFUSION TABLETAS	3.5 20	1.5	61.4	3.2 6.3	0.55	46	Debbas, 1986.
ORAL ORAL	CAPSULAS TABLETAS	10 20	0.5 1.8	76.0 37.9	1.77 6.1	0.62	45	Rumiantsev, 1985. Chailenar, 1985.

* = Metabolizadores lentos.

** = Metabolizadores rápidos

*** = Pacientes hipertensos.

**** = Pacientes con insuficiencia renal.

***** = Depuración del metabolito MI de la nifedipina.

TRAUBE (TRAUBE ET AL, 1985) TAMBIEN ENCONTRO CAMBIOS SIGNIFICATIVOS EN LA PRESION ARTERIAL Y LA FRECUENCIA CARDIACA, CORRELACIONADOS CON LAS DIVERSAS DOSIS DE NIFEDIPINA ADMINISTRADAS POR VIA SUBLINGUAL. SIN EMBARGO, EL MISMO TRAUBE (TRAUBE ET AL, 1985) SEÑALA QUE OTROS AUTORES NO ENCONTRARON NINGUNA CORRELACION. SE POSTULA QUE ESTAS DIFERENCIAS PUEDEN APOYARSE EN LOS METODOS ANALITICOS USADOS PARA DETERMINAR LAS CONCENTRACIONES PLASMATICAS DEL FARMACO, O EN LAS OLVERAS FORMULACIONES DE LA NIFEDIPINA ADMINISTRADAS A LOS PACIENTES, O BIEN EN LOS NIVELES PLASMATICOS DEL FARMACO QUE SE ALCANZAN Y SE MANTIENEN EN ALGUNOS PACIENTES EN PARTICULAR, O A LA COMBINACION DE ESTOS FACTORES.

KLEINBLOESCH TAMBIEN ENCONTRO UNA CORRELACION SIGNIFICATIVA EN SU TRABAJO REALIZADO EN VOLUNTARIOS SANOS (KLEINBLOESCH ET AL, 1984 ET AL) Y TAMBIEN EVALUO LA INFLUENCIA DE LA FUNCION RENAL SOBRE LA FARMACOCINETICA Y LOS PARAMETROS HEMODINAMICOS DE LA NIFEDIPINA, UTILIZANDO LA INFUSION INTRAVENOSA (4.5 mg EN 45 MINUTOS) Y LA TABLETA DE LIBERACION SOSTENIDA (30 mg) EN PACIENTES CON DIFERENTES GRADOS DE INSUFICIENCIA RENAL (KLEINBLOESCH ET AL, 1985). LOS RESULTADOS INDICAN QUE CAMBIOS EN LA FUNCION RENAL PUEDEN MODIFICAR LA VIDA MEDIA DE ELIMINACION, EL VOLUMEN DE DISTRIBUCION Y OTROS PARAMETROS IMPORTANTES; PERO NO EXPLICAN EL GRAN EFECTO DE DISMINUCION DE LA PRESION ARTERIAL QUE SE OBSERVA CUANDO ES COMPARADO CONTRA LOS VALORES CONTROL, DONDE EL MAXIMO EFECTO EN LA DISMINUCION DE LA PRESION SANGUINEA DIASTOLICA FUE MAS DEL DOBLE EN LA INSUFICIENCIA RENAL SEVERA. DE LA MISMA FORMA, KLEINBLOESCH (KLEINBLOESCH ET AL, 1986) REALIZO UN ESTUDIO SEMEJANTE EN

PACIENTES CON CIRROSIS HEPATICA ENCONTRANDO UNA BUENA CORRELACION ENTRE LA CONCENTRACION PLASMATICA DE NIFEDIPINA Y SUS EFECTOS HEMODINAMICOS, NO HABIENDO DIFERENCIA CON LOS RESULTADOS HEMODINAMICOS ENCONTRADOS EN LOS VOLUNTARIOS SAUDOS. HAMANN (HAMANN ET AL, 1984) ESTUDIO LOS EFECTOS DE LOS CAMBIOS HEMODINAMICOS EN LA CINETICA DE ELIMINACION DE LA NIFEDIPINA EN PERROS, ENCONTRANDO QUE LOS INCREMENTOS EN LA DOSIS ESTABAN RELACIONADOS CON GRANDES EFECTOS HEMODINAMICOS, CON REDUCCIONES SIGNIFICATIVAS EN LA DEPURACION SISTEMICA DEL FARMACO Y CON DESPROPORCIONES EN LAS CONCENTRACIONES PLASMATICAS BAS ALTAS. LOS INCREMENTOS PROGRESIVOS EN LA DOSIS DE NIFEDIPINA PRODUJERON REDUCCIONES EN LA PRESION ARTERIAL Y AUMENTOS EN LA FRECUENCIA CARDIACA, JUNTO CON DECREMENTOS EN EL FLUJO PLASMATICO HEPATICO. KLEINBOESCH (KLEINBOESCH ET AL, 1987), DEMOSTRO QUE EL INCREMENTO EN LA VELOCIDAD DE LA APARICION DE CONCENTRACIONES PLASMATICAS TERAPEUTICAS DE NIFEDIPINA, ES UN DETERMINANTE FUNDAMENTAL DE SUS EFECTOS HEMODINAMICOS EN HUMANOS.

D) USOS TERAPEUTICOS.

LAS APLICACIONES TERAPEUTICAS DE LA NIFEDIPINA SE PUEDEN RESUMIR EN DOS GRUPOS: INDICACIONES CARDIOVASCULARES E INDICACIONES EXTRACARDIOVASCULARES (SMITH, 1986; HOLT & STRAUER, 1983; ANTHAN ET AL, 1980; GHAZZI ET AL, 1977, 1983; HILLARD ET AL, 1982; DEER ET AL, 1981; LAM ET AL, 1986; MCCARTHY & HILLARES, 1986; ANDERSSON ET AL, 1986 a, b, c, d; CAFFOL, 1985; FAURE & VALIOTON, 1986; LEIDERS ET AL, 1985; BRAUPT ET AL, 1986; LANDHARK, 1986; NILSSON, 1986; KAUL ET AL, 1985; FORMAN ET AL,

1986).

SE ENCUENTRAN COMBINADAS LAS INDICACIONES CLINICAS ESTABLECIDAS Y LAS INDICACIONES POTENCIALES, YA QUE OTROS ANTAGONISTAS DEL CALCIO POSEEN MEJOR SELECTIVIDAD PARA OTROS TEJIDOS QUE LA NIFEDIPINA (SINGH, 1986; HOYZ & STRAUER, 1983; HILLARD ET AL, 1983).

LAS APLICACIONES CLINICAS CARDIOVASCULARES DE LA NIFEDIPINA YA ESTABLECIDAS (E.G. EN LOS SINDROMES DE ISQUEMIA MIOCARDICA, EN LA HIPERTENSION ARTERIAL, EN EL SINDROME DE RAYNAUD, ETC.), SON JUSTIFICABLES DADA LA CONSECUENCIA DE SU MECANISMO DE ACCION, RESPONSABLE DE LAS ACCIONES VASODILATORIAS DEL MEDICAMENTO. PERO AL ANALIZAR LOS USOS POTENCIALES DE LA NIFEDIPINA SE OBSERVA QUE EL OBJETIVO ESTA ENCAUSADO EN APROVECHAR SUS EFECTOS SOBRE EL MUSCULO LISO VASCULAR Y DE ALGUNOS ORGANOS.

POR EJEMPLO, EN LA MIGRAÑA, DONDE LA PATOGENESIS NO ES MUY CLARA, SE HA POSTULADO QUE UNA SUSTANCIA NO IDENTIFICADA PRECIPITA UNA CASCADA DE EVENTOS QUE INCLUYEN LA AGRAGACION PLACUETARIA, LIBERACION DE SEROTONINA PLACUETARIA, TROMBOXANO A₂ Y LA ACTIVACION DE PROSTAGLANDINAS QUE PRODUCEN UNA VASOCONSTRICION CEREBRAL LOCALIZADA Y UNA INFLAMACION ESTERIL. ESTO COMUNNENTE ES REFERIDO COMO LA FASE PRODROMICA DE LA MIGRAÑA. ESTA FASE ES SEGUIDA DE UNA VASODILACION CEREBRAL REACTIVA, LA CUAL SE EXTIENDE A LAS ARTERIOLAS CON SENSIBILIDAD DOLOROSA, RESULTANDO EL DOLOR DE CABEZA PULSATIL CARACTERISTICO DE LAS MIGRAÑAS. EL CALCIO ES UN ELEMENTO ESENCIAL EN LA VASOCONSTRICION, Y LOS BLOQUEADORES DEL CANAL LENTO INHIBEN LA ENTRADA DE ESTE ION EN LA CELULA DE LA MUSCULATURA LISA DE ESTOS VASOS. DE ESTE MODO, LOS CALCIOANTAGONISTAS INHIBEN LA

VASOCONSTRICION QUE SE PRESENTA DURANTE LA FASE PRODRONICA, ALIVIANDO O ABOLIENDO LA VASODILATACION REACTIVA RESPONSABLE DE LA VASODILATACION DOLOROSA (MCARTHY Y MILLARES, 1982; ANDERSSON ET AL, 1986 b).

EN LO RELACIONADO A LAS ALTERACIONES DE LA MOTILIDAD ESOFAGICA (ANDERSSON, 1986 a), TALES COMO LA ACALASIA Y EL ESPASMO DIFUSO DEL ESOFAGO, LA NIFEDIPINA HA MOSTRADO REDUCIR LA PRESION DEL ESFINTER ESOFAGICO, LAS CONTRACCIONES ESOFAGICAS, Y TAMBIEN ALIVIAR LOS SINTOMAS, LO CUAL ES EXPLICABLE POR LAS ACCIONES RELAJANTES SOBRE EL MUSCULO LISO DE ESTA REGION ANATOMICA. NO SE HAN REALIZADO EXPERIMENTOS CLINICOS CONTROLADOS EN RELACION A ESTE ASUNTO, PERO LOS PRINCIPIOS TERAPEUTICOS PARECEN PROMISORIOS.

EN CUANTO AL USO DE LA NIFEDIPINA EN ALTERACIONES QUE INVOLUCRAN AL MUSCULO LISO DEL TRACTO URINARIO, ESPECIFICAMENTE EN COLICOS URETERALES, NO SE HA ESTABLECIDO EN LA ACTUALIDAD (ANDERSSON Y FORBAY, 1982 c; CARROL, 1985). AUNQUE LOS RESULTADOS RESULTAN PROMETEDORES DADA LA SUSCEPTIBILIDAD A LA RELAJACION DEL MUSCULO LISO DEL TRACTO URINARIO A LOS CALCIOBLOQUEADORES.

LA APLICACION POTENCIAL DE LA NIFEDIPINA EN LA SUPRESION DE LOS SINTOMAS DEL FEORONDUCTOMA RESULTA ALENTADORA. FAVRE (FAVRE Y VALLON, 1982) DEMOSTRO QUE LA NIFEDIPINA PREVIENE LOS EFECTOS CARDIOVASCULARES DEL EXCESO DE LOS NIVELES PLASMATICOS DE CATECOLAMINAS, MIENTRAS LENDERS (LENDERS ET AL, 1985), DESCRIBIO LOS EFECTOS DE LA NIFEDIPINA EN UN PACIENTE CON FEORONDUCTOMA DE LA VESIGA URINARIA, EL CUAL PRODUCIA SEVEROS MOMENTOS DE PRESION ARTERIAL COMO RESULTADO DE ESTIMULACION MECANICA DURANTE

EL VACIAMIENTO, SIENDO EVIDENTE LA UTILIDAD DE ESTE CALCIOBLOQUEADOR PARA PREVENIR LOS ATAQUES SEVEROS DE HIPERTENSION EN ESTE PADFCIRIENTO.

EN LOS TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL TRACTO GENITAL FEMENINO, ESPECIFICAMENTE EN LAS CONTRACCIONES UTERINAS DOLOROSAS DE LA MENSTRUACION (DISMENORREA), Y EN LA AMENAZA DE PARTO PREMATURO, LA NIFEDIPINA OFRECE GRANDES POSIBILIDADES POR SUS POTENTES EFECTOS RELAJANTES (FORHAN ET AL, 1984; KAUL ET AL, 1985). ADENAS DE SER EFECTIVA EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ASOCIADA AL EMBARAZO.

E) EFECTOS INDESEABLES.

LA MAYORIA DE LAS REACCIONES ADVERSAS DE LA NIFEDIPINA SON PREDECIBLES DE SUS ACCIONES FARMACOLOGICAS, ESPECIALMENTE POR LA VASODILATACTOR PRODUCIDA (REERS, 1983).

LOS EFECTOS ADVERSOS MAS COMUNES SON CEFALEA, ENROJECIMIENTO FACIAL, PALPITACIONES Y EDEMA TALEOLAR. LOS DEMAS SON POCO FRECUENTES Y TRANSITORIOS (LAIN ET AL, 1984), E INCLUYEN A LOS EFECTOS INDESEABLES INESPERADOS, DE TIPO SINDROME O PSEUDOALERGICOS (E.G. RASHES CUTANEOS, ARTICULIAS, CALAMBRES MUSCULARES, CONFUSION MENTAL, NEFROTOXICIDAD, HIPERPLASIA GINGIVAL, ERITROMEALIA Y FIEBRE) (HEBNER, 1984; MYRNED & MINOLM, 1984).

EXISTEN ARTICULOS QUE MENCIONAN EL EFECTO HIPERGLUCEMIANTE DE LA NIFEDIPINA EN CASOS AISLADOS (QUANTE, 1984; CHARLES ET AL, 1981), SIN LA SUFICIENTE EVIDENCIA PARA ESTABLIFERLO COMO UN EFECTO COMUN.

TAMBIEN SE REPORTA QUE LA NIFEDIPINA PRODUCE ISQUEMIA

MIOCARDICA 30 MINUTOS DESPUES DE SU ADMINISTRACION (SACHS, 1985), QUE SE TRADUCE COMO DOLOR RETROESTERNAL. ESTE RARO EFECTO PARADOJICO ES DEBIDO PROBABLEMENTE A LA EXCESIVA HIPOTENSION QUE A VECES SE PRODUCE CUANDO SE ADMINISTRAN DOSES RELATIVAMENTE ALTAS DEL MEDICAMENTO (DE 90 A 120 mg AL DIA).

COMO CASO AISLADO EN UN PACIENTE, SE REPORTA QUE LA NIFEDIPINA PRODUJO HIPOCALEMIA A LAS DOS SEMANAS DE HABER INICIADO EL TRATAMIENTO (TICHLER Y ARMOU, 1985). DEFINITIVAMENTE LA BAJA DE POTASIO ENCONTRADA PUDO HABER SIDO POR OTROS MECANISMOS, PERO POR LO MISMO DE SER UN SOLO CASO, ES NECESARIO REALIZAR FUTURAS INVESTIGACIONES EN ESTE ASUNTO PARA POSTULARLO COMO UN EFECTO PRODUCCION POR LA NIFEDIPINA.

OTRO EFECTO AISLADO ES EL DE DESARROLLO DE DISTURBIA MIOCARDICA INDUCIDA POR NIFEDIPINA (DE MEDINA ET AL, 1985), SIN EXPLICACION APARENTE. ESTE REPORTE QUEDA COMO ANTECEDENTE PARA FUTURAS INVESTIGACIONES AL RESPECTO.

FINALMENTE, DENTRO DE LOS EFECTOS INDESEABLES SUGERENTE RAROS PRODUCCION POR LA NIFEDIPINA, ENCONTRAMOS DISGEUSIA Y DISOSMIA (CLEVENSON Y KENNEDY, 1985), SIN EXPLICACION DEL MECANISMO DE PRODUCCION DE ESTOS EFECTOS.

F) INTERACCIONES FARMACOLOGICAS.

LOS BLOQUEADORES DEL CANAL LENTO DE CALCIO SON PARTICULARMENTE UTILES EN PACIENTES CON DIVERSOS TIPOS DE ALTERACIONES CARDIOVASCULARES, UNA POBLACION EN LA CUAL, LA POLIFARMACIA ES AMPLIAMENTE PRACTICADA Y CON FRECUENCIA ES RACIONALMENTE

APROPIADA. NO ES SORPRENDENTE, ENTONCES, QUE SE PRESENTEN LAS INTERACCIONES CON OTROS FARMACOS (McALLISTER ET AL, 1985).

- FARMACODINAMICAS.

LA NIFEDIPINA PUEDE CONTRARSE RAZONABLEMENTE CON OTROS AGENTES ANTIHIPERTENSIVOS, COMO CON LOS BLOQUEADORES BETA (PROPRANOLOL), LA NITILDINA Y LA CLONIDINA (LAN ET AL, 1984), YA QUE SUPRIMEN EL INCREMENTO REFLEJO DE LA FRECUENCIA CARDIACA. TAMBIEN LAS INTERACCIONES ENTRE LOS ANTAGONISTAS DEL CALCIO Y LOS ANESTESICOS; COMPETAMENTE EL USO SIMULTANEO DURANTE LA ANESTESIA CON PENTANIL-BAFURONIO EN PACIENTES, DONDE SE PRESENTO UN EFECTO INOTROPICO NEGATIVO SIN LA VASODILATACION SOSTENIDA (McALLISTER ET AL, 1985), ACCIONES HEMODINAMICAS TOTALMENTE OPUESTAS A LAS CAUSADAS POR LA NIFEDIPINA. NO SE INDICA CUAL ES EL MECANISMO.

- FARMACOCINETICAS.

EN RELACION A LA ADMINISTRACION SIMULTANEA CON NICOTINA, EXISTEN CONTROVERSIAS EN CUANTO A LOS RESULTADOS, YA QUE MIENTRAS BELZ (BELZ ET AL, 1983) ENCONTRO UN INCREMENTO EN LOS NIVELES PLASMATICOS DE NICOTINA DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE NIFEDIPINA, SIN EXPLICARSE EL MECANISMO; EN CONTRASTE, PEDERSEN (PEDERSEN ET AL, 1983) REPORTO QUE LA NIFEDIPINA ADMINISTRADA JUNTO CON NICOTINA NO PRODUJO ALTERACIONES SIGNIFICATIVAS EN LA FARMACOCINETICA DE ESTA ULTIMA.

G) CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES.

SE CONTRAINDICA EN EL SINDROME CARDIOGENICO, POR LA VASODILATACION GENERALIZADA PROFETA DEL CORDON; INFANTO RECIENTE DEL MIOCARDIO; BLOQUEO A-V; INSUFICIENCIA CARDIACA, DONDE LA ANOMALIA ES EL DEFICIT DE CALCIO ENTRE OTROS FACTORES (FERRIGUES ET AL, 1984).

SU USO EN EL EMBARAZO, AUNQUE ESTUDIOS ADECUADOS EN LA ESPECIE HUMANA NO HAN SIDO REALIZADOS, LA NIFEDIPINA HA MOSTRADO SER TERATOGENICA EN ROEDORES Y EMBRIOTOXICA EN ROEDORES Y CONEJOS A DOSIS MUY ALTAS (DE 10 A 30 VECES MAYORES A LAS RECOMENDADAS EN HUMANOS) (DRUG INFORMATION, 1984). EN CUANTO A LA ALIMENTACION MATERNA NO EXISTEN ANTECEDENTES EN LA LITERATURA, POR LO QUE ESTA CARENCIA DE INFORMACION RECOMIENDA QUE LOS LACTANTES NO SEAN ALIMENTADOS POR SU MADRE CUANDO ESTE BAJO TRATAMIENTO CON NIFEDIPINA.

SE RECOMIENDA TOMAR PRECAUCIONES CUANDO SE ADMINISTRA SIMULTANEAMENTE CON BLOQUEADORES BETA ADRENERGICOS, POR EL RIESGO DE QUE SE PRESENTE HIPOTENSION SEVERA E INSUFICIENCIA CARDIACA (FREDO, 1983; YAGIL ET AL, 1983; SCALLISTER ET AL, 1985).

H) RANGO TERAPEUTICO.

EL RANGO TERAPEUTICO DE LA NIFEDIPINA EN PLASMA HUMANO OSCILA ENTRE 25 Y 100 ng/ml (BACH, 1983), SIN EMBARGO PAENSCH (PAENSCH S SOMMER, 1983) INFORMA QUE EL MINIMO NIVEL TERAPEUTICO EFECTIVO OSCILA ENTRE 10 Y 15 ng/ml; Y HASEGAWA (HASEGAWA ET AL, 1985 B) DESCRIBE QUE EL MAS BAJO NIVEL TERAPEUTICAMENTE EFECTIVO

OSCILARIA DE 20 A 30 mg/ml.

I) DOSIFICACION.

LA DOSIS RECOMENDADA ES DE 10 mg TRES VECES AL DIA POR VIA ORAL; ESTA PUEDE SER AUMENTADA A 20-30 mg SI ES NECESARIO, PERO NO ES ACONSEJABLE ADMINISTRAR MAS DE 180 mg EN UN DIA (NEEULEHAN ET AL, 1985).

J) PRESENTACION FARMACEUTICA.

LA PRESENTACION COMERCIAL DE NIFEDIPINA (CAPSULA), DE LABORATORIOS BAYER (ADALAT), CONTIENE LA SIGUIENTE COMPOSICION QUIMICA: NIFEDIPINA (10 mg), GLICERINA (20.4 mg), AGUA PURIFICADA (43.0 mg), SACARINA SODICA (0.51 mg), ACEITE DE MENTA (0.68 mg), POLIETILENGLICOL (320.0 mg).

LAS CAPSULAS DE GELATINA BLANDA SE PRESENTAN DE COLORACION NARANJA, CON CONTENIDO LIQUIDO VISCOSO AMARILLO, CON OLORES Y SABOR A MENTA.

3.3 METODOS PARA DETERMINAR LA NIFEDIPINA EN FLUIDOS BIOLÓGICOS.

EL PRIMER ESTUDIO CLÍNICO SOBRE LA FARMACOCINÉTICA DE LA NIFEDIPINA FUE REALIZADO POR HORSNER (HORSNER ET AL, 1973), DETERMINANDO LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE LOS VOLUNTARIOS UTILIZANDO NIFEDIPINA MARCADA CON CARBONO RADIACTIVO POR MEDIO DEL MÉTODO ESPECTROFOTOMÉTRICO. DESPUÉS, RAENSCH EN 1972 (DESCRITO POR JARONSEN ET AL, 1978), UTILIZÓ EL MÉTODO FLUORIMÉTRICO, EL CUAL OFRECIÓ DIFICULTADES EN CUANTO A Poca SELECTIVIDAD DEL COMPUESTO, LO QUE MOTIVÓ AL DESARROLLO DE OTROS MÉTODOS MAS PRÁCTICOS.

JARONSEN (JARONSEN ET AL, 1978) DESARROLLO UN MÉTODO DE CROMATOGRÁFIA DE GASES CON LA DETECCIÓN DE CAPTURA DE ELECTRONES, EL CUAL RESULTO SENCILLO EN SU EJECUCION, Y EL LIMITE MÍNIMO DE DETECCIÓN FUE DE 1 µg/ml.

RONDO (RONDO ET AL, 1980) IDENTIFICO LA NIFEDIPINA TAMBIEN POR CROMATOGRÁFIA DE GASES CON CAPTURA DE ELECTRONES; SIN EMBARGO, ESTE MÉTODO RESULTO SER MAS COMPLEJO DESDE EL PUNTO DE VISTA DE PREPARACION DE LA MUESTRA, SIENDO SU LIMITE MÍNIMO DE DETECCIÓN DE 5 µg/ml.

ROSSEEL (ROSSEEL & BOGAERT, 1985) DETERMINO LA NIFEDIPINA EN PLACRA HUMANA POR CROMATOGRÁFIA DE GASES POR CALIBRIDAD CON DETECCIÓN DE NITROGENO, TENIENDO COMO MÍNIMO NIVEL DE DETECCIÓN 1 µg/ml.

MAS ADELANTE, RAENSCH (RAENSCH & SOMMER, 1982), FOSTER (FOSTER ET AL, 1983) Y TRAUBE (TRAUBE ET AL, 1985) UTILIZARON LA CROMATOGRÁFIA DE GASES CON DETECTOR DE CAPTURA DE ELECTRONES PARA LA DETERMINACION DE LA NIFEDIPINA.

LA TÉCNICA DE CROMATOGRÁFIA DE LÍQUIDOS DE ALTA PRECISIÓN (CLAP) FUE ESCOGIDA POR PIETTA (PIETTA ET AL, 1981), RAENSCH (RAENSCH & SOMMER,

1983), BACH, 1983), KLEINHOESEK (KLEINHOESEK ET AL, 1984 a, b, c, d, 1985, 1986) Y DEBBAS (DEBBAS ET AL, 1986), ENCONTRANDO LIMITES DE DETECCION MINIMOS ENTRE 1 Y 3 $\mu\text{g/l}$.

DONLADALOVA (DONLADALOVA ET AL, 1982) UTILIZO AMBOS METODOS CROMATOGRÁFICOS (GASES Y LIQUIDOS), CON LIMITES MINIMOS DE DETECCION MENORES A 1 $\mu\text{g/l}$.

CAPITULO 3. MATERIAL Y METODOS.

3.1 FORMAS FARMACEUTICAS DE NIFEDIPINA.

SE ESTUDIARON DOS FORMAS FARMACEUTICAS: CAPSULAS DE GELATINA BLANDA CON 10 mg DE NIFEDIPINA, DEL MISMO LOTE, COMPRADAS EN FARMACIA PARTICULAR; Y AMPOLLETAS DE 0.2 mg/ml, NO COMERCIALES, DONADAS POR EL LABORATORIO "BAYER DE MEXICO".

LOS NUMEROS DE LOTE FUERON: 2386 PARA LAS CAPSULAS Y 861123 PARA LAS AMPOLLETAS.

3.2 ESTUDIOS "IN VITRO"

a) PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD.

PREVIO AL ESTUDIO DE FARMACOCINETICA EN VOLUNTARIOS SANOS, SE ANALIZARON LAS CAPSULAS DE UN MISMO LOTE SELECCIONADO AL AZAR, PARA DETERMINAR SI EL PRODUCTO CUMPLIA CON LOS PARAMETROS BASICOS DE CALIDAD.

LAS PRUEBAS A LAS QUE SE SOMETIERON LOS MEDICAMENTOS FUERON:

- a) VARIACION DE PESO.
- b) UNIFORMIDAD DE CONTENIDO.
- c) TIEMPO DE RESINTegrACION.

A CONTINUACION SE DESCRIBE EL PROCEDIMIENTO DE CADA PRUEBA:

a) VARIACION DE PESO.

CONSISTE EN LA EXTRACCION DEL CONTENIDO LIQUIDO DE 20 CAPSULAS, Y EN PESARLAS INDIVIDUALMENTE, CALCULANDO EL PESO PROMEDIO, EL CUAL NO DEBERA PRESENTAR UNA DIFERENCIA MAYOR AL 10 % DE DESVIACION ESTANDAR.

b) UNIFORMIDAD DE CONTENIDO.

SE REALIZO MEDIANTE LA NORMA ESTABLECIDA (NORMA INSS, 1704), LA CUAL INDICA QUE EL CONTENIDO DE PRINCIPIO ACTIVO SE MANTENGA ENTRE EL 80 Y EL 110 % DE LA CANTIDAD ANOTADA EN EL HECHURETE (10 mg).

EL PROCEDIMIENTO CONSISTIO EN:

a) OBTENCION DE ESTANDARES Y REACTIVOS.

SE USO NIFEDIPINA EN POLVO COMO PATRON DE REFERENCIA

(CALIDAD USP), Y METANOL COMO SOLVENTE.

ii) PREPARACION DEL PATRON DE REFERENCIA.

SE PESARON CON PRECISION LO mg DEL PATRON DE REFERENCIA DE NIFEDIPINA, SE TRANSFIRIERON A UN MATRAZ VOLUMETRICO DE 10 ml, SE DISOLVIERON Y AFORARON CON METANOL, SE REZOLO LA SOLUCION; TRANSFIRIENDO UNA ALICUOTA DE 5 ml A UN MATRAZ VOLUMETRICO DE 100 ml, AFORANDO Y REZOLANDO CON METANOL NUEVAMENTE. ESTA SOLUCION CONTIENE APROXIMADAMENTE 50 mcg/ml DE NIFEDIPINA.

iii) PREPARACION DE LA MUESTRA.

SE TRANSFIRIO CUANTITATIVAMENTE EL CONTENIDO LIQUIDO DE CADA CAPSULA A UN MATRAZ VOLUMETRICO DE 100 ml, CON AYUDA DE METANOL, SE AFORO CON EL MISMO DISOLVENTE Y SE REZOLO; SE TRANSFIRIO UNA ALICUOTA DE 25 ml A UN MATRAZ VOLUMETRICO DE 50 ml, AFORANDO CON METANOL Y SE REZOLO.

iv) PROCEDIMIENTO DE VALORACION.

SE DETERMINARON LAS ABSORBIENCIAS DE LAS DOS SOLUCIONES A LA LONGITUD DE ONDA DE MAYOR ABSORCION DE 250 nm APROXIMADAMENTE, EMPLEANDO CELDAS DE 1 cm Y METANOL COMO BLANCO DE AJUSTE. SE CALCULARON LOS MILIEGRAMOS DE NIFEDIPINA POR CAPSULA, POR MEDIO DE LA SIGUIENTE FORMULA:

$$C = \frac{A \cdot 1000}{A_0}$$

EN DONDE

C = CONCENTRACION EN mcg/ml EN LA PREPARACION DEL PATRON DE REFERENCIA (50 mcg/ml APROXIMADAMENTE).

A₀ = ABSORBIENCIA OBTENIDA CON LA PREPARACION DEL PATRON DE REFERENCIA.

As a ADESBREANCIA OBTENIDA CON LA PREPARACION DE LA MUESTRA.

c) DESINTEGRACION.

EL TIEMPO DE DESINTEGRACION SE DEFINE COMO EL TIEMPO NECESARIO PARA QUE LAS MUESTRAS FARMACEUTICAS SE DESINTEGREN, Y QUEDEN SOBRE LA BALZA DEL APARATO UNOS RESIDUOS EN FORMA DE MASA SUAVE (EN ESTE CASO RESIDUOS DE CAPSULAS DE CELATINA BLANDA). EL TIEMPO PROMEDIO ES DE APROXIMADAMENTE 30 MINUTOS COMO MAXIMO PARA LA RUPURA DE LAS CAPSULAS DE NIFEDIPINA. SE UTILIZO ACIDO CIGRIBREICO 0.1 M EN UN DESINTEGRADOR MARCA ELEGA.

B) VALIDACION DEL METODO ANALITICO.

a) PRUEBA DE DISOLUCION.

NO SE REALIZO POR LAS RAZONES ANTERIORMENTE EXPUESTAS. (VER CAPITULO 2.1).

b) VALORACION DEL METODO.

EN BASE A LAS TECNICAS PREVIAMENTE DESCRITAS (VER CAPITULO 2.4), SE ELIGIO LA DETERMINACION DE LA NIFEDIPINA EN PLACA POR MEDIO DE CRONATOGRAFIA DE GASES, SIGUIENDO EL METODO REPORTADO POR JARDESEN (JARDESEN ET AL., 1979), AL CUAL SE LE EFECTUARDON DIVERSAS MODIFICACIONES.

1) APARATOS:

PARA LA VALIDACION DEL METODO ANALITICO SE UTILIZO UN

CRONATOGRAFO DE GASES, MARCA HEWLET-PACKARD, MODELO 5940A, CON COLUMNA DE ACERO INOXIDABLE DE 3 mm (DE) X 2 mm (DI) Y 20 PULGADAS DE LONGITUD, EMPACADO CON UCON-982 AL 10 % SOBRE CROMOSORB UAW-BAGS, 80-100 DE MALLA, CON DETECTOR DE CAPTURA DE ELECTRONES. EL GAS ACARREADOR FUE NITROGENO, CON UNA VELOCIDAD DE 25 ml/min. LAS CONDICIONES DE OPERACION FUERON: LA TEMPERATURA DEL DETECTOR Y DEL INYECTOR FUE DE 250 GRADOS CENTIGRADOS, Y LA DE LA COLUMNA FUE DE 250 GRADOS CENTIGRADOS.

II) REACTIVOS:

SE UTILIZO EL ESTANDAR DE NIFEDIPINA, COMPUESTO CRISTALINO PURO DISUELTO EN TOLUENO PARA INYECCION EN EL CRONATOGRAFO (0.1 mcg/ml). ESTA SOLUCION ESTANDAR SE PROTEGIO DE LA LUZ CON PAPEL "CARBON" Y SE ALMACENO A -4 GRADOS CENTIGRADOS, CUANDO MUCHO DURANTE UN DIA, YA QUE LA ESTABILIDAD DE LA NIFEDIPINA DISUELTA EN TOLUENO ES DE APROXIMADAMENTE 24 HORAS (JALODSEN ET AL, 1979).

SE PREPARO UNA SOLUCION "BUFFER" DE TRITISOL A pH DE 7, A BASE DE FOSFATOS.

EL ESTANDAR INTERNO USADO FUE DIAZEPAM (1 mcg/ml EN AGUA), CALIDAD USP.

TOODS LOS REACTIVOS UTILIZADOS FUERON GRADO ANALITICO.

III) CURVA PATRON PARA LA DETERMINACION DE LA NIFEDIPINA EN PLASMA:

- SOLUCION DE REFERENCIA DE LA NIFEDIPINA:

SE PESARON 10 mg DE NIFEDIPINA Y SE DISOLVIERON EN 100 ml DE ACETONA. DE AHI, SE TOMARON 10 ml Y SE AFORO CON AGUA DESTILADA HASTA LLEGAR A 100 ml. SE TOMARON NUEVAMENTE 10 ml Y SE AFORO CON AGUA DESTILADA HASTA 100 ml, OBTENIENDOSE UNA CONCENTRACION FINAL DE 100 ng/ml. A PARTIR DE ESTA SOLUCION, SE OBTUVIERON LAS SIGUIENTES CONCENTRACIONES: 10, 25, 50, 75, 100 Y 150 ng/ml.

- PROCEDIMIENTO:

EN UN TUBO DE VIDRIO PARA CENTRIFUGA DE 10 ml SE ANADIERON: 1 ml DE TITRISOL "BUFFER" (pH 7), 250 μ l DE ESTANDAR INTERNO (1 mg/ml DE DIAZEPAM EN AGUA), 1 ml DE TOLUENO Y 0.5 ml DE LA MUESTRA DE PLASMA.

EL TUBO FUE AGITADO VIGOROSAMENTE EN UN AGITADOR BARCA VORTEX DURANTE 15 SEGUNDOS, Y SE CENTRIFUGO A 3000 rpm DURANTE 10 MINUTOS, Y EL SOBRENADANTE SE INYECTO AL CROMATOGRAFO EN UN VOLUMEN DE 2.5 μ l.

DURANTE TODO EL PROCESO, DICHO TUBO SE PROTEGIO DE LA LUZ CON PAPEL "CARBON".

EL CUADRO IV ILUSTR A EL PROCESO.

CON EL PROPOSITO DE OBTENER LA LINEALIDAD DEL METODO A PARTIR DE LOS DATOS OBTENIDOS, SE DETERMINARON LAS PENDIENTES, INTERCEPTOS Y COEFICIENTES DE CORRELACION DE CADA UNA DE ELLAS.

CON EL FIN DE DETERMINAR SI EL METODO ES REPETIBLE (PRECISO) BAJO CONDICIONES IDENTICAS DE OPERADOR, APARATO Y LABORATORIO, EN DIFERENTES DIAS SE DETERMINO EL COEFICIENTE DE VARIACION PARA CADA UNA DE LAS CONCENTRACIONES.

CUADRO IV. Procedimiento de la preparación de la muestra de nifedipina para la validación del método analítico.

PLASMA	0.5 ml
DIAZEPAM	250 ul (A una concentración de 1 ug/ml)
BUFFER	0.5 ml
NIFEDIPINA	100 ul (A una concentración de 1 ug/ml)

AGITAR 15 MINUTOS Y AGREGAR:

TOLUENO 1 ml

AGITAR 30 SEGUNDOS

CENTRIFUGAR A 3,000 RPM DURANTE 15 MINUTOS

INYECTAR AL CROMATOGRAFO 2.5 ul DEL SOBRENADANTE.

* En un tubo para centrifuga de 10 ml.

3.3 ESTUDIOS *VIVO*.

A) MUESTRAS FARMACÉUTICAS Y ESTÁNDARES.

ESTA INDICADO EN EL INCISO 3.1.

B) SELECCIÓN DE VOLUNTARIOS.

SE SELECCIONARON SEIS VOLUNTARIOS, DEL SEXO MASCULINO, ENTRE 20 Y 40 AÑOS DE EDAD, Y UN PESO ENTRE 60 Y 80 kg. CLÍNICAMENTE SANOS POR MEDIO DE UNA HISTORIA CLÍNICA COMPLETA (INTERROGATORIO) EXAMEN FÍSICO), Y ESTUDIOS DE LABORATORIO Y CABINETE (BIOMETRIA HEMÁTICA, QUÍMICA SANGUÍNEA, ELECTROCARDIOGRAMA, UFIARMIAIS).

PREVIO AL ESTUDIO, A LOS VOLUNTARIOS SE LES DIO A CONOCER EL OBJETIVO, PROTOCOLO Y EFECTOS COLATERALES POTENCIALES DEL MEDICAMENTO, QUIEREN POR ESCRITO DIERON SU CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPAR EN EL MISMO (ANEXO 1), CONOCIENDO SU DERECHO DE ABANDONAR EL ESTUDIO EN EL MOMENTO QUE ASI LO DESSEAN.

EN EL CUADRO V SE DESCRIBEN LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS VOLUNTARIOS QUE PARTICIPARON EN EL ESTUDIO DE LA FARMACOCINETICA DE LA NIFEDIPINA.

C) DISEÑO.

EL DISEÑO UTILIZADO PARA LA ADMINISTRACION DE LA NIFEDIPINA, FUE UN CUADRADO LATINO RANDOMIZADO DE 3 X 3 VIAS, EL CUAL SE PRESENTA EN EL CUADRO VI.

CUADRO V. . Características de los 6 voluntarios participantes en el estudio de la farmacocinética de la nifedipina. *

VOLUNTARIO	EDAD (años)	PESO (kg)	ESTATURA (m)	OCUPACION
1	28	71	1.70	Empleado
2	28	78	1.75	Eventual
3	20	65	1.60	Comerciante
4	30	78	1.70	Vigilante
5	42	75	1.65	Empleado
6	31	62	1.60	Estudiante
\bar{X}	29.83	71.28	1.66	
D.E.	7.11	7.362	0.062	

* = Todos los voluntarios pertenecen al sexo masculino.

CUADRO VI . Diseño Cuadrado Latino Randomizado de 3 X 3 Vías, aplicado en el estudio de Farmacocinética de Nifedipina en voluntarios sanos.

GRUPO	SUBGRUPO	VIAS DE ADMINISTRACION		
	No. VOLUNTARIOS	1a. SEMANA	2a. SEMANA	3a. SEMANA
A	1 - 2	IV	O	S
B	3 - 4	O	S	IV
C	5 - 6	S	IV	O

Clave: IV = Intravenosa; O = Oral por deglución; S = Sublingual.

D) PROTOCOLO EXPERIMENTAL.

a) ADMINISTRACION DE LA NIFEDIPINA.

LOS SUJETOS NO INGERIERON MEDICAMENTOS O BEBIDAS ALCOHOLICAS EN LOS SIETE DIAS PREVIOS AL ESTUDIO, NI ALIMENTOS EN LAS DIEZ HORAS ANTERIORES AL MISMO, EL CUAL SE INICIO A LAS 7:00 HORAS. LA ADMINISTRACION DE LA NIFEDIPINA SE HIZO DE ACUERDO AL SIGUIENTE ESQUEMA:

i) POR VIA SUBLINGUAL (CAPSULAS DE 10 mg, DOSIS UNICA):

A LOS VOLUNTARIOS SE LES INDICO QUE MASTICARAN LA CAPSULA DE GELATINA BLANDA PERO SIN DEGLUTIR EL CONTENIDO, POR LO MENOS DURANTE CINCO MINUTOS.

ii) VIA ORAL POR DEGLUCION (CAPSULAS DE 10 mg, DOSIS UNICA):

A LOS VOLUNTARIOS SE LES INDICO QUE DEGLUTIERAN LA CAPSULA ACOMPAÑADA CON 100 ml DE AGUA DESTILADA.

iii) VIA INTRAVENOSA (AMPOLLETAS DE 0.2 mg/2 ml, DOSIS 0.015 mg/kg):

A LOS VOLUNTARIOS SE LES INYECTO POR VIA ENDOVENOSA LENTAMENTE EL VOLUMEN CORRESPONDIENTE A SU DOSIS, POR MEDIO DE UNA JERINGA ESTERIL CUBIERTA PARA EVITAR LA EXPOSICION A LA LUZ, EN UN LAPSO DE APROXIMADAMENTE CINCO MINUTOS.

EL DESAYUNO FUE LIGERO, Y ADENAS TUVIERON UN ALMUERZO LIBRE DE GRASAS, A LAS TRES Y SIETE HORAS DESPUES DE INICIADO EL ESTUDIO, RESPECTIVAMENTE. DEBIDO A LA ALTA SENSIBILIDAD DE LA NIFEDIPINA A LA LUZ, SE EVITO LA EXPOSICION A CUALQUIER FUENTE

LUMINOSA DEL FARMACO A ADMINISTRAR, DE LA MUESTRA SANGUINEA OBTENIDA, Y DE LOS PROCEDIMIENTOS DE ALMACENAMIENTO DEL PLASMA, CUBRIENDO LA JERINGA ESTERIL Y LOS TUBOS DE ENSAYE HASTA SU ANALISIS.

b) TOMA Y MANEJO DE LAS MUESTRAS.

SE OBTUVO SANGRE VENOSA DE LA CARA ANTERIOR DEL ANTEBRAZO, POR MEDIO DE UN CATETER ("PURZOCAT" DEL NUMERO 10), CON EL SIGUIENTE HORARIO: 0 HORAS, 5 MINUTOS (EXCLUSIVAMENTE LA VIA INTRAVENOSA), 15, 30, 45, 60 MINUTOS, 2, 4, 6 Y 8 HORAS.

DESPUES DE CADA TOMA DE SANGRE SE PASARON DE 0.2 A 0.3 ml (200 A 300 U) DE HEPARINA PARA MANTENER EL CATETER PERMEABLE.

CADA MUESTRA DE SANGRE FUE DE 5 ml Y SE COLOCO EN TUBOS PREVIAMENTE HEPARINIZADOS, CUBIERTOS DE LA LUZ Y MARCADOS PARA SU FACIL IDENTIFICACION. SE CENTRIFUGARON A 3000 rpm DURANTE 10 MINUTOS, Y EL PLASMA SEPARADO SE ALMACENO EN ALICUOTAS DE 3 ml CUBIERTAS CON PAPEL "PARAFILM" Y DE "CARBON", A UNA TEMPERATURA DE -20 GRADOS CENTIGRADOS, HASTA SU ANALISIS.

DURANTE LAS TRES FASES DE ADMINISTRACION (ORAL POR DEGLUCION, ORAL SUBLINGUAL Y INTRAVENOSA), LOS VOLUNTARIOS PERMANECERON EN POSICION SUPINA O SENTADOS DURANTE LAS TRES HORAS SIGUIENTES A LA DOSIFICACION, SIENDO CUIDADOSAMENTE VIGILADOS POR LA POTENCIAL APARICION DE EFECTOS INDESEABLES (CEFALEA, ENROJECIMIENTO FACIAL Y NARCES).

SE OBTUVIERON REGISTROS DE PULSO Y DE PRESION ARTERIAL POR MEDIO DE UN ESFIGMOMANOMETRO DE MERCURIO Y UN ESTETOSCOPIO CADA 30 MINUTOS DURANTE LAS DOS HORAS SIGUIENTES A LA ADMINIS-

TRACION ORAL Y SUBLINGUAL; Y A LOS 15, 30, 45, 60, 90 Y 120
MINUTOS DESPUES DE LA ADMINISTRACION INTRAVENOSA.

(c) METODO ANALITICO.

SE REALIZO DE ACUERDO A LO INDICADO EN EL INCISO 3.2.B.

3.4 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.

LOS RESULTADOS OBTENIDOS DE CADA UNA DE LAS TRES VIAS DE ADMINISTRACION, SE GRAFICARON DE LA SIGUIENTE FORMA: EN LAS ABSCISAS EL TIEMPO, Y EN LAS ORDENADAS LA CONCENTRACION.

SE OBTUVIERON LOS SIGUIENTES PARAMETROS FARMACOCINETICOS:

- a) CONCENTRACION PLASMATICA MAXIMA (C_{max}).
- b) TIEMPO MAXIMO (T_{max}).
- c) AREA BAJO LA CURVA (ABC).
- d) VIDA MEDIA DE ELIMINACION (t_{1/2}).
- e) VOLUMEN DE DISTRIBUCION (V_d).
- f) VOLUMEN DE DISTRIBUCION (V_d area).
- g) DEPURACION CORPORAL TOTAL (CL).
- h) BIODISPONIBILIDAD ABSOLUTA (F).

CALCULO DE LOS PARAMETROS FARMACOCINETICOS.

EL AREA BAJO LA CURVA FUE CALCULADA POR MEDIO DE LA REGLA TRAPEZOIDAL Y EXTRAPOLADA AL INFINITO (NEUBURGER ET AL, 1980).

EN EL ESTUDIO POR VIA INTRAVENOSA, EL ABC FUE OBTENIDA DE ACUERDO AL AJUSTE DE CURVAS QUE SE REFIEREN AL MODELO ABIERTO DE DOS COMPARTIMIENTOS, MEDIANTE EL PROGRAMA COMPUTARIZADO DE LA HEWLETT-PACKARD HP 9800A, USANDO EL PROCEDIMIENTO DE REGRESION NO LINEAR DE HARRUARDT (HEWLETT-PACKARD, 1984), Y SE RESOLVIERON SIMULTANEAMENTE MEDIANTE LAS FORMULAS MATEMATICAS QUE APARECEN EN EL APENDICE 2 (CRACHSCH & SOMMER, 1983).

LOS PROMEDIOS DE LAS CONCENTRACIONES PARA CADA TIEMPO DE MUESTREO EN LAS TRES VIAS DE ADMINISTRACION DE LA NIFEDIPINA, SE SOBRETIERON

AL ANALISIS DE VARIANZA (WAGNER, 1975), ASI COMO LA VARIABLE "AREA BAJO LA CURVA", PARA ESTABLECER DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS. EN EL CASO DE LOS RESULTADOS DE C MAX Y C MIN, SE SOMETIERON A LA PRUEBA DE "U" Y AL ANALISIS DE VARIANZA PARA ESTABLECER DIFERENCIAS ESTADISTICAMENTE SIGNIFICATIVAS (P < 0.05).

PARA LA VALIDACION DEL METODO ANALITICO SE UTILIZO EL PROCEDIMIENTO ESTADISTICO SECON SMITH (SMITH & STEUART, 1981).

CALCULO DE LOS PARAMETROS FARMACODINAMICOS.

LAS VARIABLES HEMODINAMICAS (PRESION ARTERIAL Y FRECUENCIA CARDIACA) SE ANALIZARON INDIVIDUALMENTE, OBTIENIENDO LA DIFERENCIAL ENTRE LAS PRESIONES ARTERIALES SISTOLICA Y DIASTOLICA (DELTA MAX PA), Y LA DIFERENCIAL DE LA FRECUENCIA CARDIACA (DELTA MAX FC), CORRELACIONANDOSE ESTOS VALORES CON LA CONCENTRACION PLASMATICA EN EL MOMENTO DEL EFECTO MAXIMO.

LAS VARIABLES INDIVIDUALES SE GRAFICARON DE LA SIGUIENTE FORMA: EN LAS ABCISAS LA CONCENTRACION PLASMATICA, Y EN LAS ORDENADAS EL EFECTO FARMACOLOGICO.

CAPITULO 4. RESULTADOS.

4.1 ESTUDIOS SIN VITRINA.

A) CONTROL DE CALIDAD.

- VARIACION DE PESO.

EN EL CUADRO VII SE PRESENTAN LOS RESULTADOS OBTENIDOS, LOS CUALES SE INTERPRETARON DE ACUERDO A LA NORMA CORRESPONDIENTE (NORMA INSS, 1984), DONDE SE MENCIONA QUE CADA UNO DE LOS PESOS INDIVIDUALES DEBERA ESTAR ENTRE EL 90 Y EL 110 % DEL PESO PROMEDIO.

EL PESO PROMEDIO DE LAS CAPSULAS CON EL CONTENIDO LIQUIDO FUE DE 0.7017 ± 0.0149 g, Y EL PESO PROMEDIO DE LAS CAPSULAS SIN EL CONTENIDO LIQUIDO FUE DE 0.2707 ± 0.01287 g, OBTENIENDOSE UNA 4.23 % DE VARIACION.

LA VARIACION DE PESO DE LAS CAPSULAS, CON EL CONTENIDO LIQUIDO FUE DE UN 2.123 %, Y SIN EL CONTENIDO LIQUIDO FUE DE 4.23 %, AMBOS DENTRO DEL LIMITE PERMITIDO QUE ES HASTA DE 10 %.

- UNIFORMIDAD DE CONTENIDO.

EN EL CUADRO VIII SE MUESTRAN LOS RESULTADOS OBTENIDOS CON RELACION A LA UNIFORMIDAD DE CONTENIDO DEL PRINCIPIO ACTIVO CON CAPSULAS CON 10 mg DE NIFEDIPINA (MEMBRETE).

EL CONTENIDO DE PRINCIPIO ACTIVO SE MANTUVO EN LOS LÍMITES DE 85 A 110 % DE LA CANTIDAD AMOTADA EN EL MEMBRETE (10 mg).

- DESINTEGRACION.

EN EL CUADRO IX APARECEN LOS RESULTADOS DE LOS TIEMPOS DE DESINTEGRACION DE LAS CAPSULAS DE GELATINA BLANDA (TOTAL: 6

CUADRO VII . Variación de peso de 20 cápsulas de gelatina blanda con 10 mg de nifedipina. No. de lote: Z396.

No. CAPSULA	PESO (g)	PESO (g)*	No. CAPSULA	PESO (g)	PESO (g)*
1	0.7112	0.2860	11	0.6946	0.2653
2	0.7422	0.3213	12	0.7036	0.2824
3	0.6899	0.2563	13	0.6775	0.2498
4	0.7037	0.2721	14	0.7090	0.2768
5	0.6790	0.2477	15	0.7103	0.2792
6	0.6946	0.2655	16	0.7083	0.2755
7	0.6983	0.2631	17	0.6999	0.2664
8	0.7228	0.2910	18	0.6936	0.2570
9	0.6985	0.2641	19	0.7085	0.2786
10	0.6820	0.2508	20	0.7065	0.2698
			\bar{X} =	0.7017	0.2709
			D.E. =	0.0149	0.0169

* = Peso sin contenido.

<u>No. de cápsula</u>	<u>ABSORBANCIA</u>	<u>% DE CONTENIDO</u>
ESTANDAR	0.6423	100.00
1	0.5786	90.08
2	0.5990	93.25
3	0.5794	90.20
4	0.6123	95.32
5	0.5636	87.74
6	0.6279	97.75
7	0.6193	96.41
8	0.6359	99.00
9	0.5774	89.89
10	0.6522	101.52
\bar{X}	0.6045	94.11
D.E.	0.0294	4.588

CUADRO VIII. UNIFORMIDAD DE CONTENIDO DE NIFEDIPINA EN
CAPSULAS CON 10 mg (MEBRETE).

CUADRO IX. Tiempo de desintegración de 6 cápsulas de gelatina blanda con 10 mg de nifedipina. No. de lote: Z386.

No. de cápsula.	Tiempo de desintegración (minutos).
1	5
2	6
3	5
4	6
5	6
6	6
	$\bar{X} = 5.6666$ D.E. = 0.5163

CAPSULAS).

EL TIEMPO MAXIMO ESTABLECIDO POR LA NORMA ES DE 30 MINUTOS (NORMA IMSS, 1984), Y EL RESULTADO ENCONTRADO FUE DE 5.46 ± 0.516 MINUTOS.

B) VALIDACION DEL METODO ANALITICO.

- LINEARIDAD.

EN LA FIGURA 7 SE MUESTRA LA RELACION LINEAL QUE PRESENTO EL METODO CROMATOGRAFICO, GRAFICANDO LA CONCENTRACION (ug/ml) DE NIFEDIPINA CONTRA LA RAZON DE ALTURAS ENTRE LA NIFEDIPINA Y EL ESTANDAR INTERNO, PARA LA CUANTIFICACION DE NIFEDIPINA EN PLASMA.

LA LINEARIDAD SE ANALIZO EN EL RANGO DE CONCENTRACIONES DE 25 ug/ml A 125 ug/ml.

MEDIANTE UN ANALISIS DE REGRESION POR EL METODO DE MINIMOS CUADRADOS SE OBTUVO LA ECUACION DE UNA LINEA RECTA, CON PENDIENTE DE 0.137, INTERCEPTO DE -0.85632 Y UN COEFICIENTE DE CORRELACION DE 0.99685.

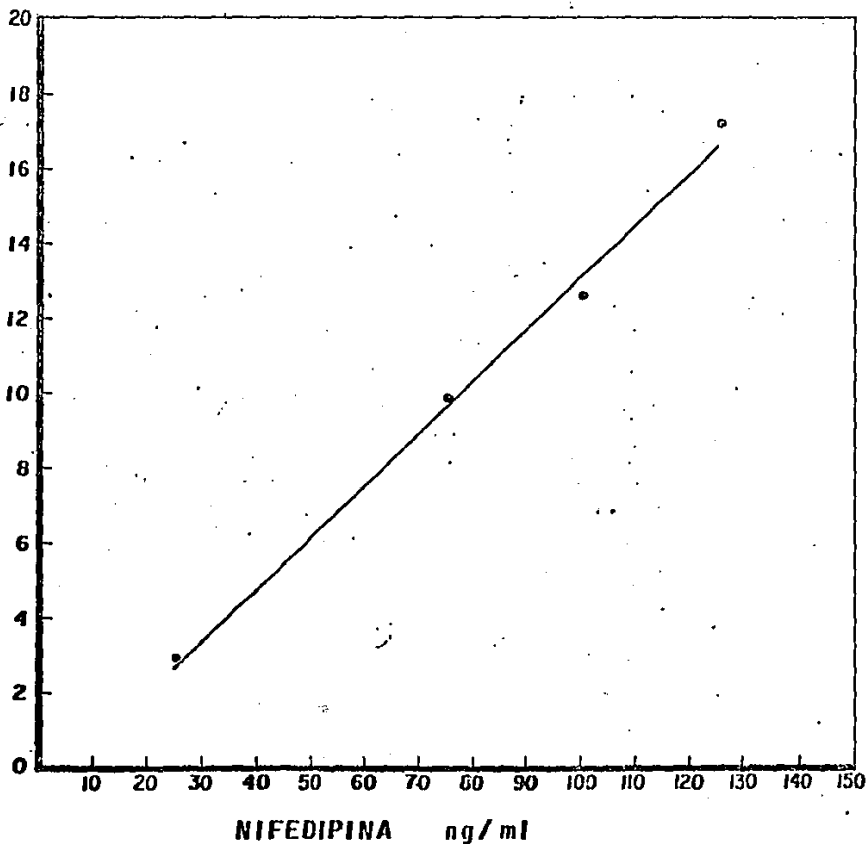
LA ECUACION DE LA LINEA RECTA ENCONTRADA FUE:

$$y = (0.137)x - 0.85632$$

EL VALOR DEL COEFICIENTE DE CORRELACION (0.99685) INDICA QUE ES CONFIABLE LA RELACION LINEAL DEL METODO ANALITICO.

- EXACTITUD Y PRECISION.

FIGURA 7 Linealidad de nifedipina en plasma.



DATOS

NIFEDIPINA (ng/ml)	RAZON ALT. x 10 ⁻¹ NIFEDIPINA/DIAZEPAM
25	2.772
75	9.669
100	12.422
125	17.066

PENDIENTE = .139
 INTERCEPTO = .65632
 FACTOR DE CORRELACION = .99685

LA EXACTITUD Y PRECISION DEL METODO FUE ESTUDIADA EFECTUANDO RECOBROS DE CANTIDADES CONOCIDAS DE BIFENILINA QUE FUERON ADICIONADAS A MUESTRAS DE PLASMA "LIMPIO" SIGUIENDO EL METODO DESCRITO.

EN EL CUADRO Y APARECEN LOS RESULTAVOS OBTENIDOS. SE OBSERVA QUE TODAS LAS CONCENTRACIONES EVALUADAS SE ENCONTRARON POR ENCIMA DEL 85 % DE RECOBRO, LO CUAL INDICA UNA ACEPTABLE RECUPERACION DEL COMPUESTO DEL LIQUIDO PLASMATICO.

CUADRO X. Exactitud y precisión en el método de determinación plasmática de nifedipino.

CANTIDAD AÑADIDA (ng/ml)	NUMERO DE DETERMINACIONES	RECORSO (%)	COEFICIENTES DE VARIACION (%)
25	6	89.6	9.0
50	6	90.0	8.5
75	6	91.3	8.0
100	6	93.2	4.5
125	6	94.0	3.7

4.2 ESTUDIOS *VIVO*

A) METODO ANALITICO.

COMO SE APUNTO EN EL INCISO 4.1 B, EL METODO ANALITICO FUE VALIDADO EN CUANTO A LINEALIDAD, EXACTITUD Y PRECISION, SIENDO APROPIADO PARA LA DETERMINACION ANALITICA DE LA NIFEDIPINA EN EL PLASMA DE LOS VOLUNTARIOS PARTICIPANTES EN ESTE ESTUDIO.

EN LA FIGURA 6, SE MUESTRAN LOS CROMATOGRAMAS DE UNA MUESTRA PLASMATICA (TESTIGO) (A), DE OTRA MUESTRA PLASMATICA AL TIEMPO 0, CON ESTANDBAR INTERNO (DIACEPAR) (B), Y UNA ULTIMA MUESTRA PLASMATICA CON DIACEPAR Y NIFEDIPINA (C), DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE 10 mg POR VIA ORAL. COMO PUEDE OBSERVARSE, LOS PICOS SE ENCUENTRAN BIEN SEPARADOS, INDICANDO UNA ADECUADA RESOLUCION.

B) ESTUDIO PRELIMINAR DE LA MEDICINA EN CLASDA.

LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN EL ESTUDIO PRELIMINAR EN UN VOLUNTARIO ADULTO SAPO, SE PRESENTAN EN LA FIGURA 7.

LOS RESULTADOS OBTENIDOS FUERON UTILIZADOS PARA DETERMINAR SI LAS CONCENTRACIONES PLASMATICAS ALCANZADAS ERAN DETECTADAS EN EL CROMATOGRAFO DE GASES POR MEDIO DEL METODO DE DETERMINACION ANALITICA SELECCIONADO, Y SI LOS TIEMPOS DE MUESTREO ERAN ADECUADOS PARA EL ESTUDIO DE LA FARMACOCINETICA DE LA NIFEDIPINA. LA DOSIS ADMINISTRADA FUE DE UNA CAPSULA DE 10 mg, POR VIA ORAL CON DEGLUCION.

LAS CARACTERISTICAS DEL VOLUNTARIO FUERON LAS SIGUIENTES:

SEXO: MASCULINO.

FIGURA 8 Cromatogramas obtenidos en plasma humano. A) Testigo. B) Con estándar interno (Diazepam, 250 μg) C) Con Diazepam y Nifedipina (20 ng/ml.)

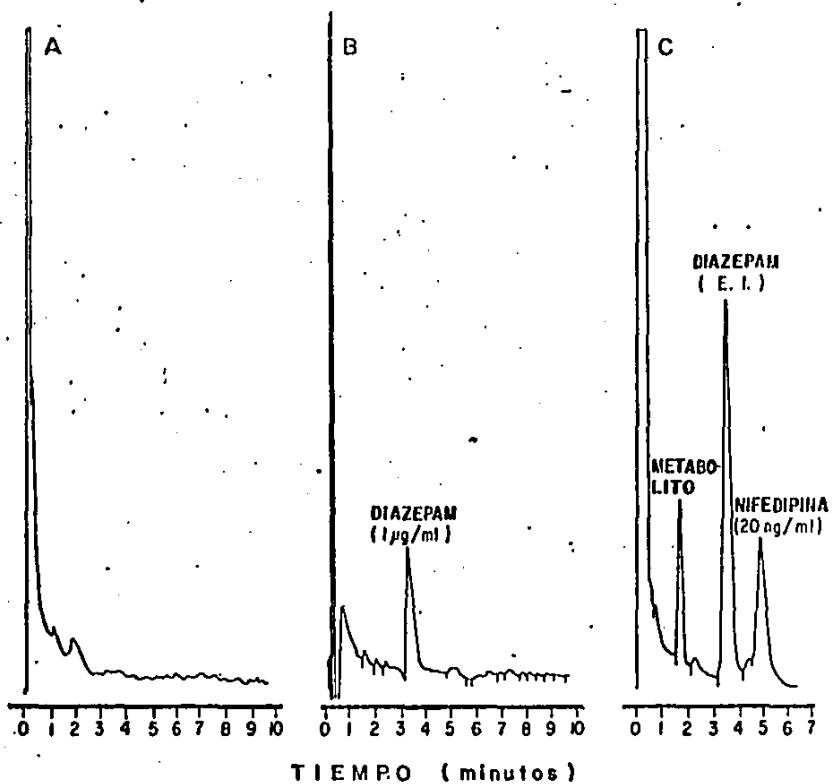
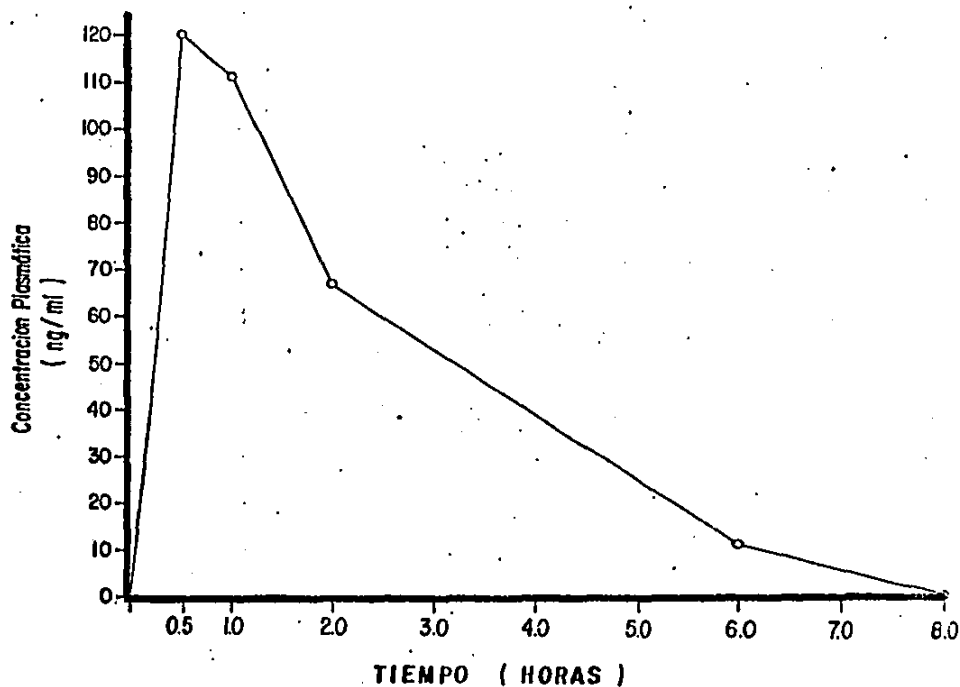


FIGURA 9. Concentraciones plasmáticas obtenidas en un voluntario después de la administración oral de 10mg de nifedipina en dosis única. (Estudio preliminar).



EDAD: 26 AÑOS.

ESTATURA: 1.73 CM.

OCCUPACION: ESTUDIANTE.

OTROS: SANO, SIN TOXICOMANIAS, SE PRESENTO AL ESTUDIO EN AYUNAS. LOS EFECTOS INDESEABLES MAS COMUNES PRESENTADOS DURANTE LAS TOMAS DE SANGRE FUERON SECALEA, NARIZ Y RUBOR FACIAL, QUE REMITIERON ESPONTANEAMENTE AL CABO DE 4 HORAS.

C) ESTUDIO DE LA FARMACOCINETICA EN VOLUNTARIOS.

EN EL CUADRO XI SE MUESTRAN LAS CONCENTRACIONES PLASMATICAS ENCONTRADAS EN LOS SEIS VOLUNTARIOS SANOS, A LOS DIFERENTES TIEMPOS DE MUESTREO, Y EN LAS TRES VIAS DE ADMINISTRACION.

COMO PUEDE OBSERVARSE, EN EL CASO DE LA VIA ORAL SE PRESENTA EL PICO MAXIMO A LOS 30 MINUTOS EN TODOS LOS VOLUNTARIOS; Y A LOS 60 MINUTOS EN LA VIA SUBLINGUAL, TAMBIEN EN TODOS LOS VOLUNTARIOS.

EN EL CUADRO XII SE MUESTRAN LOS PROMEDIOS DE LAS CONCENTRACIONES PLASMATICAS EN LAS TRES VIAS DE ADMINISTRACION.

CON LOS DATOS DE LA CONCENTRACION PLASMATICA, SE PROCEDIO A REALIZAR LAS ESTIMACIONES PRELIMINARES PARA IDENTIFICAR EL MODELO FARMACOCINETICO, EL AREA BAJO LA CURVA (ABC) Y LOS PARAMETROS PROPIOS DE CADA MODELO (A, B, C, ALFA, BETA, k_a , k_d).

LOS RESULTADOS SE APOTAN EN EL CUADRO XIII.

COMO PUEDE VERSE, EL MODELO FARMACOCINETICO SE ADAPTA AL DE DOS COMPARTIMIENTOS CUANDO EL MEDICAMENTO SE ADMINISTRO POR LA VIA INTRAVENOSA, Y DE UNO O DOS COMPARTIMIENTOS DESPUES DE LA ADMINISTRACION ORAL Y SUBLINGUAL.

VOLUNTARIO	VIA	TIEMPO (HORAS)									
		0.0	0.08	0.25	0.50	0.75	1.00	2.00	4.00	6.00	8.00
1	IV	0.0	39.5	29.8	22.5	18.1	12.9	8.9	4.5	1.9	0.0
	O	0.0	--	77.5	149.1	121.3	82.5	45.9	21.6	9.7	4.0
	S	0.0	--	39.2	59.4	81.5	89.8	45.2	22.3	14.5	5.5
2	IV	0.0	40.5	31.6	21.0	18.3	13.4	9.7	5.6	2.0	0.0
	O	0.0	--	78.4	151.4	126.1	87.7	53.3	27.3	10.1	4.1
	S	0.0	--	40.8	56.8	82.8	93.6	48.7	26.0	13.5	3.0
3	IV	0.0	49.3	38.8	33.2	21.8	15.0	9.7	3.4	1.5	0.0
	O	0.0	--	66.1	145.6	117.3	75.8	55.1	31.8	13.6	2.4
	S	0.0	--	44.2	57.4	72.1	92.7	49.8	32.7	18.8	4.5
4	IV	0.0	49.1	41.6	26.5	17.4	10.0	7.2	3.8	1.0	0.0
	O	0.0	--	67.6	128.6	109.9	72.1	51.5	29.2	11.9	1.7
	S	0.0	--	42.4	54.0	70.2	91.3	51.0	35.7	10.6	3.5
5	IV	0.0	45.4	39.5	23.1	15.4	11.7	6.0	3.2	1.1	0.0
	O	0.0	--	53.1	106.0	87.7	50.5	27.0	10.0	5.8	1.7
	S	0.0	--	51.6	59.3	72.7	93.1	57.5	44.6	24.6	6.0
6	IV	0.0	49.9	38.1	23.6	16.4	11.1	6.4	4.4	1.8	0.0
	O	0.0	--	76.7	124.2	108.4	68.9	46.8	27.9	13.7	4.2
	S	0.0	--	55.1	63.7	79.8	97.0	59.5	43.6	25.4	6.7

CUADRO X1. Concentraciones plasmáticas de nifedipina (ng/ml) en 6 voluntarios adultos sanos por diferentes vías de administración (IV=Intravenosa, dosis 0.015mg/kg.; O=Oral por deglución, dosis 10 mg.; S=Sublingual, dosis 10 mg.)

CUADRO XII. Promedio de las concentraciones plasmáticas de la nifedipina encontradas en 6 voluntarios adultos sanos por tres vías de administración.

VIA	TIEMPO (HORAS)									
	0.0	0.08	0.25	0.50	0.75	1.00	2.00	4.00	6.00	8.00
IV	0.0	45.6	36.5	24.9	18.2	12.3	7.9	4.1	1.5	0.0
		+4.6	+4.7	+4.4	+2.3	+1.7	+1.6	+0.8	+0.1	
O	0.0	--	69.9	134.1	111.7	72.9	46.6	24.6	10.8	2.9
			+9.7	+17.7	+13.5	+12.9	+10.2	+7.9	+2.9	+1.3
S	0.0	--	45.5	58.4	76.5	92.9	51.9	34.1	19.2	4.8
			+6.3	+3.2	+5.4	+2.4	+5.4	+9.0	+4.9	+1.4

CUADRO XIII. Parámetros farmacocinéticos iniciales en 6 voluntarios adultos sanos después de la administración oral (10 mg) e intravenosa (0.015 mg/kg) de nifedipina.

VOLUNTARIO	VIA	PARAMETROS FARMACOCINETICOS								
		ABC _{0-∞} (ng·h/ml)	MODELO ABIERTO	A (ng·h/ml)	B (ng·h/ml)	alfa (h ⁻¹)	beta (h ⁻¹)	ka (h ⁻¹)	kd (h ⁻¹)	C (ng·h/ml)
1	IV	60.164	2C	28.526	16.317	2.47	0.333			
	O	268.756	2C	746.781	98.094	5.26	0.406	7.368		844.856
	S	261.096	2C	79.437	93.57	1.63	0.349	3.149		173.013
2	IV	63.582	2C	30.427	16.317	2.47	0.300			
	O	323.406	2C	27.834	150.985	0.62	0.450	3.203		178.819
	S	254.447	1C					2.278	0.408	136.577
3	IV	65.55	2C	42.814	11.974	1.576	0.313			
	O	285.60	1C					3.938	0.410	149.66
	S	279.90	1C					2.105	0.375	135.723
4	IV	55.25	2C	52.517	5.905	1.881	0.175			
	O	267.87	1C					3.863	0.429	143.700
	S	269.50	1C					1.800	0.390	149.151
5	IV	53.351	2C	48.234	5.902	1.889	0.199			
	O	162.212	2C	310.776	60.126	4.206	0.442	7.824		370.898
	S	321.301	1C					1.921	0.327	142.861
6	IV	59.456	2C	51.357	7.612	2.211	0.182			
	O	297.027	2C	50.251	111.913	1.746	0.397	11.997		162.157
	S	341.915	1C					2.125	0.327	143.402

Clave: Interceptos de la recta: A=fase de distribución; B=fase de eliminación; C=fase de absorción.
 alfa = fase de distribución. beta = fase de eliminación.
 ka = constante de absorción. kd = constante de eliminación.

EL METODO COMPUTARIZADO UTILIZADO PARA ESTE PROPOSITO FUE EL DISENADO SEGUN ESTRIP (BROWN I HANNO, 1978).

POSTERIORMENTE, CON LOS DATOS DE AUC, SE PROCEDEO A OBTENER LA BIODISPONIBILIDAD ABSOLUTA DE LAS VIAS ORAL Y SUBLINGUAL.

EN EL CUADRO XIV APARECEN LOS RESULTADOS DE LA BIODISPONIBILIDAD ABSOLUTA DE LOS SELS VOLUNTARIOS SAPOS.

CON LOS DATOS OBTENIDOS, EN EL CUADRO XV SE RESUMEN LOS PROMEDIOS DE LAS k_{12} , k_{21} , AUC Y F_1 .

PARA LA OBTENCION DE LOS PARAMETROS FARMACOCINETICOS DEL MODELO ABIERTO DE DOS COMPARTIMIENTOS DE LA FORMA:

$$C_1 = A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t}$$

PARA LA VIA INTRAVENOSA, SE REALIZO MEDIANTE EL METODO DE REGRESION DE HARQUARDT, CON LA AYUDA DEL PAQUETE ESTADISTICO COMPUTARIZADO DE LA HEULETT-PACKARD HP 7000 (HEULETT-PACKARD, 1984), Y SE ILUSTRAN EN EL CUADRO XVI.

EL ANALISIS DE VARIANZA DE LOS DATOS DE AUC PARA UN DISENO CRUZADO DE 3 Y 3 VIAS, SE MUESTRA EN EL CUADRO XVII, EL CUAL SOLO MOSTRO DIFERENCIAS EN LOS TRATAMIENTOS.

LAS AUC DE LAS VIAS ORAL CON DEGLUCION Y SUBLINGUAL FUERON DIVIDIDAS POR 10, YA QUE LA DOSIS INTRAVENOSA FUE 10 VECES MENOR. EN LA FIGURA 10, SE PRESENTAN GRAFICAMENTE LAS TRES CURVAS CORRESPONDIENTES A LAS TRES VIAS DE ADMINISTRACION EMPLEADAS, CON SUS DESVIACIONES ESTANDAR.

LOS EFECTOS INDESEABLES EXPERIMENTADOS POR LOS VOLUNTARIOS INCLUYERON CEFALEA (25 %), RUBOR FACIAL (12.5 %), NARIZ (12.5 %) Y PALPITACIONES (8 %). TODOS ESTOS EFECTOS REQUERIERON

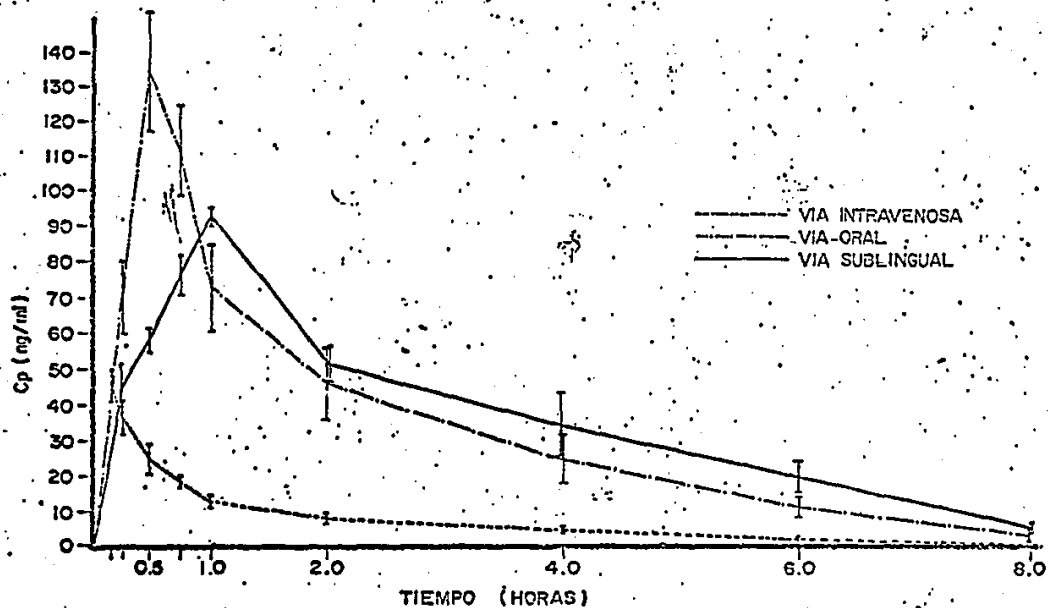


FIG. 10 CONCENTRACION PLASMATICA MEDIA DE LA NIFEDIPINA EN 6 VOLUNTARIOS ADULTOS SANOS DESPUES DE LA ADMINISTRACION ORAL Y SUBLINGUAL (CAPSULA DE 10 mg) E INTRAVENOSA (0.015 mg/Kg).

CUADRO XIV. Biodisponibilidad absoluta (%) entre la vía oral y la vía sublingual en 6 voluntarios adultos sanos, después de la administración de 10 mg de nifedipina. *(p > 0.05)

VIA	VOLUNTARIOS						• \bar{X}	D.E.
	1	2	3	4	5	6		
O	44.66	50.86	43.56	48.48	30.40	49.95	44.65	+7.55
S	43.39	40.01	42.69	48.77	60.22	57.50	48.76	+8.36

CUADRO XV .Resultados obtenidos después de la administración de la nifedipina por vía intravenosa (0.015 mg/kg), oral por deglución y sublingual (10 mg) en 6 voluntarios sanos. ($\bar{x} \pm D.S.$).

VIA *	PARAMETROS			
	C máx (ng/ml) **	t máx (h) **	AUC _{0-∞} (ng·h/ml)	F (%)
O	134.1 ±17.2	0.5	267.47 ±55.51	44.65 ±7.55
S	92.9 ±2.43	1.0	288.02 ±35.42	48.76 ±8.36
IV	---	---	59.55 ±4.68	100

* O = Oral por deglución; S = Sublingual; IV = Intravenosa.

** D' vs. S (p<0.05).

CUADRO XVI. Parámetros farmacocinéticos de la nifedipina después de la administración intravenosa de 0.015 mg/kg, inyectados en cinco minutos a 6 voluntarios sanos.

VOLUNTARIOS	k_{21} (h^{-1})	k_{12} (h^{-1})	k_{10} (h^{-1})	V_1 (l/kg)	Vd_{area} (l/kg)	Cl_{cc} (l/h*kg)	$T_{1/2\beta}$ (h)
1	1.1107	0.9515	0.7409	0.3104	0.7126	0.2360	2.079
2	1.1821	1.1891	0.7066	0.3024	0.7469	0.2137	2.303
3	0.5892	0.4629	0.8376	0.2607	0.6962	0.2104	2.210
4	0.3400	0.7592	0.9495	0.2445	1.4716	0.2321	2.240
5	0.3836	0.7232	0.9020	0.2638	1.3428	0.2591	1.690
6	0.5642	0.9424	0.8422	0.2780	1.3747	0.2491	1.860
\bar{x}	0.6662	0.8015	0.8664	0.2780	1.0574	0.2347	2.063
D.E.	0.3822	0.2455	0.1230	0.0277	0.3740	0.0174	0.240

198 7.1.1 273.81 ml/min

CUADRO XVII. Análisis de varianza de las ABCo--de las tres vías de administración de nifedipina en un diseño cruzado 3 X 3. *

FUENTE DE VARIACION	G. L.	S. C.	C. M.	F	F (Tablas)
TOTAL	17	4379.8612			
SUJETOS	5	125.6721	25.1344	2.81	3.69
GRUPOS	2	7.6527	3.8264	0.2239	4.46
SUJ/GPO	3	118.0194	39.3398	2.3018	4.07
SEMANAS	2	64.0141	32.0070	1.8727	4.46
TRATAMIENTOS	2	4053.4475	2026.7237	119.5847	4.46 p<0.05
ERROR	8	136.7275	17.0909		

* = El ABCo--de las vías oral y sublingual se dividieron entre 10.

CLAVE.: G.L. = Grados de libertad; S.C. = Suma de cuadrados; C.M. = Cuadrado medio.

Union a polimeros?

ESPONTANEAMENTE AL CABO DE 3-4 HORAS.

D) ESTUDIO DE LA CORRELACION DE LOS NIVELES PLASMATICOS DE NIFEDIPINA Y SUS EFECTOS CARDIOVASCULARES.

EN EL CUADRO XVIII APARECEN LOS RESULTADOS PROMEDIO DE LOS CAMBIOS EN LA PRESION ARTERIAL SISTOLICA Y DIASTOLICA, Y EN FRECUENCIA CARDIACA, OBSERVADOS A LAS DISTINTAS CONCENTRACIONES PLASMATICAS EN LAS DOS PRIMERAS HORAS DEL ESTUDIO DE LA FARMACOCINETICA DE LA NIFEDIPINA, EN SEIS VOLUNTARIOS ADULTOS SANOS.

EN LA FIGURA 11 APARECEN LOS EFECTOS DE LA NIFEDIPINA A LAS DOSES DE 0.015 mg/kg (VIA INTRAVENOSA) Y 10 mg (VIA ORAL POR DEGLUCION Y SUBLINGUAL) SOBRE LA PRESION ARTERIAL SISTOLICA Y DIASTOLICA, Y SOBRE LA FRECUENCIA CARDIACA, EN UN PERIODO DE DOS HORAS DESPUES DE LA ADMINISTRACION DEL FARMACO. LOS VALORES SON EL PROMEDIO + DESVIACION ESTANDAR PARA LOS SEIS VOLUNTARIOS. SE OBSERVARON CAMBIOS SIGNIFICATIVOS EN EL EFECTO FARMACOLOGICO CONFORME AUMENTABA LA CONCENTRACION PLASMATICA.

EN EL CUADRO XIX SE ENCUENTRAN LOS RESULTADOS INDIVIDUALES DE LAS DIFERENCIALES DE LA PRESION ARTERIAL SISTOLICA Y DIASTOLICA (Δ mm PA) Y DE LA FRECUENCIA CARDIACA (Δ por FC) A LAS CONCENTRACIONES PLASMATICAS EN QUE SE OBSERVARON SUS EFECTOS MAXIMOS, ENTRE LAS TRES VIAS DE ADMINISTRACION EMPLEADAS. SE MUESTRA QUE CONFORME AUMENTA LA CONCENTRACION PLASMATICA, LA RESPUESTA FARMACOLOGICA PRACTICAMENTE NO SE MODIFICA.

EN LAS FIGURAS 12 Y 13 SE GRAFICAN LOS PROMEDIOS DE DICHOS VALORES, EVIDENCIANDO QUE EL EFECTO FARMACOLOGICO NO TIENE NINGUNA CORRELACION CON EL INCREMENTO DE LA CONCENTRACION

PLASMATICA EN LAS TRES VIAS DE ADMINISTRACION, YA QUE EL EFECTO SE ENCUENTRA PRACTICAMENTE IGUAL CON 30 ng/ml QUE CON 150 ng/ml.

CUADRO XVIII.Efectos sobre la presión arterial sistólica y diastólica y en la frecuencia cardíaca en un período de 2 horas después de la administración de 10 mg por vía oral y sublingual y 0.015 mg/kg por vía intravenosa de nifedipina en 6 voluntarios sanos.

VIA *	TIEMPO DE MUESTREO (H)	PRESION SISTOLICA (mm/Hg)	PRESION DIASTOLICA (mm/Hg)	FRECUENCIA CARDIACA (lat/min)	CONCENTRACION PLASMATICA (ng/ml)
IV	0.0	120	80	73.33	0.0
	0.25	106 **	69 **	82.83 **	36.56
	0.50	108 **	70 **	83.16 **	24.98
	1.0	118	80	78.66 **	12.35
	2.0	120	80	75.83	7.98
O	0.0	121	80	71.66	0.0
	0.50	106 **	66 **	88.5 **	134.15
	0.75	108 **	70 **	84.5 **	111.78
	1.0	113 **	79	79.66 **	72.91
	2.0	120	80	74.5	46.6
S	0.0	120	80	72.66	0.0
	0.50	110 **	70 **	81.16 **	58.43
	0.75	108 **	70 **	83.83 **	76.51
	1.0	106 **	67 **	85.33 **	92.91
	2.0	120	80	74.0	51.95

* IV = Intravenosa; O = Oral por ingestión; S = Sublingual.

** = $p < 0.05$

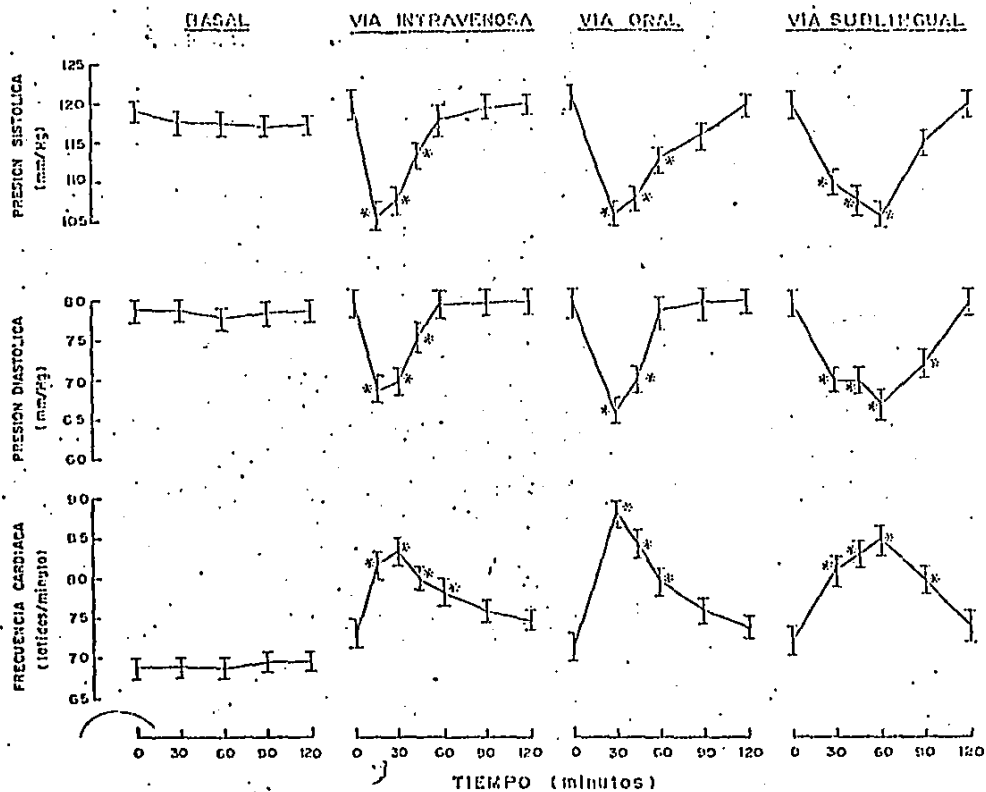


FIGURA II. Efectos de la nifedipino en dosis de 0.015 mg/kg por vía intravenosa, y 10 mg por vía oral y sublingual sobre la presión arterial y sobre la frecuencia cardíaca, en un periodo de dos horas después de la administración del fármaco. Los valores son el promedio y la desviación estándar de seis voluntarios.

* $p < 0.05$

CUADRO XIX. RESULTADOS INDIVIDUALES DE LOS EFECTOS DE LA NIFEDIPINA SOBRE LA DIFERENCIAL DE LA PRESION ARTERIAL Y LA FRECUENCIA CARDIACA CORRELACIONADA CON LA CONCENTRACION PLASMATICA EN EL MOMENTO DEL EFECTO MAXIMO EN LOS SEIS VOLUNTARIOS.

VOLUNTARIOS	VIAS	Δ_{\max} PA	Cp (ng/ml)	Δ_{\max} FC	Cp (ng/ml)
1	IV	13	29.8	8.9	22.5
	O	13	149.1	17.2	149.1
	S	13	89.8	12.2	89.8
2	IV	12	31.6	10.1	21.0
	O	15	151.4	18.7	151.4
	S	14	93.6	14.0	93.6
3	IV	13	38.8	11.2	33.2
	O	14	145.6	18.2	145.6
	S	14	92.7	12.5	92.7
4	IV	11	41.6	9.2	26.5
	O	12	128.6	16.1	128.6
	S	12	91.3	12.2	91.3
5	IV	11	39.5	8.7	23.1
	O	12	106.0	14.0	106.0
	S	11	93.1	11.1	93.1
6	IV	12	38.1	11.0	23.6
	O	14	124.2	17.2	124.2
	S	14	97.0	14.1	97.0

CLAVE: Δ_{\max} PA= Diferencial máxima de la presión arterial.
 Δ_{\max} FC= Diferencial máxima de la frecuencia cardiaca.
 Cp = Concentración plasmática del efecto máximo.
 IV = Vía intravenosa; O = Vía oral; S = Vía sublingual.

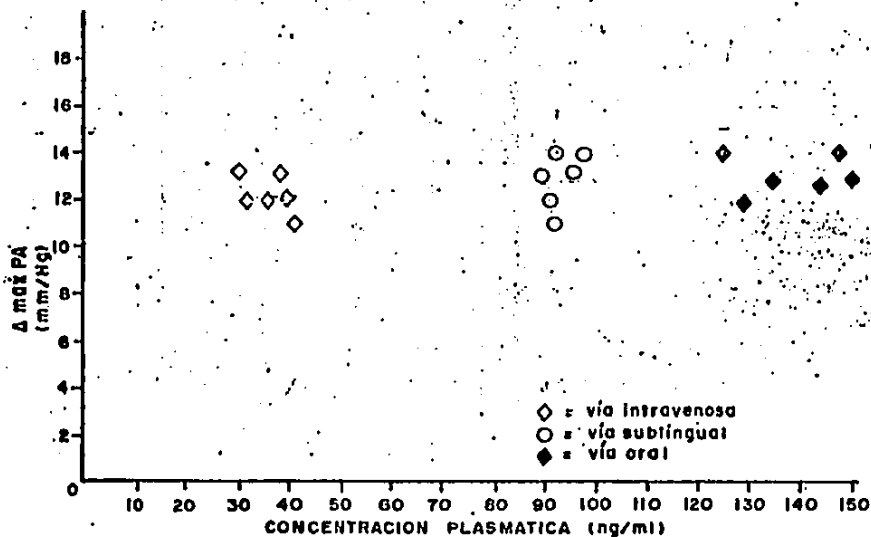


FIGURA 12. Correlación entre la presión arterial diferencial (Δ máx PA) y las concentraciones plasmáticas en el tiempo del efecto máximo de la nifedipina, administrada por tres diferentes vías en voluntarios sanos ($n = 6$).

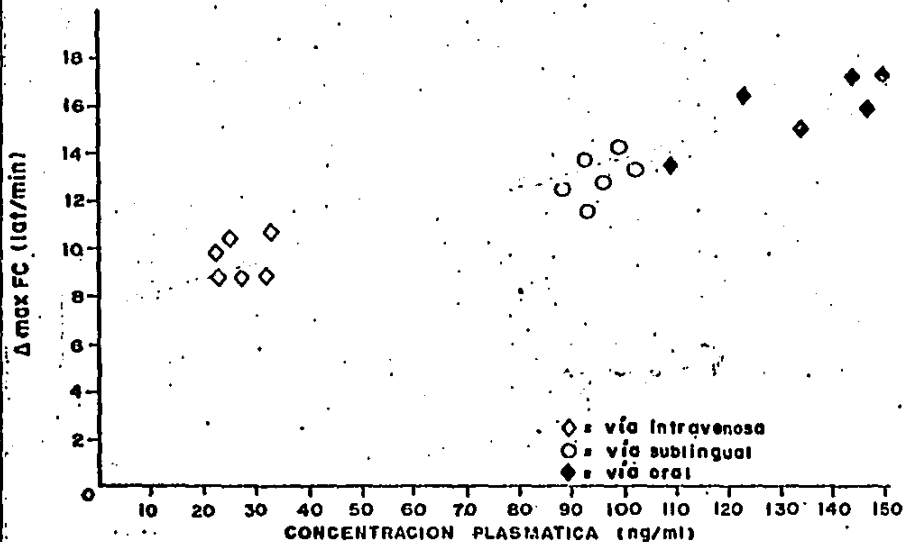


FIGURA 13. Correlación entre la frecuencia cardíaca diferencial ($\Delta_{\max}FC$) y las concentraciones plasmáticas en el tiempo del efecto máximo de la nifedipina, administrada por tres diferentes vías en voluntarios sanos ($n=6$).

5. DISCUSION.

5.1 ESTUDIOS *VITRO*.

A) CONTROL DE CALIDAD.

EL LOTE DE LA FOMULACION ESTUDIADA CUMPLIO CON LAS ESPECIFICACIONES DE CONTROL DE CALIDAD ESTABLECIDAS EN LA FARMACOPEA MORTENAMERICANA EN SU VIGESIMA PRIMERA EDICION (USE XXI, 1985), Y EN LA NORMA IMSS CORRESPONDIENTE (NORMA IMSS, 1984).

EN RELACION A LA UNIFORMIDAD DE CONTENIDO DE PRINCIPIO ACTIVO, SE MUESTRA QUE SE ENCONTRO DENTRO DE LOS LIMITES DE 95 A 110 % DE LA CANTIDAD ANOTADA EN EL MENBRETE (10 mg). COMO PUEDE VERSE EN EL CUADRO IX, NUEVE DE LAS DIEZ CAPSULAS EVALUADAS ESTUVIERON POR DEBAJO DEL 100 % DEL CONTENIDO DE LA MUESTRA TESTIGO, HECHO QUE PUEDE EXPLICARSE POR LA DIFICULTAD EN LA TECNICA DE EXTRACCION DEL CONTENIDO LIQUIDO DE LA CAPSULA, POR LAS CARACTERISTICAS DE MANUFACTURA DE LAS MISMAS, QUE SON SUGAEMENTE DURAS, Y AL MOMENTO DE CORTARLAS SE CORRE EL RIESGO DE PERDER UNA MINIMA CANTIDAD DE LA SUBSTANCIA. LA TECNICA DE CORTE DE LAS CAPSULAS FUE LA MISMA PARA TODAS.

EL TIEMPO DE DESINTEGRACION DE LAS CAPSULAS DE GELATINA BLANDA DE NIFEDIPINA FUE DE 5.66 ± 0.56 MINUTOS, MUY POR DEBAJO DEL TIEMPO TOLERADO (30 MINUTOS). ESTE TIEMPO REGISTRADO, AUNQUE ESTE DENTRO DEL PERMITIDO, NO PUEDE SER MUY DESEABLE, YA QUE EXTRAPOLANDO AL TRACTO GASTROINTESTINAL, EL COMPUESTO SE LIBERARIA MUY RAPIDAMENTE, Y QUEDARIA EXPUESTO AL EFECTO DE PRIMER PASO POR LAS ENTINAS DIGESTIVAS. ES IMPORTANTE SEÑALAR, QUE LA NIFEDIPINA ES

ABSORBIDA CASI EN SU TOTALIDAD (90 %) EN EL INTESTINO DELGADO (RAENSCH & SOMMER, 1965).

B) VALIDACION DEL METODO ANALITICO.

PARA UNA ADECUADA VALIDACION DE UN METODO ANALITICO, ES MUY CONVENIENTE TOMAR EN CUENTA ALGUNAS CONSIDERACIONES BIOMATEMATICAS PARA ESTUDIOS SOBRE FARMACOCINETICA Y/O BIOFARMACIA, PARA DE ESTA FORMA ASEGURAR LA EXACTITUD Y PRECISION DE LOS DATOS OBTENIDOS. DICHAS CONSIDERACIONES BIOMATEMATICAS COMPRENDEN LA ESTABILIDAD DEL FARMACO, SENSIBILIDAD, SELECTIVIDAD, RECUBRIMIENTO, LINEALIDAD, EXACTITUD Y PRECISION DEL METODO; Y FUERON EVALUADAS DURANTE LA VALIDACION DEL MISMO (PACHLA ET AL., 1966).

PESE A LAS DIFICULTADES DERIVADAS DE LA FOTODEGRADACION, CON LAS PRECAUCIONES SEÑALADAS PARA EVITAR LA EXPOSICION A LA LUZ DE LAS MUESTRAS BIOLÓGICAS Y DEL EQUIPO EMPLEADO, SE PUDO ASEGURAR QUE LA NIFEDIPINA FUE LO SUFICIENTEMENTE ESTABLE DESDE LA OBTENCION DE LA MUESTRA HASTA EL ANALISIS DE LA MISMA, YA QUE LA TEMPERATURA A QUE SE ALMACENO (-20 GRADOS CENTIGRADOS), Y EL TIEMPO QUE DURARON ALMACENADAS (1 MES), FUERON SATISFACTORIOS.

CON RESPECTO A LA SENSIBILIDAD DEL METODO ESCOGIDO, SE PUEDE AFIRMAR QUE CUMPLIO CON SU REQUISITO MAS SEVERO: EL DE COBRIR APROPIADAMENTE EL RANGO DE CONCENTRACIONES ESPERADO, SIENDO SENSIBLE A LAS CONCENTRACIONES TERAPEUTICAMENTE IMPORTANTES, TENIENDOSE COMO LIMITE MINIMO DE DETECCION EL DE 1 ng/ml.

EN CUANTO A LA SELECTIVIDAD DEL METODO ANALITICO, ENTENDIDA ESTA COMO LA CAPACIDAD INTRINSECA PARA DIFERENCIAR Y CUANTIFICAR EL FARMACO EN LA PRESENCIA DE OTROS COMPONENTES DE LA MUESTRA, ESTA

FUE ADECUADA. LAS POTENCIALES INTERFERENCIAS QUE INCLUYEN COMPUESTOS BIOLÓGICOS ENDOGENOS, METABOLITOS, PRODUCTOS DE DECOMPOSICION, Y UNA POSIBLE MEDICACION CONCOMITANTE, FUERON DESCARTADAS.

LA INTERFERENCIA POR COMPONENTES BIOLÓGICOS FUE DETERMINADA POR EL ANALISIS DE MUESTRAS PLASMATICAS TESTIGO (BLANCO) (VER FIGURA 6, CROMATOGRAMA A), MIENTRAS LA INTERFERENCIA POR METABOLITOS NO PUDO SER DETERMINADA, YA QUE ERA NECESARIO INCLUIR LOS METABOLITOS POTENCIALES EN EL PLASMA Y COMPARARLOS, Y LA REALIDAD ES QUE ESTE ANALISIS SE ESCAPA DE LOS OBJETIVOS DE ESTE ESTUDIO.

EN VISTA DE QUE SE UTILIZO UN METODO CROMATOGRAFICO YA PREVIAMENTE VALIDADO (JAKOBSEN ET AL, 1978), Y AL CUAL SE LE REALIZARON UNAS LIGERAS MODIFICACIONES; SE PUDO OBSERVAR QUE APARECIA UN PICO A UN TIEMPO DE RETENCION DE 215 MINUTOS APROXIMADAMENTE, QUE SE ENCONTRABA BIEN RESUELTO, Y SOLO SE PRESENTABA CUANDO SE ANALIZABAN MUESTRAS PLASMATICAS DE VOLUNTARIOS A QUIENES SE LES ADMINISTRO NIFEDIPINA POR LA VIA ORAL CON INGESTION (VER FIGURA 6, CROMATOGRAMA C), SIENDO CONGRUENTE CON EL TIEMPO DE RETENCION OBSERVADO EN EL TRABAJO DE JAKOBSEN (JAKOBSEN ET AL, 1978) Y FOSTER (FOSTER ET AL, 1983), QUE USO EL METODO DE JAKOBSEN, Y TOTALMENTE CORROBORADO POR DOBLADALOVA (DOBLADALOVA ET AL, 1987). EL METABOLITO ES EL DERIVADO NITROPIRIDINICO 2, PRODUCTO DE LA OXIDACION DE LA NIFEDIPINA EN EL ORGANISMO. TAMPOCO ES PRODUCTO DE LA FOTODEGRADACION, YA QUE PREVIO AL ESTUDIO DE FARMACOCINETICA SE EFECTUO UN ANALISIS DE ESTE METABOLITO EXPOSIENDO VARIAS MUESTRAS

PLASMATICAS CON NIFEDIPINA A LA LUZ, Y SU TIEMPO DE RETENCION FUE DIFERENTE. ADERAS, SE PROTEGIERON LAS MUESTRAS PLASMATICAS DE SU CONTACTO CON LA LUZ.

ES UN HECHO REAL, QUE AUNQUE SE INTENTE ASEGURAR LA SELECTIVIDAD DEL METODO, PARA EL ANALISIS DEL FARMACO DURANTE LA VALIDACION EN EL ESTUDIO PRELIMINAR, LA SELECTIVIDAD VERDADERA DEL METODO SOLO PUEDE SER DETERMINADA DURANTE LA RUTINA DEL ANALISIS DE LAS MUESTRAS. TAMBIEN, UN METODO QUE ES APROPIADO PARA LOS ESTUDIOS DE FASE I EN VOLUNTARIOS SANOS, PUEDE NO SER APLICABLE PARA ESTUDIOS DE FASE II Y III EN PACIENTES, EN LOS CUALES PUEBEN EXISTIR CAMBIOS EN SUS RUTAS METABOLICAS O LA EXISTENCIA DE UNA SERIE DE MEDICAMENTOS ADMINISTRADOS EN FORMA SIMULTANEA, PUEBEN PRODUCIR INTERFERENCIAS ADICIONALES.

PASADO AL MOMENTO DEL RECUBRO, ESTO DEBE SER DETERMINADO PARA EL FARMACO EN ESTUDIO, METABOLITOS, Y EL ESTANDAR INTERNO DE LA MUESTRA PLASMATICA. POR LAS RAZONES ANTES MENCIONADAS, NO FUE REALIZADO PARA EL METABOLITO.

COMO PUEDE VERSE EN EL CUADRO X, LOS PORCENTAJES DE RECUBRO SE ENCONTRARON POR ENCIMA DEL 95 %, INCLUSO EN EL RESULTADO DE LA CONCENTRACION MAS BAJA PROBADA (25 ng/ml), INDICANDO UN RECUBRO ACEPTABLE. AUNQUE LOS RECUBROS DEL ORDEN DE 100 % SON DESEABLES, LOS RECUBROS MAYORES DEL 75 % + 10 % (DEM), PUEBEN SER ADMITIDOS. COMO TAMBIEN PUEDE VERSE, NO EXISTIERON DIFERENCIAS ESTADISTICAMENTE SIGNIFICATIVAS CUANDO SE COMPARARON ALTAS Y BAJAS CONCENTRACIONES DEL FARMACO, SIENDO DEL 94 % DE RECUBRO A LA MAS ALTA CONCENTRACION (125 ng/ml) Y DE 97 % A LA MAS BAJA (25 ng/ml).

EL HECHO DE ENCONTRAR MAYORES PORCENTAJES DE RECUBRO A ALTAS CONCENTRACIONES DE NIFEDIPINA (125, 100 ng/ml), ES LOGICO, POR LA

SATURACION DEL COMPUESTO A LOS SITIOS DE ADSORCION. ESTA ADSORCION PUEDE CONducIR A UNA CURVA DE CALIBRACION NO LINEAL. LOS PARAMETROS FARMACOCINETICOS TALES COMO VIDAS MEDIAS DE ELIMINACION, QUE FRECUENTEMENTE SE DETERMINAN A BAJAS CONCENTRACIONES DEL FARMACO, PUEDEN SER MANIPULADOS SIGNIFICATIVAMENTE SI EL RECIBRO ES NO LINEAL. EN ESTE ESTUDIO, NO FUE OBSERVADO ESTE HECHO.

EN LO CORRESPONDIENTE A LA LINEARIDAD DEL METODO, EN LA FIGURA 2 SE MUESTRA UN COEFICIENTE DE CORRELACION DE 0.99685, LO CUAL INDICA QUE ES BUENO. MUCHOS INVESTIGADORES CONCLUYEN QUE UN METODO ANALITICO ES LINEAL A TRAVES DE SU INTERVALO DE CONCENTRACIONES, SI SU COEFICIENTE DE CORRELACION ESTA CERCA DE LA UNIDAD. ESTA CONCLUSION PUEDE NO SER VALIDA. EL OBJETIVO PRINCIPAL DEL ANALISIS DE MINIMOS CUADRADOS ES MINIMIZAR LA DESVIACION TOTAL DE LOS DATOS DE LA LINEA DE REGRESION. EN UN ANALISIS DE MINIMOS CUADRADOS NO PONDERADO, LOS RESIDUALES TOTALES SON MINIMIZADOS A EXPENSAS DE LAS CONCENTRACIONES MAS BAJAS, PUESTO QUE LAS CONCENTRACIONES MAS ALTAS CARGAN CON LA MAYOR PONDERACION.

EN GENERAL, UNA CURVA DE CALIBRACION PARA EXACTITUD Y PRECISION, DEBERA ESTAR DENTRO DEL 10 % PARA LA VALIDACION DEL METODO Y EL ANALISIS DE LA MUESTRA.

EN RELACION A LA PRECISION DEL METODO, SE EVALUO INTRAENSAYO E INTERENSAYO EN LAS MUESTRAS CONTROL. LA PRECISION DEL METODO INTRAENSAYO (REPRODUCIBILIDAD DE LAS DETERMINACIONES POR DUPLICADO DENTRO DE UN EXPERIMENTO), Y LA PRECISION INTERENSAYO (REPRODUCIBILIDAD ENTRE LAS DETERMINACIONES EN EXPERIMENTOS

SEPARADOS), FUERON GENERALMENTE MENORES DEL $\pm 10\%$ DE DESVIACION ESTANDAR ACEPTADO.

CON RESPECTO A LA EXACTITUD DEL METODO ANALITICO, FUE EVALUADA INTRA E INTERENSAYO USANDO MUESTRAS CONTROL. LA FORMA COMO SE VALORO LA EXACTITUD (ERRORES RELATIVOS) FUE DETERMINANDO LAS CONCENTRACIONES EXPERIMENTALES DE LAS MUESTRAS CONTROL POR LA SUSTITUCION DE LAS RESPUESTAS DETECTADAS EN LA ECUACION DE LA REGRESION. LAS DIFERENCIAS RELATIVAS ENTRE LA CONCENTRACION EXPERIMENTAL Y LA CONCENTRACION TEORICA, PRODUCEN EL ERROR RELATIVO.

LA DIFERENCIA ENCONTRADA (ERRORES RELATIVOS), FUE MENOR DEL 10% A TRAVES DE TODO EL INTERVALO DE CALIBRACION.

EL ANALISIS RUTINARIO DE LAS MUESTRAS FUE REALIZADO PARA MUESTRAS CONTROL Y PARA LAS MUESTRAS DEL ESTUDIO, PARA ASEGURAR LA CONFIABILIDAD Y LA EXACTITUD DE LOS DATOS.

FINALMENTE, SE PUEDE AFIRMAR QUE LA VALIDACION DEL METODO REALIZADA, CUMPLIO SATISFACTORIAMENTE PARA LOS FINES PERSEGUIDOS EN ESTE ESTUDIO, ASEGURANDO QUE LAS DIFERENCIAS ENCONTRADAS EN LOS RESULTADOS FARMACOCINETICOS SERAN DEBIDAS A LOS VOLUNTARIOS O A LAS VIAS DE ADMINISTRACION EMPLEADAS.

5.2 ESTUDIOS CON HUMANO.

DESPUES DE HABERSE VALIDADO EL METODO, FUE APLICADO A LAS MUESTRAS PLASMATICAS OBTENIDAS DEL ESTUDIO PRELIMINAR Y DEL ESTUDIO DE FARMACOCINETICA DE NIFEDIPINA EN VOLUNTARIOS SANOS.

A) ESTUDIO PRELIMINAR.

COMO PUEDE VERSE EN LA FIGURA 9, LOS RESULTADOS OBTENIDOS MUESTRAN UNA BUENA SENSIBILIDAD DEL METODO ANALITICO, PERMITIENDO A SU VEZ EL ESTUDIO DE FARMACOCINETICA EN LOS VOLUNTARIOS.

UN HECHO INTERESANTE, ES QUE LAS CONCENTRACIONES PLASMATICAS OBTENIDAS EN ESTE VOLUNTARIO FUERON COMPARABLES A LAS ENCONTRADAS EN LOS SEIS VOLUNTARIOS SANOS PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO (COMPARAR CON LA FIGURA 10).

LOS EFECTOS INDESEABLES PRESENTADOS DURANTE LA OBTENCION DE LAS MUESTRAS SANGUINEAS, SE EXPLICA POR LOS EFECTOS VASODILATADORES DE LA NIFEDIPINA (CREBS, 1983).

B) ESTUDIO DE LA FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA EN VOLUNTARIOS.

a) DISEÑO EXPERIMENTAL.

EL HECHO DE HABER SELECCIONADO UN DISEÑO ABIERTO CRUZADO, RANDOMIZADO, DE 3 X 3 VIAS, PARA ESTE ESTUDIO (VER CUADRO VI), OBEDECE A QUE CADA VOLUNTARIO RECIBE TRES TRATAMIENTOS EN FORMA SECUENCIAL, Y LOS RESULTADOS EN EL MISMO VOLUNTARIOS SON COMPARADOS (LOUIS ET AL, 1984). LOS TRATAMIENTOS EN ESTE CASO CONSISTIERON EN LA ADMINISTRACION DE LA NIFEDIPINA POR TRES DIFERENTES VIAS.

LA VENTAJA DE ESTE TIPO DE DISEÑOS ESTA RELACIONADA CON EL HECHO DE QUE LA INFLUENCIA DE LAS CARACTERISTICAS DEL VOLUNTARIO QUE DETERMINAN EL NIVEL GENERAL DE RESPUESTA, PUEDE SER EVITADA CON LA COMPARACION DE LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS EN EL MISMO VOLUNTARIO. ESTE PROCEDIMIENTO NO ELIMINA LA VARIACION BIOLOGICA DENTRO DE UNA VARIACION INDIVIDUAL O DE MEDICION, PERO SI ESTAS VARIACIONES SON RELATIVAMENTE PEQUEÑAS A LA INFLUENCIA DE LAS CARACTERISTICAS DEL PACIENTE, UN DISEÑO CRUZADO BASADO EN UNA MUESTRA PEQUEÑA DE VOLUNTARIOS, PUEDE PROPORCIONAR LA MISMA EXACTITUD ESTADISTICA QUE UN GRAN ESTUDIO DISEÑADO EN PARALELO POR EJEMPLO.

SI A ESTE HECHO, ADEMAS DE LA RANDOMIZACION, NOS ESTAMOS PROTEGIENDO CONTRA LA MANIPULACION CONSCIENTE O INCONSCIENTE DE LOS TRATAMIENTOS APLICADOS EN LOS VOLUNTARIOS.

ESTE TIPO DE DISEÑOS SON IDONEOS EN CASI TODOS LOS ESTUDIOS SOBRE FARMACOCINETICA Y BIODISPONIBILIDAD REALIZADOS EN LA ESPECIE HUMANA.

b) TAMAÑO DE LA MUESTRA.

COMO SE PUEDE APRECIAR EN EL CUADRO VI, EL NUMERO DE SUJETOS PARTICIPANTES EN ESTE ESTUDIO DE FARMACOCINETICA DE NIFEDIPINA FUE DE SEIS VOLUNTARIOS.

PUDIERA PENSARSE QUE SEIS SUJETOS FORMAN UN GRUPO PEQUEÑO DE MUESTRA, PERO NO ES ASI.

UN ASPECTO INTERESANTE, ES EL HECHO DE SABER CUAL ES ESE NUMERO "MAGICO" DE SUJETOS QUE FORMAN EL TAMAÑO DE MUESTRA IDEAL PARA UN EXPERIMENTO DADO, SOBRE TODO, EN VISTA DE LA VARIABILIDAD INHERENTE DE LOS SISTEMAS BIOLOGICOS; Y DE ESTE MODO, EL INVESTI-

GADOR PUEDA PLANEAR SU EXPERIMENTO PARA ASI ASEGURAR QUE EL EFECTO OBSERVADO SEA DEBIDO AL TRATAMIENTO QUE HA APLICADO, Y NO A LA VARIACION DEL AZAR. LA CONFUSION DEL EFECTO REAL Y DE LA VARIACION AL AZAR, PUEDE RESULTAR EN DOS TIPOS DE ERRORES: EN EL ERROR TIPO I, SE PUEDE ATRIBUIR QUE EL EFECTO OBSERVADO FUE PRODUCIDO POR EL TRATAMIENTO EMPLEADO, CUANDO, DE HECHO, ES MEREAMENTE DEBIDO AL AZAR; EN EL ERROR TIPO II, SE PUEDE ATRIBUIR QUE EL EFECTO OBSERVADO SEA DEBIDO AL AZAR, CUANDO EN REALIDAD, ES EL RESULTADO DEL TRATAMIENTO (SCHOOLMAN ET AL, 1982).

EN LOS ESTUDIOS DE FARMACOCINETICA CLINICA, PORSEGUIDO ENCONTRAR DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS EN LA DEMANDADA "VARIABLE CONTINUA", UN NUMERO (POR EJEMPLO, LA CONCENTRACION PLASMATICA DE UN FARMACO), PARA EL CUAL UNO GENERALMENTE ESTUDIA EL VALOR PROMEDIO DE DICHA VARIABLE EN UN GRUPO DE PACIENTES.

STOLLEY (STOLLEY Y STROM, 1964) SUGIERE UN METODO PARA OBTENER ESA CODICIADA CIFRA QUE CORRESPONDA AL TAMAÑO DE MUESTRA NECESARIO EN EL GRUPO EXPERIMENTAL, PERO, LA REALIDAD ES QUE NO EXISTE UNA CIFRA IDEAL EN LO QUE RESPECTA AL NUMERO DE SUJETOS, YA QUE EL DISEÑO DE UN ENSAYO CRUZADO SOBRE UN GRUPO UNICO, DONDE CADA SUJETO CONSTITUYE SU PROPIO TESTIGO, PERMITE REDUCIR LA IMPORTANCIA DE LA MUESTRA (AICHE ET AL, 1983).

C) ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS.

EL COMPORTAMIENTO DE LA NIFEDIPINA DENTRO DE LOS LIQUIDOS Y TEJIDOS CORPORALES DEL CUERPO DE LOS VOLUNTARIOS PARTICIPANTES EN ESTE ESTUDIO, INDICA QUE SIGUE UN MODELO ABIERTO DE DOS COMPARTIMENTOS CUANDO SE ADMINISTRO POR LA VIA INTRAVENOSA, Y DE

UNO O DOS COMPARTIENIENTOS CUANDO SE ADMINISTRO POR LAS OTRA VIAS (CUADRO VIII). ESTE ULTIMO HECHO, POSIBLEMENTE DEBIDO A FACTORES DE ENMASCARAMIENTO DE LA FASE DISTRIBUTIVA POR LA FASE DE ABSORCION (VER FIGURA 16), YA QUE CASI NINGUN FARMACO SIGUE UN MODELO ABIERTO DE UN SOLO COMPARTIENIENTO (PIEGELMAN ET AL, 1968). EL USO DE LOS MODELOS MATEMATICOS PARA DESCRIBIR LOS PROCESOS FARMACOCINETICOS, PERMITE PREDICCIONES ACERCA DE LAS CONCENTRACIONES DEL FARMACO EN DIVERSAS PARTES DEL CUERPO, COMO UNA FUNCION DE LA DO SIS, DE LA VIA DE ADMINISTRACION Y DEL TIEMPO.

LOS MODELOS FARMACOCINETICOS DEL CUERPO HUMANO, VARIAN GRADUAMENTE EN COMPLEJIDAD. EL MAS SIMPLE, EL MODELO ABIERTO DE UN COMPARTIENIENTO (M1C), SUPONE QUE LOS FARMACOS SON DISTRIBUIDOS INSTANTANEA Y HOMOGENEAMENTE A LO LARGO DE LOS LIQUIDOS Y TEJIDOS DEL CUERPO. A PESAR DE ESTA SIMPLICIDAD, ESTE MODELO NO CUENTA CON LA EXACTITUD DESEADA POR EL CURSO DEL TIEMPO OBSERVADO DE LAS CONCENTRACIONES DE LA MAYORIA DE LOS FARMACOS EN DIVERSAS PARTES DEL CUERPO. EN CONTRASTE, EL MODELO ABIERTO DE DOS COMPARTIENIENTOS (M2C) DESCRIBE ADECUADAMENTE EL DESTINO DE PRACTICAMENTE LA TOTALIDAD DE LOS FARMACOS EN LA ESPECIE HUMANA. ESTA BASADO EN SUPOSICIONES REALES, APOYADAS EN QUE DESPUES DE LA ADMINISTRACION INTRAVENOSA RAPIDA (EP DOLO), SE REQUIERE QUE LAS MUESTRAS SANGUINEAS SEAN OBTENIDAS LO SUFICIENTEMENTE PRONTO DESPUES DE LA INYECCION, Y DE ESTE MODO, POR LO MENOS UNA CURVA BI-EXPOENCIAL ES OBTENIDA. LA PORCION INICIAL DE ESTA CURVA, LA LLAMADA FASE DE DISTRIBUCION RAPIDA, CON FRECUENCIA HA SIDO IGNORADA SIN LA DEBIDA COMPROBACION, POR LO QUE SE HA SUPUESTO LA IDEA DE UN SOLO

COMPARTIMIENTO. EN LAS BASES DE ESTOS FUNDAMENTOS, AL MENOS UN COMPARTIMIENTO PERIFERICO ADICIONAL DEBE EXISTIR PARA VIRTUALMENTE CUALQUIER COMPUESTO INTRODUCIDO EN EL CUERPO HUMANO. ADENAS, SUS RESOLUCIONES MATEMATICAS SON CONSISTENTES, CON PERCEPCIONES INTUITIVAS DE LA CONDUCTA DEL FARMACO (GREENBLATT & KOCH-WEGER, 1975; BIEGELMAN ET AL, 1980). VER APEN- DICE 3.

EL EMPLEO DE LA PIFEDITINA POR LA VIA INTRAVENOSA, PERMITIO OBTENER LAS BIODISPONIBILIDADES ABSOLUTAS DE LA VIA ORAL POR DEGLUCION Y POR VIA SUBLINGUAL, LAS CUALES FUERON DE 44.65 ± 7.95 % Y DE 40.75 ± 8.56 % RESPECTIVAMENTE, SIENDO COMPARABLES ENTRE SI, SIN SIGNIFICANCIA ESTADISTICA (P > 0.05); IGUAL RESULTADO SE OBTUVO AL COMPARAR LAS AREAS BAJO LA CURVA (CUADRO XVIII).

SI CONSIDERAMOS QUE DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE UNA DOSES POR VIA ORAL SE ABSORBE APROXIMADAMENTE EL 90 % (FOSTER ET AL, 1972), Y ENCONTRAMOS BAJAS BIODISPONIBILIDADES, ESTO NOS INDICA PROBABLEMENTE LA EXISTENCIA DE UN EFECTO DE PRIMER PASE (WALLER ET AL, 1984).

CON EL EMPLEO DE LA VIA SUBLINGUAL, SUPUESTAMENTE SE EVITARIA DICHO EFECTO, YA QUE LA CANTIDAD DEL MEDICAMENTO ABSORBIDA POR ESTA RUTA DE ADMINISTRACION, PASARIA DIRECTAMENTE A LA VENA CAVA SUPERIOR SIN HACERLO POR EL HIGADO, ESPERANDOSE CON ESTO UNA MEJOR BIODISPONIBILIDAD. AL EVALUAR LOS RESULTADOS OBTENIDOS, ESTE HECHO NO ES EVIDENTE.

LA EXISTENCIA DE BAJAS BIODISPONIBILIDADES, DEL ORDEN DEL 45 AL 62 % DESPUES DE LA ADMINISTRACION ORAL, ENCONTRADAS POR OTROS AUTORES (RAENSCH & SOMMER, 1983; FOSTER ET AL, 1983; WALLER ET AL, 1984; KLEINBLOESCH ET AL, 1984), CONFIRMAN LA EXISTENCIA DE

ESTE EFECTO DE PRIMER PASO.

SE PENSARIA QUE EXISTE ALGUN OBSTACULO EN ESTA VIA DE ADMINISTRACION QUE GENERE UNA BAJA BIODISPONIBILIDAD. EL HECHO DE QUE EL pH DE LA BOCA PUEDA INFLUIR EN LA ABSORCION ES DIFICIL DE DEMOSTRARLO, YA QUE SE DESCONOCE EL pH DE LA MUCOSIDAD, NECESARIO PARA INFERIR EL GRADO DE IONIZACION DE CUALQUIER FARMACO.

CON RELACION A LA VIA SUBLINGUAL, EN LA LITERATURA DISPONIBLE NO EXISTEN DATOS ACERCA DE LA BIODISPONIBILIDAD, Y PORCENTAJES DE ABSORCION DE LA NIFEDIPINA.

LAS DIFERENCIAS ENCONTRADAS (F : G.O.S), ENTRE LAS C MAX Y LAS I MAX, CUANDO EL FARMACO SE ADMINISTRADO POR LAS VIAS ORAL Y SUBLINGUAL (FIGURA 10), SON SEMEJANTES A LAS REPORTADAS POR RAENSCH (RAENSCH : SOMMER, 1983) Y POR McALLISTER (McALLISTER ET AL, 1985), ~~demostrando~~ ^{LA CAENCIA} QUE EL CONCEPTO GENERAL ACERCA DE QUE DESPUES DE LA ADMINISTRACION SUBLINGUAL, LOS EFECTOS FARMACOLOGICOS SE PRODUCEN MAS RAPIDAMENTE Y CON UNA MAYOR INTENSIDAD, NO ES TAN NECESARIAMENTE CIERTO.

SI TOMAMOS EN CUENTA EL HECHO DE QUE LA NIFEDIPINA ADMINISTRADA POR VIA SUBLINGUAL SE RECOMIENDA PARA EL MANEJO DE LAS CRISIS HIPERTENSIVAS, Y LOS RESULTADOS DE LA EFICACIA CLINICA SE CONSIDERAN SATISFACTORIOS (GUAZZI, 1977; BEER ET AL, 1981; RAFT : LITTERER, 1984; VUICHIER : HOANG, 1987), ES POSIBLE QUE TALEF EFECTOS TERAPEUTICOS OCURRAN A CONCENTRACIONES RELATIVAMENTE BAJAS, DEL ORDEN DE 10 A 30 $\mu\text{g/ml}$, NIVOS QUE SE ALCANZAN EN LOS MINUTOS INICIALES DE LA ADMINISTRACION POR ESTA VIA, PERO TAMBIEN POR LA VIA ORAL CON INGESTION. ESTA OBSERVACION SE PUEDE APOYAR

EN QUE EL RANGO TERAPÉUTICO REPORTADO POR OTROS AUTORES OSCILA ENTRE ESTAS CONCENTRACIONES (BACH, 1983; RAENSCHE & SOMMER, 1985; HASEGAWA ET AL, 1985A).

LAS DIFERENCIAS EN LAS C_{max} Y EN LAS T_{max} ENTRE AMBAS VIAS DE ADMINISTRACION, SE CONSIDERA QUE PUEDEN SER DEBIDAS A VARIACIONES EN LAS CONSTANTES DE VELOCIDAD DE ABSORCION, PROBABLEMENTE PRODUCIDAS COMO CONSECUENCIA DEL PROCESO QUE SIGUE LA ABSORCION SUBLINGUAL, YA QUE EL CONTENIDO DE LA CAPSULA SE MANTIENE BAJO LA LENGUA SOLO POR UN PERIODO CORTO (4-5 MINUTOS APROXIMADAMENTE), Y POSTERIORMENTE SE ~~DES~~. ESTO SUGIERE QUE EL PRINCIPIO ACTIVO SE ABSORBE PARCIALMENTE POR VIA SUBLINGUAL Y EL RESTO EN EL TRACTO GASTROINTESTINAL, DONDE EL FARMACO SUFRE EL EFECTO DE PRIMER PASO. LA UNICA MANERA DE DEMOSTRAR QUE ESTO NO OCURRE, SERIA MANTENIENDO EL CONTENIDO DE LA CAPSULA BAJO LA LENGUA SIN DEGLUTIRLO; SOLO ASI SE PODRIA EVALUAR EL PORCENTAJE REAL ABSORBIDO POR ESTA VIA.

ADENAS, LOVE (LOVE ET AL, 1985) REPORTA QUE MORDER Y DEGLUTIR LA CAPSULA DE NIFEDIPINA, ES EL METODO PREFERIDO DE ADMINISTRACION CUANDO SE DESEAN ALCANZAR RAPIDAMENTE ALTAS CONCENTRACIONES DEL MEDICAMENTO. INDICANDO QUE POR LA VIA SUBLINGUAL NO ES MAS RAPIDA LA ABSORCION.

LOS RESULTADOS DEL ABC SIRVIERON PARA EFECTUAR EL ANALISIS DE VARIANZA DE LAS TRES VIAS DE ADMINISTRACION DEL DISEÑO CRUZADO DE 3 X 3 VIAS, COMO PUEDE APRECIARSE EN EL CUADRO XVII.

ESTE ANALISIS SE REALIZO DE ACUERDO AL PROCEDIMIENTO DE WAGNER (WAGNER, 1975), DONDE SE ESTUDIAN DIVERSAS FUENTES DE VARIACION ENTRE SUJETOS, GRUPOS, SEMBRAS DE TRATAMIENTO Y TRATAMIENTOS.

DE TODAS ESTAS FUENTES DE VARIACION, UNICAMENTE LA DE TRATAMIENTOS

TUVO DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS, HECHO QUE SE PUEDE EXPLICAR POR LA DIFERENCIA EN LAS DOSIS ENTRE LA VIA INTRAVENOSA (1 mg) Y LAS OTRAS DOS ORALES (POR DEGLUCION Y SUBLINGUAL) (10 mg). AUNQUE EL ABC SE DIVIDIO ENTRE 10, LAS DOSIS PERMANECIERON SIN CAMBIO DURANTE EL ANALISIS ESTADISTICO.

LOS RESULTADOS DE LOS PARAMETROS FARMACOCINETICOS OBTENIDOS DESPUES DE LA ADMINISTRACION INTRAVENOSA, COINCIDEN EN GENERAL CON LOS RESULTADOS REPORTADOS EN OTROS ESTUDIOS EFECTUADOS BAJO CONDICIONES EXPERIMENTALES SEMEJANTES, (COMPARAR EL CUADRO III CON LOS CUADROS XV Y XVI). AL COMPARAR DICHO CUADROS, PODEMOS OBSERVAR QUE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN NUESTRO ESTUDIO SOBRE DEPURACION (CL), DIFIEREN A LOS DE OTROS AUTORES (FOSTER ET AL, 1983; BAENSCH & SOMMER, 1983; KLEINBLOESEN ET AL, 1984; DEBBAG, 1986; RINIENSEN ET AL, 1985). ESTE HECHO RESULTA MUY INTERESANTE, PRIMERO PORQUE LA DEPURACION ES UN ELEMENTO ESPECIFICO DE UN FARMACO, QUE PUEDE VARIAR DE UNA ADMINISTRACION A OTRA EN EL MISMO INDIVIDUO, TAMBIEN PUEDE DIFERIR CONSIDERABLEMENTE DE UN INDIVIDUO A OTRO, Y ES AFECTADA POR LA ENFERMEDAD Y LAS INTERACCIONES CON OTROS FARMACOS (GIBALDI, 1983). DE HECHO, KLEINBLOESEN (KLEINBLOESEN ET AL, 1985) EVALUO ESTE PARAMETRO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL, ENCONTRANDO VALORES MUY DISTINTOS.

SEGUNDO, LA VARIABILIDAD EN EL RESULTADO DE ESTE PARAMETRO ESTA RELACIONADA CON LA EXISTENCIA DE METABOLIZADORES LENTOS Y RAPIDOS, COMO LO POSTULA EL MISMO KLEINBLOESEN (KLEINBLOESEN ET AL, 1984), DONDE DEMUESTRA VARIACIONES SIGNIFICATIVAS EN LOS RESULTADOS DE LA DEPURACION DE UN METABOLITO DE LA

NIFEDIPINA, EL M L.

SIN EMBARGO, EN NUESTRO ESTUDIO NO SE ENCONTRO LA GRAN VARIABILIDAD INFORMADA POR LOS AUTORES MENCIONADOS (KLEINBLEDESEN ET AL, 1984b), NI SE ENCONTRARON DATOS QUE EVIDENCIARAN CASOS DE METABOLIZADORES LENTOS O RAPIDOS (JAKOBSEN ET AL, 1979; FOSTER ET AL, 1983; KLEINBLEDESEN ET AL, 1984b), COMPARTIENDO LAS CONCLUSIONES DEL TRABAJO DE LOBO (LOBO ET AL, 1983), QUE INVESTIGO LA VARIABILIDAD INTRA E INTERSUJETO EN LA FARMACOCINETICA DE LA NIFEDIPINA EN VOLUNTARIOS SANOS, Y NO ENCONTRO GRANDES DIFERENCIAS INTERINDIVIDUALES, NI EVIDENCIA DE DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS ENTRE LOS SEXOS, NI LA EXISTENCIA DE METABOLIZADORES LENTOS Y RAPIDOS.

4) ASPECIOS FARMACOLOGICOS.

UN OBJETIVO IMPORTANTE DE LA FARMACOLOGIA CLINICA ES LA PREDICION CUANTITATIVA DE LOS EFECTOS FARMACOLOGICOS EN EL HOMBRE. EXTENSOS ESTUDIOS "IN VITRO" HAN CONDUCIDO AL DESARROLLO Y A LA PRUEBA DE TEORIAS RELACIONADAS CON LA CONCENTRACION DEL FARMACO Y SUS EFECTOS; Y LA FARMACOCINETICA HA DADO UN IMPORTANTE PASO HACIA EL OBJETIVO DE LA PREDICION DE LOS EFECTOS DEL FARMACO "IN VIVO" PARA DEFINIR LA RELACION ENTRE LA DOSIS Y LA CONCENTRACION DEL FARMACO EN EL ORGANISMO.

NUESTRAS REPRESENTACIONES SOBRE FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA SE APOYAN SOLIDAMENTE EN EL USO DE MODELOS. LOS MODELOS SON GENERALMENTE DE FORMAS MATEMATICAS, Y COMPRENDEN A CONSTANTES (PARAMETROS), QUE REPRESENTAN FACTORES QUE SE CONSIDERAN IMPORTANTES EN LAS OBSERVACIONES QUE DETERMINAN LA CONCENTRACION

FARMACOLOGICA O SU EFECTO (HOLFORD & SHEINER, 1982).

EL MODELO FARMACOCINETICO FRECUENTEMENTE ES MEJOR ENTENDIDO QUE EL MODELO FARMACODINAMICO, Y LAS ESTIMACIONES MAS CONFIABLES DE SUS PARAMETROS PUEDEN SER OBTENIDAS SOLAMENTE DE SUS CONCENTRACIONES PLASMATICAS, PORQUE ESTAS SON GENERALMENTE MAS PRECISAS Y MAS FACILES DE OBTENER QUE LA MEDICION DEL EFECTO FARMACOLOGICO. DE TAL MODO, LA CORRELACION ENTRE LAS CONCENTRACIONES PLASMATICAS Y EL EFECTO FARMACOLOGICO SIRVEN COMO GUIAS EN EL USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS (ROCH-RESEN, 1973).

EN NUESTROS RESULTADOS DE LA FIGURA 11 SE OBSERVA QUE EL EFECTO FARMACOLOGICO SE INICIA MAS RAPIDAMENTE CUANDO LA NIFEDIPINA SE ADMINISTRO POR LAS VIAS ORAL E INTRAVENOSA, Y MAS LENTAMENTE POR LA VIA SUBLINGUAL, HECHOS QUE SUGIEREN UNA RELACION DE ESTA RESPUESTA CON LAS CONCENTRACIONES PLASMATICAS.

LA EXISTENCIA DE HECHOS QUE MANIFIESTAN QUE LA NIFEDIPINA SEA UTIL EN LAS EMERGENCIAS HIPERTENSIVAS CUANDO SE ADMINISTRA POR VIA SUBLINGUAL (ELLROU ET AL, 1985; LAECHE & BASAGLIA, 1983; HAFT & LITTEBER, 1984; BEER ET AL, 1981; MICHNIK & HOANG, 1987), PREGUNDO UNA RAPIDA ACCION, QUEDA EN DUDA, AL DEMOSTRAR QUE ADMINSTRANDO LA NIFEDIPINA POR LA VIA ORAL, SE OBTIENE UN EFECTO IGUAL O MEJOR.

EN LOS RESULTADOS QUE APARECEN EN EL CUADRO XII, SE OBSERVA QUE AL AUMENTAR LA CONCENTRACION PLASMATICA, EL EFECTO FARMACOLOGICO PRACTICAMENTE NO SE MODIFICA, YA QUE EL CAMBIO EN LA INTENSIDAD DEL EFECTO ES MINIMO ENTRE UNA CONCENTRACION PLASMATICA MAYOR Y UNA MENOR, DANDONOS CUENTA DE QUE ES MEJOR EL EFECTO DESPUES DE LA ADMINISTRACION INTRAVENOSA CON RESPECTO A LAS OTRAS VIAS; ESTE HECHO SE EXPLICA EN QUE AUNQUE

ESTANDO A CONCENTRACIONES PLASMATICAS INFERIORES A LAS ENCONTRADAS POR VIA ORAL Y SUBLINGUAL, LA ACCION ES INMEDIATA PORQUE EL MEDICAMENTO SE ENCUENTRA DIRECTAMENTE EN LA CORRIENTE SANGUINEA. LO QUE NO TIENE UNA EXPLICACION CLARA ES EL HECHO DE QUE LA PRESION ARTERIAL DISMINUYE LO MISMO CON 50 mg/h) QUE CON 150 mg/h), Y LA FRECUENCIA CARDIACA AUMENTA CASI EN LA MISMA PROPORCION A ESTAS CONCENTRACIONES TAN DISTANTES UNA DE OTRA.

EN LAS FIGURAS 12 Y 13 SE MUESTRA ESA FALTA TOTAL DE CORRELACION ENTRE LA CONCENTRACION PLASMATICA Y EL EFECTO FARMACOLOGICO, QUE EN RELACION A LOS EFECTOS HEMODINAMICOS EVALUADOS EN VOLUNTARIOS SANOS, SE PUDO OBSERVAR QUE LOS CAMBIOS EN LA PRESION ARTERIAL, AUNQUE FUERON ESTADISTICAMENTE SIGNIFICATIVOS, NO FUERON TAN GRANDES Y TAN PROLONGADOS COMO EN APRIELLOS VISIOS EN LOS PACIENTES HIPERTENSOS (COOPER ET AL., 1981), PROBABLEMENTE DEBIDO A LA CAPACIDAD DE ADAPTABILIDAD DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR EN EL INDIVIDUO SAHO.

Quizá haberse realizado una correlación si se hubiese habido medición de plasma en pacientes.

ES CONVENIENTE REALIZAR UN NUMERO MAYOR DE ESTUDIOS DE CORRELACION FARMACOCINETICA-FARMACODINAMICA DE LA NIFEDIPINA, ADMINISTRADA POR ESTAS DOS VIAS (ORAL Y SUBLINGUAL), PARA PODER ACLARAR CON CERTEZA ABSOLUTA LAS DISCREPANCIAS EN LA RAPIDEZ DE ACCION DE ACUERDO AL GRADO DE ABSORCION, Y EN LA CORRELACION ENTRE LA INTENSIDAD DEL EFECTO Y LA CONCENTRACION PLASMATICA. LOS EFECTOS SECUNDARIOS INDESEABLES QUE MANIFESTARON LOS VOLUNTARIOS, SE EXPLICAN POR LOS EFECTOS FARMACOLOGICOS PROPIOS DE LA NIFEDIPINA (VASODILATAION Y TAQUICARDIA REFLEJA) (KREBS, 1983); Y ES POSIBLE QUE PUDIERAN EVITARSE O AL MENOS MINIMIZARSE CON EL EMPLEO DE UNA FORMA FARMACEUTICA DE LIBERACION SOSTENIDA

CAMBIA el enfoque de estudio farmacocinético

CAPITULO 2. CONCLUSIONES.

- 1) EL LOTE CON EL NUMERO 7326 DE CAPSULAS DE NIFEDIPINA CON 10 mg DE PRINCIPIO ACTIVO, CUMPLIO CON LAS PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD APLICADAS.
- 2) EL METODO ANALITICO EMPLEADO PARA LA DETERMINACION DE LA NIFEDIPINA EN PLASMA ES ADECUADO, YA QUE FUE VALIDADO, Y PUEDE SER UTIL PARA FUTURAS INVESTIGACIONES RELACIONADAS CON EL AREA BIOFARMACENTICA.
- 3) EL TAMAÑO DE MUESTRA UTILIZADO PARA ESTE ESTUDIO, FUE SUFICIENTE PARA DAR VALIDEZ A LAS INFERENCIAS ESTADISTICAS AFIRMADAS.
- 4) NO EXISTIO VARIACION ESTADISTICAMENTE SIGNIFICATIVA ($P < 0.05$), EN LA BIODISPONIBILIDAD ABSOLUTA DE LA NIFEDIPINA ADMINISTRADA POR LAS VIAS ORAL Y SUBLINGUAL.
- 5) EXISTIO VARIACION SIGNIFICATIVA ($P < 0.05$), EN LA VELOCIDAD DE ABSORCION ENTRE LAS VIAS ORAL POR DEGLUCION Y SUBLINGUAL DE LAS CAPSULAS DEL MISMO LOTE ESTUDIADO, SIENDO MAYOR EN LA VIA ORAL POR INGESTION.
- 6) LOS PARAMETROS FARMACOCINETICOS OBTENIDOS EN ESTE ESTUDIO, COINCIDEN EN GENERAL CON LOS REPORTADOS POR OTROS AUTORES, CUYOS ESTUDIOS SE REALIZARON BAJO CONDICIONES EXPERIMENTALES SEMEJANTES.
- 7) NO EXISTIO UNA CORRELACION ENTRE LAS CONCENTRACIONES PLASMATICAS DE NIFEDIPINA Y LOS EFECTOS CARDIOVASCULARES EVALUADOS (TENSION ARTERIAL Y FRECUENCIA CARDIACA) CON LAS TRES VIAS DE ADMINISTRACION EMPLEADAS.

CAPITULO 7. APENDICES.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
 SUBDIRECCION GENERAL DE ABASTECIMIENTO
 JEFATURA DE CONTROL DE CALIDAD

AUTORIZACION PARA ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD

El suscrito _____
 de _____ años de edad, en pleno uso de mis facultades, declaro haber sido informado en forma amplia, clara y sin ningún tipo de coerción, acerca de la naturaleza, objetivos y posibles riesgos del estudio intitulado _____

Por lo mismo, expreso libremente mi deseo de participar en dicho estudio y otorgo el consentimiento correspondiente al investigador responsable, en la inteligencia de que conozco mi capacidad y derecho para retirar dicho consentimiento de participar en este estudio en el momento que yo lo desee, sin que ello sea seguido de ningún tipo de penalidad o coerción.

México, D.F., a _____ de _____ de _____

 Nombre y firma del Voluntario
 o Paciente

 Nombre y firma del Investigador

 Nombre y firma del Testigo

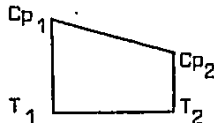
 Nombre y firma del Testigo

APENDICE 2. FORMULAS UTILIZADAS PARA EL CALCULO DE LOS PARAMETROS FARMACOCINETICOS DE LA NIFEDIPINA. (Greenblatt & Koch-Weser, 1975; Raemisch & Sommer, 1983; Gibaldi, 1986).

A) AREA BAJO LA CURVA.

- REGLA TRAPEZOIDAL:

$$ABC_{0 \rightarrow t} = \frac{Cp_1 + Cp_2}{2} (T_2 - T_1)$$



- FORMULA (EN EL ESTUDIO INTRAVENOSO, EL ABC FUE OBTENIDA DE LAS CURVAS AJUSTADAS A UN MODELO ABIERTO DE DOS COMPARTIMIENTOS DE ACUERDO A LA SIGUIENTE ECUACION:

$$ABC_{0 \rightarrow \infty} = \frac{\alpha}{A} + \frac{\beta}{B}$$

B) BIODISPONIBILIDAD ABSOLUTA.

- SE CALCULO USANDO LA SIGUIENTE ECUACION:

$$F = \frac{ABC_{po} \times DOSIS_{iv}}{ABC_{iv} \times DOSIS_{po}} \times 100 = \% F \text{ ABSORBIDA}$$

C) VIDAS MEDIAS.

- $T_{1/2\alpha}$ Y $T_{1/2\beta}$ SE OBTUVIERON DE LAS SIGUIENTES ECUACIONES:

$$T_{1/2\alpha} = \frac{\ln 2}{\alpha}, \quad T_{1/2\beta} = \frac{\ln 2}{\beta}$$

D) DEPURACION PLASMATICA.

- SE CALCULO DE LA SIGUIENTE ECUACION:

$$CL_{cc} = \frac{DOSIS_{iv}}{ABC_{0 \rightarrow \infty}}$$

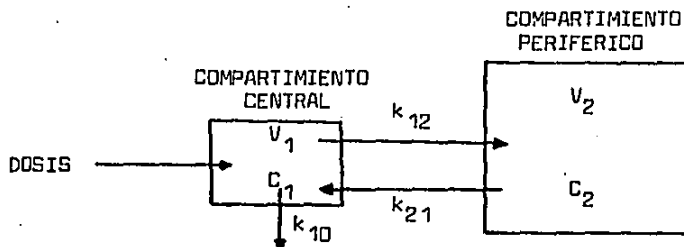
E) VOLUMEN DE DISTRIBUCION.

- SE OBTUVO MEDIANTE LA SIGUIENTE ECUACION:

$$V_1 = \frac{DOSIS_{iv}}{A + B}$$

APENDICE 3. EL MODELO ABIERTO DE DOS COMPARTIMIENTOS.

A) DIAGRAMA ESQUEMATICO DEL MODELO ABIERTO DE DOS COMPARTIMIENTOS.



C_1 y C_2 representan las concentraciones del fármaco.

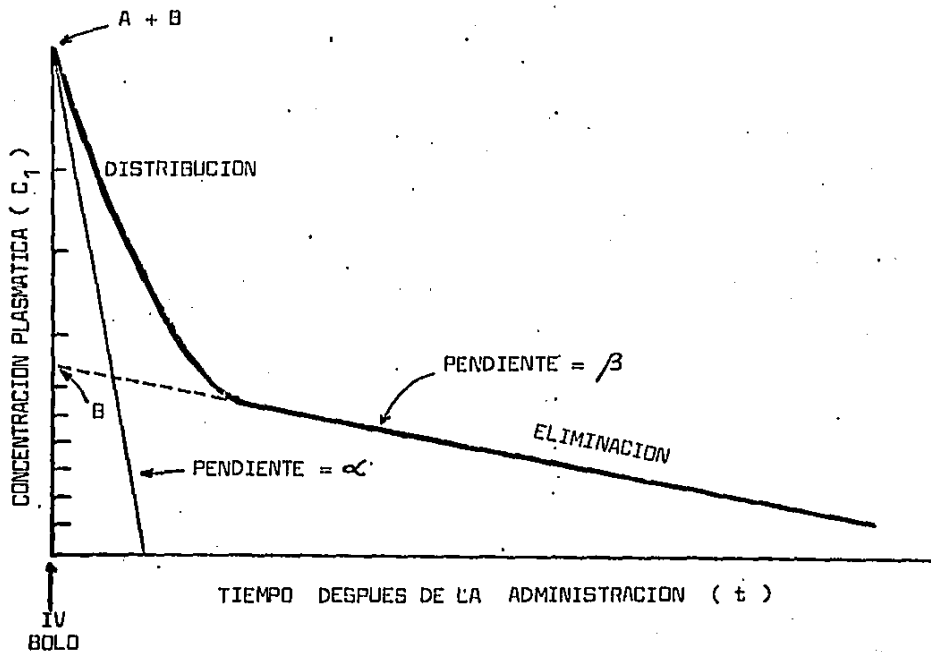
V_1 y V_2 representan los volúmenes aparentes de los compartimientos central y periférico.

k_{12} y k_{21} son las constantes de velocidad de primer orden de la transferencia del fármaco entre los compartimientos central y periférico.

k_{10} es la constante de velocidad de primer orden, para la eliminación del fármaco del compartimiento central.

La principal suposición del modelo abierto de dos compartimientos, es que el cuerpo puede ser comprendido en un compartimiento central con un volumen aparente pequeño, y un compartimiento periférico con un volumen aparente grande. Estos compartimientos no necesariamente corresponden a entidades anatómicas específicas (Greenblatt & Koch-Weser, 1975).

B) GRAFICA ESQUEMATICA DE LAS CONCENTRACIONES PLASMATICAS (C_1), EN ESCALA LOGARITMICA, CONTRA TIEMPO (t) DESPUES DE LA ADMINISTRACION INTRAVENOSA EN BOLO, EN DOSIS UNICA DE UN FARMACO, ASI DESCRITO PARA EL MODELO ABIERTO DE DOS --- COMPARTIMIENTOS. (Greenblatt & Koch-Weser, 1975).



CAPITULO 8. BIBLIOGRAFIA.

- AIACHE, J.; DEVISSAGUET, J. AND GUYOT-HERNARD, G.: BIOFARMACIA. 2a. EDICION. ED. EL MANUAL MODERNO, S.A. DE C.V., 1985. p:26.
- ANDERSON, F.: PHARMACOKINETICS OF CALCIUM CHANNEL BLOCKING AGENTS. ACTA PHARMACOL. TOXICOL., 1984; 58 (SUPPL. II):443-57.
- ANDERSSON, K.: CALCIUM CHANNEL BLOCKERS AND PULMONARY HYPERTENSION. ACTA PHARMACOL. TOXICOL., 1984; 58 (SUPPL. II):113-116.
- ANDERSSON, K.; BRAHDT, I.; HINDFELT, S. AND NYMAN, T.: MIGRAINE TREATMENT WITH CALCIUM CHANNEL BLOCKERS. ACTA PHARMACOL. TOXICOL., 1986; 58 (SUPPL. II): 161-167.
- ANDERSSON, K. & FORMAN, A.: EFFECTS OF CALCIUM CHANNEL BLOCKERS ON URINARY TRACT SMOOTH MUSCLE. ACTA PHARMACOL. TOXICOL., 1986; 58 (SUPPL. II):193-200.
- ANDERSSON, K.: CALCIUM CHANNEL BLOCKERS AND MOTILITY DISORDERS OF THE ESOPHAGUS. ACTA PHARMACOL. TOXICOL., 1986; 58 (SUPPL. II):201-204.
- ANTMAN, E.; MULLER, J.; GOLDBERG, S.; ET AL: NIFEDIPINE THERAPY FOR CORONARY-ARTERY SPASM. N. ENG. J. MED., 1980; 302:1269-1273.
- BACH, P.: DETERMINATION OF NIFEDIPINE IN SERUM OR PLASMA BY REVERSED-PHASE LIQUID CHROMATOGRAPHY. CLIN. CHEM., 1983; 29:1344-1348.
- BEER, M.; GALLEGOS, J.; COHEN, A.; ET AL: EFFICACY OF SUBLINGUAL NIFEDIPINE IN THE ACUTE TREATMENT OF SYSTEMIC HYPERTENSION. CHEST, 1981; 79:571-574.

- BELZ, G.; DOERING, U.; HUMES, R. AND MATTHEWS, J.: INTERACTION BETWEEN DIGOXIN AND CALCIUM ANTAGONISTS AND ANTARRHYTHMIC DRUGS. CLIN. PHARMACOL. THER., 1983; 33:410-417.
- BOSSERT, F.: NIFEDIPINE (ADALAT) -SYNTHESIS OF A NOVEL CORONARY PHARMACOTHERAPEUTIC AGENT. EN: ALSTAEDTER, R. (ED.): CORONARY HEART DISEASE -NOVEL ANTIANGINAL THERAPY WITH ADALAT. (MONOGRAPH). LEVERHUSEN, BAYER A. G., 1975; p:60-70.
- BRANDT, L.; LUNGGREN, B.; SÄVELAND, H.; ET AL: CEREBRAL VASOSPASM AND CALCIUM CHANNEL BLOCKADE. ACTA PHARMACOL. TOXICOL., 1984; 56 (SUPPL. 1):151-155.
- BRAUNWALD, E.: MECHANISM OF ACTION OF CALCIUM CHANNEL-BLOCKING AGENTS. N. ENGL. J. MED., 1983; 307:1618-1627.
- BROWN, R. S. HANNO, J.: ESTIP, A BASIC COMPUTER PROGRAM FOR OBTAINING INITIAL POLYEXPONENTIAL PARAMETER ESTIMATES. J. PHARM. SCI., 1979; 67:1607-1611.
- CARROL, U.: NIFEDIPINE AND URETERAL COLIC. ANN. INTERN. MED., 1985; 102:864.
- CHALLENGOR, V.; VALLER, D.; GRUCHY, A.; ET AL: THE EFFECTS OF FOOD AND POSTURE ON THE PHARMACOKINETICS OF A BIPHASIC RELEASE PREPARATION OF NIFEDIPINE. BR. J. CLIN. PHARMAC., 1984; 22:565-570.
- CHAVEZ, I.: CALCIOBLOQUEADORES O ANTAGONISTAS DEL CALCIO. ARCH. INST. CARDIOL. MEX., 1982; 52:259-267.
- CUADRO BASICO DE MEDICAMENTOS DEL SECTOR SALUD. CONSEJO DE SALUBRIDAD GENERAL, 1984. p:83.

- DANTE, A.: NIFEDIPINE AND FASTING GLYCEMIA. ANN. INTERN. MED., 1986; 104:125-126.
- DE MEDINA, A.; BIAGINI, G.; RIVERA, A.; ET AL: NIFEDIPINE AND MYOCLONIC DYSTONIA. ANN. INTERN. MED., 1986; 104:125.
- DEBEAS, H.; JACKSON, G.; SHAW, K.; ET AL: THE BIOAVAILABILITY AND PHARMACOKINETICS OF SLOW RELEASE NIFEDIPINE DURING CHRONIC DOSING IN VOLUNTEERS. BR. J. CLIN. PHARMAC., 1986; 21:385-388.
- DOKLADALOVA, J.; TYCAL, S.; CODO, F.; ET AL: OCCURRENCE AND MEASUREMENT OF NIFEDIPINE AND ITS NITROPYRIDINE DERIVATIVE IN HUMAN BLOOD PLASMA. J. CHROMATOGR., 1982; 231:452-453.
- DRUG INFORMATION FOR THE HEALTH CARE PROVIDER. VOL. 1. BY AUTHORITY OF THE UNITED STATES PHARMACEUTICAL CONVENTION, INC. MEDICAL ECONOMICS BOOKS. ORADELL, NEW JERSEY 07649. 1984, P:759-760.
- ELLRODT, A.; AULT, H.; FIEDINGER, H.; ET AL: EFFICACY AND SAFETY OF SUBLINGUAL NIFEDIPINE IN HYPERTENSIVE EMERGENCIES. AM. J. MED., 1985; 79 (SUPPL. 4A):19-25.
- FAVRE, L.; VALLONTON, H.: NIFEDIPINE IN PHEOCHROMOCYTOMA. ANN. INTERN. MED., 1986; 104:125.
- FLECKENSTEIN, A.; TRITTHART, H.; ET AL: Bay A 1040 -EIN HOCHAKTIVER CA-ANTAGONISTISCHER INHIBITOR DER ELEKTRO-MECHANISCHEN KOPPELUNGSPROZESSE IM WARMBLUTER-HYDRAED. ARZNEIMITTELFORSCHUNG, 1972; 22:22-33.
- FLECKENSTEIN, A.: HISTORY OF CALCIUM ANTAGONISTS. CIRC. RES., 1983; 52 (SUPPL. 1):3-16.

- FORMAN, A.; ANDERSSON, K. AND HAIGAARD, S.: EFFECTS OF CALCIUM CHANNEL BLOCKERS ON THE FEMALE GENITAL TRACT. ACTA PHARMACOL. TOXICOL., 1984; 58 (SUPPL. II):195-198.
- FOSTER, T.; HANAHN, S.; RICHARDS, V.; ET AL: NIFEDIPINE KINETICS AND BIOAVAILABILITY AFTER SINGLE INTRAVENOUS AND ORAL DOSES IN NORMAL SUBJECTS. J. CLIN. PHARMACOL., 1983; 23:163-170.
- GIBALDI, M. & LEVY, G.: PHARMACOKINETICS IN CLINICAL PRACTICE. J.A.H.A., 1974; 235:1844-1847.
- GIBALDI, M.: THE BASIC CONCEPT: CLEARANCE. J. CLIN. PHARMACOL., 1986; 26:330-331.
- GRAHAM, G. & KENNEDY, M.: DRUG ABSORPTION AND BIOAVAILABILITY. MED. J. AUST., 1987; 2:143-147.
- GREENBLATT, D. & KOCH-UEGER, J.: CLINICAL PHARMACOKINETICS. N. ENGL. J. MED., 1975; 293:702-705.
- GUAZZI, M.; OLIVARI, M.; POLESE, A.; ET AL: NIFEDIPINE, A NEW ANTIHYPERTENSIVE WITH RAPID ACTION. CLIN. PHARMACOL. THER., 1977; 22:528-532.
- GUAZZI, M.; POLESE, A.; FLORENTINI, C.; ET AL: TREATMENT OF HYPERTENSION WITH CALCIUM ANTAGONISTS. HYPERTENSION, 1983; 5 (SUPPL. II):85-90.
- HANAHN, S.; DI QUIR, R.; CHANG, S.; ET AL: EFFECTS OF HEMODYNAMIC CHANGES ON THE ELIMINATION KINETICS OF VERAPAMIL AND NIFEDIPINE. J. PHARMACOL. EXP. THER., 1984; 231:301-305.

- HART, J. S. LITTERER, D.: CHEWING NIFEDIPINE TO RAPIDLY TREAT HYPERTENSION. ARCH. INTERN. MED., 1984; 144:2357-2359.
- HASEGAWA, A.; NAKAGAWA, H. AND SUJIMOTO, I.: BIOAVAILABILITY AND STABILITY OF NIFEDIPINE ENTERIC COATING AGENT SOLID DISPERSION. CHEM. PHARM. BULL., 1987a; 33:589-591.
- HASEGAWA, A.; NAKAGAWA, H. AND SUJIMOTO, I.: APPLICATION OF SOLID DISPERSIONS OF NIFEDIPINE WITH ENTERIC COATING AGENT TO PREPARE A SUSTAINED-RELEASE DOSAGE FORM. CHEM. PHARM. BULL., 1987b; 33:1615-1619.
- HEDNER, T.: CALCIUM CHANNEL BLOCKERS: SPECTRUM OF SIDE EFFECTS AND DRUG INTERACTIONS. ACTA PHARMACOL. TOXICOL., 1982; 58 (SUPPL. II):115-130.
- HESS, P.; LANSHAN, J. AND YSIEN, R.: DIFFERENT MODES OF Ca CHANNEL GATING BEHAVIOUR FAVOURED BY DIHYDROPYRIDINE Ca AGONISTS AND ANTAGONISTS. NATURE, 1984; 311:532-544.
- HEWLETT-PACKARD. SOFTWARE OF HP 9000 SERIES 200. STATISTICAL LIBRARY HP 90020A. REGRESSION ANALYSIS No. 98820-13310, 1984. //
- HOLFORD, N. S. SHEINER, L.: KINETICS OF PHARMACOLOGIC RESPONSE. PHARMAC. THER., 1982; 16:143-166.
- HORSTER, F.; DUHM, B.; HAUL, U.; ET AL: KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUM PHARMAKOKINETIK VON RADIOAKTIV MARKIERTEN 4-(2-NITROPHENYL)-2, 6-DIMETHYL-1, 4-DIHYDROPYRIDIN-3, 5-DICARBONSAUREDIMETHYL ESTER. ARZNEIMITTELFORSCHUNG, 1972; 22:330.

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

JAKOBSEN, P.; LEDEBEALLE-PEDERSEN, O. AND MIKKELSEN, C.: CHROMATOGRAPHIC DETERMINATION OF NIFEDIPINE AND ONE OF ITS METABOLITES USING ELECTRON CAPTURE DETECTION. J. CHROMATOGR., 1979; 162:91-97.

JARIS, R.; RARPE, D.; SAKTENTO, J. AND TRIGGLE, D.: SPECIFIC BINDING OF A CALCIUM CHANNEL ACTIVATOR (CH) Bay K 8644, TO MEMBRANES FROM CARDIAC MUSCLE AND BRAIN. BIOCHEM. BIOPHYS. COMM., 1984; 101:317-322.

KATZ, A.: BASIC CELLULAR MECHANISMS OF ACTION OF THE CALCIUM-CHANNEL BLOCKERS. AM. J. CARDIOL., 1985; 55:2-9.

KAUL, A.; OSATHANOMDI, R.; SAFON, L.; ET AL: THE MANAGEMENT OF PRETERM LABOR WITH THE CALCIUM CHANNEL-BLOCKING AGENT NIFEDIPINE COMBINED WITH THE BETA-MIMETIC TERBUTALINE. DRUG INTELL. CLIN. PHARM., 1985; 19:369-371.

KLEINBLOESCH, C.; VAN BRUNHELEN, P.; VAN DE LINDE, J.; ET AL: NIFEDIPINE: KINETICS AND DYNAMICS IN HEALTHY SUBJECTS. CLIN. PHARMACOL. THER., 1984a; 35:742-749.

KLEINBLOESCH, C.; VAN BRUNHELEN, P.; FABER, H.; ET AL: VARIABILITY IN NIFEDIPINE PHARMACOKINETICS AND DYNAMICS: A NEW OXIDATION POLYMORPHISM IN MAN. BIOCHEM. PHARMACOL., 1984; 33:3721-3724.

KLEINBLOESCH, C.; VAN HARTEN, J.; VAN DE LINDE, L.; ET AL: NIFEDIPINE KINETICS AND DYNAMICS DURING RECTAL INFUSION TO STEADY STATE WITH AN OSMOTIC SYSTEM. CLIN. PHARMACOL. THER., 1984; 36:396-401.

KLEINBLOESCH, C. & VAN HARTEN, J.: LIQUID CHROMATOGRAPHIC DETERMINATION OF NIFEDIPINE IN PLASMA AND OF ITS MAIN METABOLITE IN URINE. J. CHROMATOGR., 1984; 308:209-216.

KLEINBLOESER, C.; VAN BRUNHELEN, P.; VAN HARTEN, J.; ET AL: NIFEDIPINE: INFLUENCE OF RENAL FUNCTION ON PHARMACOKINETIC/PHARMACODYNAMIC RELATIONSHIP. CLIN. PHARMACOL. THER., 1985; 37:563-574.

KLEINBLOESER, C.; VAN HARTEN, J.; WILSON, P.; ET AL: NIFEDIPINE: KINETICS AND HEMODYNAMIC EFFECTS IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS AFTER INTRAVENOUS AND ORAL ADMINISTRATION. CLIN. PHARMACOL. THER., 1986; 40:21-28.

KLEINBLOESER, C.; VAN BRUNHELEN, P.; DAMHOE, H.; ET AL: RATE OF INCREASE IN PLASMA CONCENTRATION OF NIFEDIPINE AS A MAJOR DETERMINANT OF ITS HEMODYNAMIC EFFECTS IN HUMANS. CLIN PHARMACOL. THER., 1987; 41:24-30.

KOCH-WESEK, J.: SERUM DRUG CONCENTRATIONS AS THERAPEUTIC GUIDES. N. ENGL. J. MED., 1973; 287: 227-231.

KOCH-WESEK, J.: BIOAVAILABILITY OF DRUGS. N. ENGL. J. MED., 1974; 291:233-237;503-505.

FONDO, S.; KUCHIPI, A.; YAMAMOTO, K.; ET AL: IDENTIFICATION OF NIFEDIPINE METABOLITES AND THEIR DETERMINATION BY GAS CHROMATOGRAPHY. CHEM. PHARM. BULL., 1980; 28:1-7.

KREBS, R.: ADVERSE REACTIONS WITH CALCIUM ANTAGONISTS. HYPERTENSION, 1983; 5 (SUPPL. II):125-129.

LACCHE, A. S. BASAGLIA, P.: HYPERTENSIVE EMERGENCIES: EFFECTS OF THERAPY BY NIFEDIPINE ADMINISTERED SUBLINGUALLY. CURR. THER. RES., 1983; 34:879-887

LAM, Y.; GIARD, M. AND WARREN, J.: CALCIUM CHANNEL BLOCKERS AND TREATMENT OF HYPERTENSION. DRUG INTELL. CLIN. PHARM., 1986; 20:187-190.

LANDHARDT, K.: HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY. ACTA PHARMACOL. TOXICOL., 1986; 50 (SUPPL. II):193-200.

LENDERS, J.; SLUITER, H. AND THIJM, T.: TREATMENT OF PHEOCHROMOCYTOMA OF THE URINARY BLADDER WITH NIFEDIPINE. BR. MED. J., 1985; 290:1624-1625.

LEVENSON, J. S. & KENNEDY, F.: DYSOSMIA, DYSGUSIA, AND NIFEDIPINE. ANN. INTERN. MED., 1985; 102:135-136.

LORD, J.; JACK, D. AND KENDALL, H.: THE INTRA- AND INTER-SUBJECT VARIABILITY OF NIFEDIPINE PHARMACOKINETICS IN YOUNG VOLUNTEERS. EUR. J. CLIN. PHARMACOL., 1986; 30:57-60.

LOUIS, T.; LAVORI, P.; BAILLAR, J.; ET AL: Crossover AND SELF-CONTROLLED DESIGNS IN CLINICAL RESEARCH. N. ENGL. J. MED., 1984; 310:24-31.

LOVE, S.; YEH, J.; KAHN, J.; ET AL: EFFECT OF MODE OF ADMINISTRATION ON NIFEDIPINE PHARMACOKINETICS. ABSTRACTS. CLIN. PHARMACOL. THER., 1985; 37:209.

MAGNETSCHNIGG, D.: ACUTE HYPOTENSIVE RESPONSE TO NIFEDIPINE. HYPERTENSION, 1983; 5 (SUPPL. II):80-84.

McALLISTER, R.; SCOTT, R; HAMANN, R. AND BLOUNT, R.: PHARMACOKINETICS OF CALCIUM-ENTRY BLOCKERS. AM. J. CARDIOL., 1985; 55:30-40.

McCARTHY, T. S. & HILLGREN, H.: CALCIUM CHANNEL BLOCKERS IN THE TREATMENT OF MIGRAINE. DRUG INTELL. CLIN. PHARM., 1984; 20:199-202.

MEYER, H.; BOSSERT, F.; WEHLIGER, E.; ET AL: CHEMISTRY OF CALCIUM ANTAGONISTS. HYPERTENSION, 1983; 5 (SUPPL. II):2-7.

MILLARD, R.; LATHROP, U.; GRUBB, G.; ET AL: DIFFERENTIAL CARDIOVASCULAR EFFECTS OF CALCIUM CHANNEL BLOCKING AGENTS: POTENTIAL MECHANISMS. AM. J. CARDIOL., 1982; 49:479-505.

MOTZ, W. S. STRAUER, B.: NIFEDIPINE IN THE LONG-TERM MANAGEMENT OF HYPERTENSIVE HEART DISEASE. HYPERTENSION, 1983; 5 (SUPPL. II):39-44.

MYRHEID, H. S. BIRHOLM, E.: NIFEDIPINE-SURVEY OF ADVERSE EFFECTS. ACTA PHARMACOL. TOXICOL., 1984; 58 (SUPPL. II):13-136.

NAYLER, W. S. DILLON, J.: CALCIUM ANTAGONISTS AND THEIR MODE OF ACTION: AN HISTORICAL OVERVIEW. BR. J. CLIN. PHARMAC., 1984; 21:97-107.

NEEDLEMAN, P.; CORN, P. AND JOHNSON, E.: DROGAS USADAS PARA EL TRATAMIENTO DEL ANGOR: NITRITOS ORGANICOS, BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO Y BETA-BLOQUEADORES. EN GOODMAN, A.; GOODMAN, L.; GALL, T. AND MURAD, F.: LAS BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA. (7a. ED.), EDITORIAL PANAMERICANA, 1985; p:760-766.

NEUBURGER, J.; ADJET, A. AND MARTIN, A.: A SIMPLIFIED METHOD TO ESTIMATE TOTAL AREA UNDER THE BLOOD PLASMA CONCENTRATION-VERSUS-TIME CURVE. J. CLIN. PHARM., 1980; 20:652-663.

NISSON, H.: PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF RAYBAUD'S PHENOMENON WITH SPECIAL REFERENCE TO CALCIUM ENTRY BLOCKERS. ACTA PHARMACOL. TOXICOL., 1984; 58 (SUPPL. II): 137-145.

NORMA INSS (J.C.C. OLPHI); NIFEDIPINA, CLAVE 597; JULIO (1984).

- PACHLA, L.; WRIGHT, D. AND REYNOLDS, O.: BIOANALYTIC CONSIDERATIONS FOR PHARMACOKINETIC AND BIOPHARMACEUTIC STUDIES. J. CLIN. PHARMACOL., 1986; 26:332-338.
- PATZSCHKE, K.; SCHLOSSMANN, I. AND HOBSTER, F.: NIFEDIPINE (ADALAT) - PHARMACOKINETICS AND BIOTRANSFORMATION. IN: ALSTAEBTER, E. (ED): CORONARY HEART DISEASE - MODEL ANTIANGINAL THERAPY WITH ADALAT. (MONOGRAPH). LEVERKUSEN, BAYER A. G., 1975; p:85-90.
- PEDERSEN, K.; DORPH-PEDERSEN, A.; HVIDT, S.; ET AL: EFFECT OF NIFEDIPINE ON DIGOXIN KINETICS IN HEALTHY SUBJECTS. CLIN. PHARMACOL. THER., 1987; 32:562-565.
- PIETTA, P.; RAVA, A. AND STORL, P.: HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY OF NIFEDIPINE, ITS METABOLITES AND PHOTOCHEMICAL DEGRADATION PRODUCTS. J. CHROMATOGR., 1981; 210:515-521.
- PREUSS, G.; GROSS, G.; BRODUS, H. AND WARTNER, D.: SLOW CHANNEL CALCIUM ACTIVATORS, A NEW GROUP OF PHARMACOLOGICAL AGENTS. LIFE SCI., 1985; 37:1271-1278.
- RAENSCH, K. & SONNER, J.: PHARMACOKINETICS AND METABOLISM OF NIFEDIPINE. HYPERTENSION, 1983; 5 (SUPPL. 1):18-24.
- RIESELMAN, J.; LOO, J. AND ROWLAND, M.: SHORTCOMINGS IN PHARMACOKINETIC ANALYSIS BY CONCEIVING THE BODY TO EXHIBIT PROPERTIES OF A SINGLE COMPARTMENT. J. PHARM. SCI., 1968; 57:117-123.
- RODRIGUEZ, R.; ET AL: VADERFUM ACADÉMICO DE MEDICAMENTOS. (1a. ED.). PROGRAMA DE LIBROS DE TEXTO UNIVERSITARIO. UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO. MÉXICO, D. F., 1984; p:609-610.

FOSSELL, H. S. & BOGAERT, H.: DETERMINATION OF NIFEDIPINE IN HUMAN PLASMA BY CAPILLARY GAS CHROMATOGRAPHY WITH NITROGEN DETECTION. J. CHROMATOGR., 1983; 273:675-680.

BURDIAHNTSEV, O.; PLOTNIKOVSKY, V. AND KETELITSA, V.: CLINICAL PHARMACOKINETICS OF VERAPAMIL AND NIFEDIPINE. FARMACOL. TOXICOL., (USSR), 1985; 48:99-109.

SACHS, R.: NIFEDIPINE-INDUCED HYPOTENSION AND MYOCARDIAL ISCHEMIA IN REFRACTORY ANGINA PECTORIS. J.A.M.A., 1985; 254:1175.

SCHOOLMAN, H.; BECKTEL, J.; BEST, W. AND JOHNSON, A.: STATISTICS IN MEDICAL RESEARCH: PRINCIPLES VERSUS PRACTICES. J. LAV. CLIN. MED., 1968; 71:357-367.

SINGH, S.: THE MECHANISM OF ACTION OF CALCIUM ANTAGONISTS RELATIVE TO THEIR CLINICAL APPLICATIONS. BR. J. CLIN. PHARMAC., 1984; 21:109-121

SMITH, R. J. & STEWART, J.: TEXTBOOK OF BIOPHARMACEUTIC ANALYSIS. LEA & FERBER, PHILADELPHIA, 1981; p:79.

STOLLEY, P. & STROM, B.: SIMPLE SIZE CALCULATIONS FOR CLINICAL PHARMACOLOGY STUDIES. CLIN. PHARMACOL. THER., 1983; 40:488-490.

TABURET, A.; SINGLAS, E.; COLIN, J.; ET AL: PHARMACOKINETIC STUDIES OF NIFEDIPINE TABLET. CORRELATION WITH ANTIHYPERTENSIVE EFFECTS. HYPERTENSION, 1985; 5 (SUPPLE. II):29-33.

THE UNITED STATES PHARMACOPEIA. TWENTY FIRST EDITION (USP XXI). UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION, INC. ROCKVILLE, MD., 1986; p:733-754.

TISHLER, M. & ARNON, S.: NIFEDIPINE INDUCED HYPOKALEMIA. DRUG INTELL.
CLIN. PHARM., 1986; 20:370-371.

TRAUBE, H.; HONGO, H. McALLISTER, R. AND McCALLUM, R.: CORRELATION OF
PLASMA LEVELS OF NIFEDIPINE AND CARDIOVASCULAR EFFECTS AFTER
SUBLINGUAL DOSING IN NORMAL SUBJECTS. J. CLIN. PHARMACOL., 1985;
25:125-129.

VAN ZUIJLEN, P.; VAN NEEL, J. AND TIMMERMAN, F.: PHARMACOLOGY OF CALCIUM
ENTRY BLOCKERS: INTERACTION WITH VASCULAR ALPHA-ADRENERGIC RECEPTORS.
HYPERTENSION, 1985; 5 (SUPPL. II):8-17.

VATER, U.; BRODEBERG, C.; HOFMEISTER, F.; ET AL: ZUR PHARMACOLOGIE VON
4-(2-NITROPHENYL)-2, 6-DIMETHYL-1, 4-DIHYDROPIRIDIN-3, 5-
DICARBOXYSAUREDIMETHYLESTER (NIFEDIPINE), Bay 8 1040.
ARZNEIMITTELFORSCHUNG, 1972; 22:1-14.

WUIGNIER, D. S. HOANG, J.: NIFEDIPINE IN HYPERTENSIVE EMERGENCIES. DRUG
INTELL. CLIN. PHARM., 1987; 21:432-433.

WAGNER, J.: FUNDAMENTALS OF CLINICAL PHARMACOKINETICS. 2nd. ED. HAMILTON
ILL., DRUG INTELLIGENCE PUBLICATIONS; HAMILTON PRESS, 1975; p:285-305.

WALLER, D.; REMICK, G.; GRUCHY, B. AND GEORGE, C.: THE FIRST PASS
METABOLISM OF NIFEDIPINE IN MAN. BR. J. CLIN. PHARMAC., 1984;
18:951-954.

YAGIL, Y.; KOBRIN, I.; STESSMAN, J.; ET AL: EFFECTIVENESS OF COMBINED
NIFEDIPINE AND PROPRANOLOL TREATMENT IN HYPERTENSION. HYPERTENSION,
1985; 5 (SUPPL. II):113-117.