



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

ASPECTOS BIOFARMACEUTICOS DE LA  
GRISEOFULVINA.

M O N O G R A F I A

Que para obtener el título de:  
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P r e s e n t a :

MA. DE LA LUZ ROMERO MADRID



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

CLAS TESIS 1979  
ABG M.T. 305  
FECHA 307  
PREC \_\_\_\_\_  
s \_\_\_\_\_



## JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE SEGUN EL TEMA:

Presidente : MA. DEL CONSUELO HIDALGO MONDRAGON

Vocal: JUAN JOSE MANDOKI WENZNER

Secretario: CARLOS RAMON GARCIA

1er. Suplente: LUCIA VALERO IBARRA

2do. Suplente: ALFREDO GARZON SERRA

Sitio donde se desarrolló el tema: FACULTAD DE QUIMICA

Sustentante: MA. DE LA LUZ ROMERO MADRID

Asesor del tema: CARLOS RAMON GARCIA.



A MIS PADRES

A MIS PROFESORES Y COMPAÑEROS

Agradezco al Dr. Carlos Ramón -  
García su valiosa colaboración.

## CONTENIDO

	Página
Lista de figuras	V
Lista de tablas	VII
I. Introducción	1
1.1. Objetivo	1
1.2. Organización de la monografía	1
II. Propiedades fisicoquímicas	3
2.1. Nombre químico y sinónimos	3
2.2. Síntesis y Biosíntesis	3
2.3. Estructura	5
2.4. Espectros UV e IR	5
2.5. Propiedades físicas y fisicoquímicas	5
III. Métodos de valoración en fluidos orgánicos	8
3.1. Determinación de la griseofulvina	8
3.1.1. Método espectrofluorométrico	8
3.1.2. Método Cromatografía de gases	11
3.1.3. Método Biológico	13
3.2. Determinación de la 6-desmetilgriseofulvina	14
IV. Farmacología.	
4.1. Acción farmacológica	17
4.2. Mecanismo de acción	17
4.3. Efectos colaterales	21
4.4. Efectos tóxicos	25
V. Uso clínico	29
5.1. Dermatomicosis	29

	IV
5.2. Características de los agentes etiológicos	33
5.3. Tratamiento	34
5.4. Efectividad clínica	36
VI. Farmacocinética	40
6.1. Absorción	40
6.2. Distribución	47
6.3. Metabolismo	49
6.4. Excreción	51
VII. Biodisponibilidad.	54
7.1. Factores que afectan la biodisponibilidad de la griseofulvina.	54
7.2. Formas de incrementar la biodisponibilidad - de la griseofulvina.	55
7.3. Correlación de estudios in vitro (disolución) con estudios in vivo (biodisponibilidad).	65
7.4. Bioequivalencia entre diferentes formas farmacéuticas.	66
VIII. Aspectos Socioeconómicos	77
8.1. Importación de la griseofulvina	77
8.2. Algunos datos sobre consumo de griseofilvina en el IMSS.	77
IX. Conclusiones.	81
X. Bibliografía.	83

## LISTA DE FIGURAS

	Página
Fig. 1 Estructura de la griseofulvina	4
Fig. 2 Espectro UV de la griseofulvina	6
Fig. 3 Espectro IR de la griseofulvina	6
Fig. 4 Cinética de la incorporación de griseofulvina-H <sup>3</sup>	22
Fig. 5 Modelo abierto de dos compartimientos	22
Fig. 6 Niveles de griseofulvina en plasma después de la administración i.V.	41
Fig. 7 Niveles de griseofulvina en plasma después de la administración oral.	41
Fig. 8 Metabolitos de la griseofulvina.	50
Fig. 9 Regresión de la absorbabilidad relativa contra - logaritmo de ASE	50
Fig. 10 Comparación del efecto del tamaño de partícula - y LSS sobre los niveles de griseofulvina en - plasma.	59
Fig. 11 Efectos de diferentes tipos de alimentación so-- bre los niveles de griseofulvina en plasma.	61
Fig. 12 Efecto de la dosificación sobre los niveles en - plasma de griseofulvina.	61
Fig. 13 Derivados de la griseofulvina	64
Fig. 14 Correlación de velocidad de disolución y nivel - de griseofulvina en plasma.	67
Fig. 15 Correlación de velocidad de disolución y nivel - de griseofulvina en plasma.	68
Fig. 16 Concentración de griseofulvina en plasma	70
Fig. 17 Concentración de griseofulvina en plasma	70
Fig. 18 Concentración de griseofulvina en plasma en un - estudio de dosificación múltiple.	72

- Fig. 19 Concentración en plasma de griseofulvina  
después de una dosificación múltiple. 73
- Fig. 20 Velocidad de excreción de 6-desmetilgriseoful-  
vina. 75
- Fig. 21 Excreción acumulativa de 6-DMG. 76

## LISTA DE TABLAS

TABLA	PAGINA
I Sensibilidad de los métodos empleados para la determinación de griseofulvina.	16
II Inhibición del crecimiento de microorganismos <u>in-vitro</u> por la griseofulvina.	18
III Distribución de radioactividad incorporada por <u>Mi-crosporium gypseum</u> .	24
IV. Clasificación de las dermatomicosis.	30
V Datos acerca de la efectividad de la griseofulvina en el tratamiento de las dermatomicosis.	38
VI Datos obtenidos después de una administración intravenosa al hombre.	42
VII Parámetros farmacocinéticos que definen los niveles de griseofulvina en plasma.	43
VIII Patrón metabólico de $^{14}\text{C}$ -griseofulvina en orina.	52
IX Importación de griseofulvina a México.	78
X Datos sobre el consumo de griseofulvina en 1975 - (Enero-Agosto) en el IMSS.	79
XI Productos farmacéuticos que aparecen en el Diccionario de Especialidades farmacéuticas que contienen solo griseofulvina como principio activo.	80

## Capítulo I.

## INTRODUCCION

### 1.1. Objetivo

El objetivo de esta monografía es hacer una recopilación de la información más relevante, desde el punto de vista biofarmacéutico, acerca de la griseofulvina.

La griseofulvina, desde su introducción en 1958 hasta la actualidad, sigue siendo el único fármaco efectivo por vía oral para el tratamiento de las enfermedades dermatofíticas.

Desde 1959 han aparecido en la literatura un gran número de artículos sobre diversos aspectos de este antibiótico. En varios de estos estudios se ha puesto de manifiesto que las razones más comunes de fallas terapéuticas es la baja absorción de este antibiótico y las variaciones de absorción entre los diferentes sujetos.

Es por esta razón que se pone especial énfasis en los estudios de biodisponibilidad de este fármaco.

### 1.2. Organización de la monografía.

La monografía se ha dividido de acuerdo a los aspectos bajo los cuales puede ser estudiada la griseofulvina.

En el capítulo II de Propiedades fisicoquímicas, se proporcionan datos del origen de la griseofulvina, de sus propiedades espectrofotométricas, estereoquímica y propiedades físicas y fisicoquímicas.

Se dedica un capítulo (III) para tratar los métodos de valoración en fluidos biológicos, presentando los métodos más empleados y estableciendo una comparación entre ellos.

En la parte dedicada a la Farmacología, capítulo IV, se discute la acción y posibles mecanismos de acción de este antibiótico, así como los posibles efectos tóxicos y colaterales.

En Uso clínico, capítulo V, se hace una breve descripción de las dermatomicosis, enfermedades en las cuales la griseofulvina tiene valor terapéutico; su tratamiento y las causas de las fallas en la terapia con griseofulvina. Se proporcionan datos acerca de la efectividad clínica.

En el capítulo VI, de Farmacocinética, se describen los procesos de Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción que ocurren a la griseofulvina en el organismo. Se dan datos de los parámetros farmacocinéticos.

En el capítulo VII se trata de la biodisponibilidad de la Griseofulvina, haciendo un análisis de los factores que la afectan y la forma en que deben ser manejados para asegurar que el fármaco llegue al sitio de acción en la concentración adecuada. Se mencionan estudios de bioequivalencia entre diferentes formas farmacéuticas y la importancia de éstos.

En el capítulo VIII se tratan algunos aspectos socioeconómicos, como son datos acerca de la importación de griseofulvina a México y algunos datos sobre el consumo de Griseofulvina en el IMSS.

Finalmente, en los capítulos IX y X se mencionan las conclusiones de este trabajo y la bibliografía consultada, respectivamente.



## Capítulo II.

## PROPIEDADES FISICOQUIMICAS

## 2.1. Nombre químico y sinónimos.

Nombre químico: (2S-trans)-7cloro-2',4, 6-trimetoxi-6'metils piro[benzofurano-2 (3H), 1' ciclohexen]-3,4' diona.

Otros nombres: "Curling gactor", fulcin, fulvicin, grifulvin, grisactin, grisovin, Gris-PEG, grysio, likuden, neofulcin, poncyl, spirofulvin, sporsotatin (1).

Fórmula condensada:  $C_{17}H_{17}ClO_6$

Peso molecular: 352.77

Composición porcentual:	C	57.88%
	H	4.86%
	Cl	10.05%
	O	27.21%

La fórmula estructural de la griseofulvina se muestra en la fig. 1.

## 2.2. Síntesis y Biosíntesis.

La griseofulvina es biosintetizada por varias especies de hongos del género *Penicillium* entre los que estan: - P. patulum, P. janczewskii, P. nigricans y P. griseofulvum.

Fue separada por primera vez de caldos de cultivo de P. griseofulvum por Oxford y col. en 1939 (2).

Su estructura fue determinada por Grove y col. en 1951 (3). Ha sido sintetizada por varios investigadores -

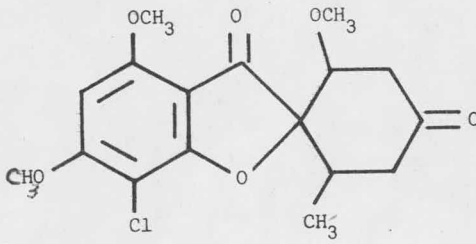


Fig. 1 Estructura de la griseofulvina

(4-7). La griseofulvina obtenida por síntesis química es una mezcla recémica, dl-griseofulvina, mientras que la obtenida por biosíntesis es (+) griseofulvina.

### 2.3. Estructura.

La estereoquímica de la griseofulvina fue determinada por MacMillan y col (8) y posteriormente confirmada mediante análisis por rayos X y por Brown y Sim (9).

Lavine y col. reportaron la disposición espacial para la griseofulvina en solución (10).

### 2.4. Espectros UV e IR

La absorción de la griseofulvina en el UV presenta dos máximos a 286 y 325 nm con un coeficiente de extinción de 23000 y 5200 respectivamente. El espectro de absorción obtenido de la griseofulvina disuelta en metanol se muestra en la fig. 2.

En la fig. 3 se muestra el espectro en el infrarrojo de una solución de griseofulvina en cloroformo.

### 2.5. Propiedades físicas y fisicoquímicas.

Descripción: Polvo blanco o blanco cremoso, inodoro e insípido. Recristalizada de benceno presenta cristales octaédricos y rómbicos.

Solubilidad: Sumamente soluble en tetracloroetano, diclorometano; ligeramente soluble en etanol y metanol; soluble en acetona, dimetilformamida (12-14 g/100 ml. a 25°C) y en cloroformo; muy ligeramente soluble en agua (15 mcg./ml. a 37°C, 10 mcg./ml. a 25°C), (1,11-13).

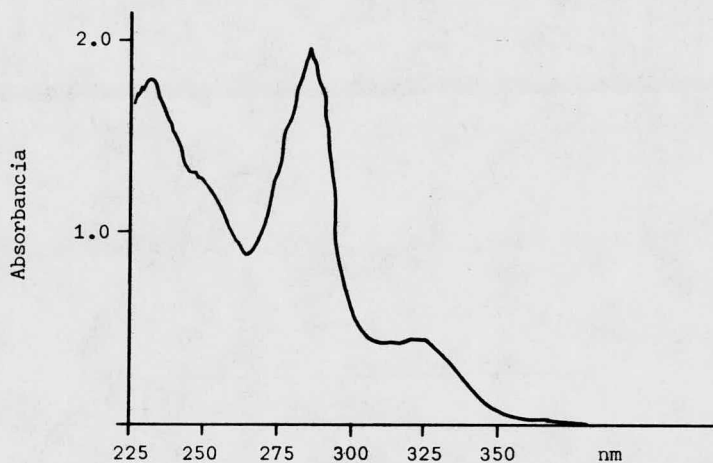


Fig. 2 Espectro en el UV de la griseofulvina disuelta en metanol

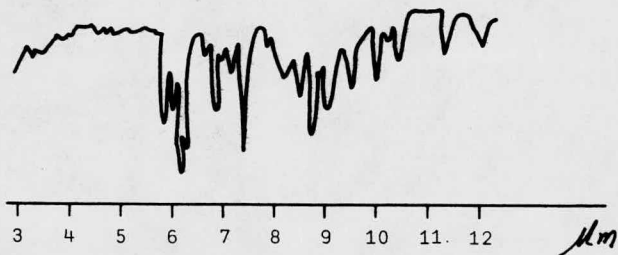


Fig. 3 Espectro infrarrojo de la griseofulvina en cloroformo

Velocidad de disolución: La velocidad de disolución de la griseofulvina en agua es muy baja, esta velocidad se puede incrementar mediante el uso de agentes tensoactivos. El problema principal lo constituye la aglomeración de partículas, por lo que es necesario cuando se administra griseofulvina asegurarse de una buena dispersión y humectación de las partículas (14).

Rotación óptica específica:

$$[\alpha]_D^{17} = + 370^\circ$$

Tamaño de partícula: La USP XIX especifica que el diámetro de la mayoría de las partículas de griseofulvina es del orden de  $4\mu$ ; la Farmacopea Británica establece que el diámetro de las partículas sea de  $5\mu$  como máximo; sin embargo, pueden encontrarse ocasionalmente partículas que exceden las  $30\mu$ .

Mattews y Rhodes (15) sugieren que las especificaciones de las Farmacopeas en cuanto a la distribución del tamaño de partícula sean más estrechas, ya que dichas especificaciones hacen que un amplio rango de distribuciones de tamaño de partícula puedan ser consideradas como dentro de los requerimientos.

Punto de fusión:  $218-224^\circ\text{C}$

pKa: El antibiótico griseofulvina es un compuesto neutro.

### Capítulo III. METODOS DE VALORACION DE LA GRISEOFULVINA EN FLUIDOS BIOLOGICOS.

Para el estudio de la Farmacocinética de la Griseo--fulvina y su biodisponibilidad a partir de diferentes formas farmacéuticas, es necesaria la determinación de la griseofulvina y/o sus metabolitos en los fluidos orgánicos.

Los métodos analíticos elegidos deben ser muy sensibles, ya que los niveles que se alcanzan en los fluidos orgánicos son del orden de mcg/ml.

El principal metabolito de la griseofulvina es la 6-desmetilgriseofulvina que se excreta en la orina en forma libre y conjugada como glucu<sup>o</sup>nido. Otro metabolito detectado en menor proporción es 4-desmetilgriseofulvina (16).

Los principales fluidos biológicos en los que se efectúan estas determinaciones son plasma y orina. Se pueden analizar también piel, sudor y heces fecales.

#### 3.1. Determinación de la Griseofulvina.

Existen varios métodos publicados para la cuantificación de la griseofulvina en fluidos biológicos. Dichos métodos son: Cromatografía de Gases (C.G.), Espectrofluorometría y Métodos Biológicos.

##### 3.1.1. Método espectrofluorométrico.

La griseofulvina tiene la capacidad de absorber radiaciones de longitud de onda de 295-315 nm, adquiriendo un estado excitado, regresa a su estado basal al emitir radiaciones que son analizadas a longitud de onda de 420-450 nm.

Al efectuar las determinaciones se debe tener control sobre la temperatura porque la fluorescencia decrece marcadamente al aumentar la temperatura. Es prácticamente independiente del pH en un rango de 3-10.

La fluorescencia se incrementa linealmente en un rango de concentraciones de 0.05 a 0.5 mcg/ml.

Todos los ensayos espectrofluorométricos son, básicamente modificaciones del método original de Bedford y col. (17). Dicho método consiste en hacer una extracción con éter de una pequeña muestra de sangre o plasma de un individuo al que se le haya administrado la griseofulvina. De esa fase etérea se toma una alícuota y se evapora a sequedad, el residuo se disuelve en etanol al 1% en agua y se determina la fluorescencia contra un estándar de griseofulvina. Se utilizan como blanco muestras de sangre de los individuos antes de administrárseles la griseofulvina tratada en la misma forma.

La primera modificación del método de Bedford fue hecha por Kraml y col. (18), que cambiaron el disolvente empleado en el método original (etanol 1% en agua), por etanol anhidro o metanol con lo que lograron soluciones transparentes. El uso del metanol presenta la ventaja de poder usarlo grado reactivo, que no contiene impurezas fluorescentes.

Rowland y col. (19) introdujeron una modificación consistente en hacer la determinación de la fluorescencia antes y después de la adición de ácido sulfúrico 6N. La determinación hecha después de la adición del ácido corresponde al blanco y el valor obtenido se resta de la lectura antes de la adición del ácido.

La última modificación del método (20), fue hecha pa

ra evitar los problemas que resultan de la descomposición de las lipoproteínas del plasma que producen un incremento en la lectura del blanco. Las lipoproteínas son eliminadas por una extracción diferencial. Primero se realiza la extracción con éter, la fase etérea se deseca y se redisuelve en metanol-agua 1:1 y se hace una segunda extracción con hexano. Se determina el espectro de emisión de la fase acuosa.

Para la determinación espectrofluorométrica se requiere de la elaboración de una curva estándar graficando la emisión obtenida contra la concentración de griseofulvina. Estos valores se obtienen tratando a la griseofulvina estándar en la misma forma en que se tratan las muestras problema. Los valores obtenidos de las muestras problemas se interpolan en la curva patrón.

La eficiencia de las extracciones se determina adicionando cantidades conocidas de griseofulvina a plasma humano dentro de un rango de 0.1 a 1.5 mcg/ml. y analizando las muestras por el método espectrofluorométrico empleado. Se reporta que la recuperación varía de 88 a 102% con un promedio de 93% y parece ser independiente de la concentración dentro del rango mencionado.

El metabolito 6-desmetilgriseofulvina no interfiere con esta determinación ya que su fluorescencia disminuye a pHs mayores de 2.4 y es prácticamente nula a pH 7 (21). Sin embargo, se obtienen valores constantemente más altos al comparar con C.G., que Schwarz explica en base a la contribución que pueda tener el metabolito en la medición de la fluorescencia.

El método espectrofluorométrico es aplicable también en la determinación de griseofulvina en sudor (20), modificando el procedimiento de extracción. A la muestra de sudor se le adiciona bicarbonato al 10% para neutralizar y se efec



túa la extracción con éter; la capa etérea se lava varias veces con agua y se evapora a sequedad. La griseofulvina se determina como se ha descrito.

Las muestras de sangre de los individuos a los que se les administró la griseofulvina se toman a intervalos de tiempo predeterminados durante el tiempo adecuado que puede ser de 24-72 horas. Estas muestras se reciben en tubos heparinizados, el plasma se separa por centrifugación y se almacena en estado congelado hasta que es analizado.

### 3.1.2. Método Cromatografía Gas-Líquido.

En 1966 Iguchi (23) reportó un método de cuantificación de griseofulvina en comprimidos y suspensiones por el método de Cromatografía de Gases (C.G.). Margosis (24) efectuó un análisis similar en productos farmacéuticos comerciales y en el estándar de la F.D.A., y posteriormente, demostró la validez y aplicabilidad del método en un estudio colaborativo en el que participaron 24 laboratorios (25).

Estos estudios sirvieron para desarrollar otro método para determinar la griseofulvina en plasma (22). Dicho método es rápido, simple, específico, exacto y confiable, aún cuando se encuentren en la muestra compuestos relacionados estructuralmente.

Mediante el método de C.G. fue posible la determinación de la griseofulvina en piel, (20), que es importante ya que la griseofulvina es un agente antifúngico efectivo en infecciones superficiales de la piel.

En términos generales, el método consiste en efectuar extracciones, generalmente con éter de las muestras obtenidas de plasma o piel. Tomar una alícuota de la fase etérea y evaporarla a sequedad. La muestra desecada se redi-

suelve en un volumen adecuado de benceno o cloroformo conteniendo un estándar interno. De esta solución se toma una muestra del orden de microlitros y se inyecta al cromatógrafo. Se elabora una curva estándar construida empleando diferentes concentraciones de griseofulvina patrón y la misma cantidad de estándar interno usado para las muestras problema, se inyecta el mismo volumen al cromatógrafo. Se grafica la relación de áreas a alturas de los picos de la griseofulvina y del estándar interno. La relación obtenida para la muestra problema se interpola y se obtiene la concentración que multiplicada por el factor de dilución empleado dará la concentración en plasma o piel. Se asume que la recuperación es cuantitativa.

Para la detección de la griseofulvina se puede hacer uso de dos tipos de detectores que son el de ionización por flama y captura de electrones. Para los estudios en plasma y piel (20,22) se prefiere el detector de captura de electrones, ya que es más sensible y específico para la griseofulvina. Es posible detectar cantidades a nivel de subnanogramos.

El detector de captura de electrones tiene un rango de linealidad corto. En el estudio de Shah y col. (20) se encontró un rango entre 100 pg - 7 ng. En este estudio se utilizó 50 ng de diazepam como patrón interno, con un tiempo de retención de casi 3 min. Para la griseofulvina el tiempo de retención fue de aproximadamente 8 min.

En las condiciones utilizadas el principal metabolito de la griseofulvina tiene un tiempo de retención mayor y se eluye como una banda muy plana casi indistinguible a las concentraciones correspondientes.

### 3.1.3. Método biológico

Debido a la propiedad de inhibir el desarrollo de de terminados hongos, la griseofulvina puede ser cuantificada - empleando sistemas biológicos. De esta manera se desarrolló un método que es una modificación del ensayo cilindro-placa- empleado para las penicilinas, usando como organismo de prue ba a Microsporum gypseum. La mínima concentración que este método puede detectar en fluidos biológicos es de 0.9 mcg/ml (26). Como los niveles que se pueden encontrar en sangre - son inferiores a 0.9 mcg/ml, el método no resulta adecuado.

En 1969 se reportó una técnica de microcultivo para la determinación de la actividad antifúngica (27). El método se basa en la disminución de la velocidad del crecimiento sin tener que llegar a la inhibición completa como en el método anterior. La técnica de microcultivo si podría ser empleada en la determinación de niveles sanguíneos, ya que su sensibilidad es 10 veces mayor que la del método espectro- - fluorométrico.

Se emplea el desarrollo de Microsporum gypseum en un medio de agar Sabouraud incubado durante 5 días. El medio - basal es Sabourad líquido. Utilizando una jeringa, se coloca petrolato como un listón delgado a lo largo de los dos - bordes paralelos de cada cubreobjetos (previamente esterilizados) y sobre la línea media perpendicular a los bordes. - Tres cubreobjetos se colocan en cada portaobjetos formando un total de 6 cámaras. Los tubos capilares conteniendo la - suspensión de conidias se coloca adyacente al cubreobjetos - y se libera una pequeña cantidad de inóculo (aprox. 0.1 ml)- que por capilaridad penetra a la cámara. Después de la inoculación se sellan con petrolato los bordes faltantes, dejan do sólo los surcos abiertos para el intercambio de aire.

Los microcultivos se incuban en la oscuridad a 35°C- en una cámara húmeda, durante 16 horas anteriores a la deter

minación. La curva estándar se elabora graficando log de dosis contra velocidad de crecimiento.

Aunque no se encontró ningún estudio de niveles plasmáticos de la griseofulvina que utilizara este método en sus determinaciones, existe la posibilidad de poder usarlo por su alta sensibilidad y especificidad, ya que distingue a la griseofulvina de sus metabolitos que no presentan actividad fungistática.

### 3.2. Determinación de la 6-desmetilgriseofulvina.

La medición de la excreción urinaria de 6-desmetilgriseofulvina ofrece un método conveniente para el estudio de la biodisponibilidad de la griseofulvina en diferentes condiciones (21).

Solo una pequeña proporción, menos del 0.1% de griseofulvina, aparece inalterada en la orina siendo eliminada en forma de metabolitos; el principal metabolito es la 6-desmetilgriseofulvina. Este metabolito fluoresce con la misma energía de activación (315 nm) y con el mismo máximo de fluorescencia. La máxima intensidad de fluorescencia es a pH 2.4, siendo prácticamente nula a pH 7.

La mayor parte del metabolito se excreta en forma libre, aunque también existe en forma conjugada como glucurónido; así para obtener el total del metabolito excretado es necesario hidrolizar el glucurónido con la enzima glucuronidasa.

Rowland y col. (21) reportaron un método espectrofotométrico para la determinación de la 6-desmetilgriseofulvina en orina. En términos generales, el método consiste en adicionar a 2 ml de orina 1 ml de amortiguador de citrato pH 3.9 y 10 ml de una mezcla ciclohexano: cloruro de metileno 1:1. Se agita y centrifuga, se toma una alícuota de la capa orgánica y se hace una segunda extracción con el amortigua--

dor de fosfatos pH 7.9, se agita y se centrifuga. La capa orgánica es eliminada y la capa acuosa es pipeteada en dos tubos, uno conteniendo 0.2 ml de HCl 5N y otro conteniendo amortiguador de McIlvaine (ácido cítrico, fosfato disódico). Se lee la absorbancia de la solución ácida a 327 nm. La concentración se determina por referencia a una curva estándar con concentraciones entre 0-10 mcg/ml. La concentración de glucurónido se determina como una diferencia entre las concentraciones de 6-desmetilgriseofulvina antes y después de la incubación de la muestra de orina durante varias horas a 37°C con 100 unidades de glucuronidasa en 1 ml. de amortiguador de fosfatos.

El pH de la primera extracción permite la recuperación cuantitativa de la 6-desmetilgriseofulvina y reduce interferencias debidas a constituyentes de la orina.

En la Tabla I se presenta una comparación de los datos de sensibilidad publicados para los métodos anteriormente descritos. En ella se observa que el método de microcultivo es el que presenta mayor sensibilidad, siendo además muy específico para la griseofulvina en presencia de sus metabolitos.

TABLA I. DATOS DE SENSIBILIDAD EN LOS METODOS EMPLEADOS PARA LA DETERMINACION DE GRISEOFULVINA.

METODO	SENSIBILIDAD mcg/ml DE PLASMA.	LIMITE SUPERIOR- mcg/ml, DE PLASMA
Espectrofluorométrico	0.10	2.5
C. G.	0.05	1.5
Microcultivo	0.01	-.-

## Capítulo IV.

## FARMACOLOGIA

## 4.1. Acción Farmacológica.

La griseofulvina es un antibiótico cuyo espectro antimicrobiano es limitado; ejerce su acción contra los dermatofitos. El efecto de la griseofulvina es fungistático, pero no fungicida.

El-Nakeeb y col. (28) determinaron las concentraciones de griseofulvina requeridas para inhibir el desarrollo de los dermatofitos (altamente sensibles), otros hongos patógenos (moderadamente sensibles), hongos filamentosos no patógenos (poco sensibles), levaduras y Escherichia coli (insensibles).

Los datos obtenidos se muestran en la Tabla II

Los hongos patógenos Microsporum gypseum y especies de Trichophyton fueron las que presentaron mayor sensibilidad a la acción de la griseofulvina que cualquier otro organismo estudiado (28).

La griseofulvina inhibió el desarrollo y causó cambios morfológicos en el micelio de los dermatofitos, a todas las concentraciones empleadas en el estudio. Los otros hongos filamentosos mostraron menos distorsión, especialmente a concentraciones bajas.

El grado de inhibición de varios hongos a una determinada concentración depende del método usado para evaluar la inhibición. Algunos de los métodos empleados son crecimiento radial y peso de micelio seco.

Las distorsiones morfológicas ocurren a concentraciones de antibióticos menores que las requeridas para prevenir un incremento de la masa celular. Ni la glicólisis ni la respiración de los dermatofitos sensibles, o ligeramente sensibles fue afectada por la griseofulvina (29).

TABLA II. INHIBICION DEL CRECIMIENTO DE MICROORGANISMOS IN VITRO POR  
LA GRISEOFULVINA ( 28 ).

MICROORGANISMO	CONCENTRACION DE GRISEOFULVINA					
	0.5	1.5	5	10	50	100
<i>Microsporium gypseum</i>	38 M*	91	97	-. -	-. -	-. -
<i>T. Mentagrophytes</i>	61 M	85	95	-. -	-. -	-. -
<i>T. Mentagrophytes</i>	29 M	87	91	95	99	-. -
<i>T. interdigitalis</i>	65 M	83	90	95	-. -	-. -
<i>T. persicolor</i>	60 M	78	89	97	-. -	-. -
<i>Alternaria tenuis</i>	6	20 M	26	39	-. -	-. -
<i>Cercospora</i>	0	20 M	26	33	-. -	-. -
<i>Glomerella</i>	6	25 M	50	65	-. -	-. -
<i>Aspergillus niger</i>	0	0	6	9 M	-. -	-. -
<i>Fusarium nivale</i>	0	0	0	10 M	-. -	-. -
<i>Neusospora crassa</i>	0	0	10	20 M	37	-. -
<i>S. cerevisae</i>	0	0	0	0	0	0
<i>Candida albicans</i>	0	-. -	-. -	0	0	0
<i>Escherichia coli</i>	0	-. -	-. -	0	0	0

Los datos se presentan como porcentaje de inhibición.

\* M = Cambios morfológicos.



Gentles en 1958 (30), puso de manifiesto la efectividad de la griseofulvina para curar lesiones anulares (ring - worm) causadas por dermatofitos en cuyos, lo que condujo al uso de la griseofulvina en el tratamiento de infecciones de la piel causadas por estos organismos.

Los principales cambios morfológicos observados en los hongos sensibles fueron: hinchamiento y redondeo de la hifa, engrosamiento de la pared celular, pérdida de la integridad de la pared celular y ramificaciones excesivas; además se observaron más núcleos en los extremos de la hifa de tamaño y forma anormal (31-33).

En cuanto al efecto de la griseofulvina en los sistemas enzimáticos de los hongos sensibles, se produce una inhibición de la producción de amilásas (34), incremento de las alquilfosfatasas y decremento de las esterasas (35).

Huber y col. (36), efectuaron estudios sobre la composición del micelio de hongos tratados con griseofulvina y compararon los resultados contra un cultivo control. Sus resultados muestran que la griseofulvina provocó cambios en la composición del micelio. El contenido de DNA se incrementó y el RNA decreció en baja proporción. El contenido de fósforo también sufrió un incremento. Las proteínas totales permanecieron inalteradas, pero los carbohidratos y los lípidos totales decrecieron.

En este mismo estudio se determinó que la griseofulvina estimulaba la incorporación de glicina y glucosa marcadas en el DNA y de glicina en el RNA (36). En el cultivo control se observó que la incorporación era relativamente rápida de las 4-8 horas y que empezó a disminuir después de las 12-28 horas; el cultivo en presencia del antibiótico no mostró limitación en la síntesis de DNA y el incremento se mantuvo constante durante las 24 horas que duró el experimento. La síntesis de RNA resultó también aumentada en un 25-50% en presencia de griseofulvina.

Un estudio previo realizado por El-Nakeeb y col. (28). no mostró incremento en la síntesis de DNA, pero Huber y col. (36), recalcularon los datos obtenidos sobre base seca y mostraron un aumento comparado con los controles.

Latapi en 1960 (37) probó la efectividad de la griseofulvina en el tratamiento de algunas micosis profundas; - en algunos casos encontró respuestas satisfactorias. Sin embargo, no la recomienda como sustituto de la terapia con yoduro de potasio.

Lavalle (38) demostró que la griseofulvina in vitro no muestra actividad contra Nocardia brasiliensis, pero mostró actividad terapéutica contra este organismo en infecciones.

La griseofulvina presenta acción antiinflamatoria en artritis, gota o condiciones similares (39). Este efecto es importante en el tratamiento de las dermatomicosis.

#### 4.2. Mecanismo de Acción

Brian en 1949 (40), propuso que la griseofulvina interfiere con la síntesis de la quitina de la pared celular. - Esto no fue confirmado y posteriormente Huber y col. (36) al determinar los componentes de la célula, encontraron el porcentaje de quitina inalterado.

El-Nakeeb y col. (41) estudiaron la incorporación de la griseofulvina- $H^3$  a hongos sensibles como Microsporium gypseum; ya antes Brian (40). Banbury (42) y Aytoun (43) habían observado que la griseofulvina sólo afectaba la hifa o parte de la hifa que estaba en contacto físico directo.

La incorporación de griseofulvina a M. gypseum. puede ser dividida en dos fases (41).

a) La primera es la incorporación de pequeñas cantidades de griseofulvina del medio a la célula; es independiente del pH, temperatura, nutrientes, energía metabólica, viabilidad y sensibilidad (29). Puede representar una simple absorción del antibiótico por los lípidos del dermatofito. - Este postulado es consistente con la mayor afinidad de la griseofulvina por los lípidos que por el agua (44) y con el alto contenido de lípidos de los dermatofitos (45).

b) La segunda fase es una incorporación prolongada - que depende del pH, temperatura, concentración del antibiótico y energía metabólica. No es necesario que el cultivo se encuentre en fase de crecimiento para que haya incorporación. La inhibición completa de esta fase por p-fluorofenilalanina indica que este proceso involucra la síntesis de proteínas que constituyen probablemente un sistema de transporte (45). En la fig. 4 se muestra la cinética de la incorporación de la griseofulvina- $H^3$ . Durante las primeras 24 horas la mayor parte de la griseofulvina acumulada pudo ser extraída con agua, después de 24-36 horas de incubación la ra-

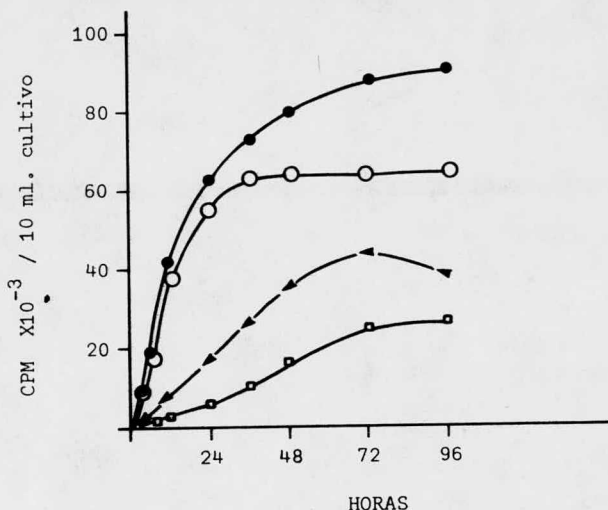
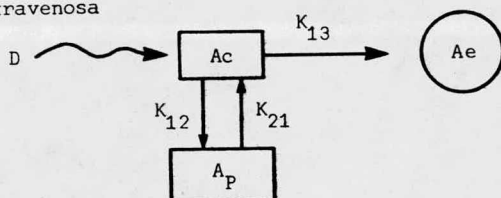


Fig. 4 Cinética de la incorporación de griseofulvina- $H^3$ . Los valores representan la radioactividad incorporada por el micelio en 10 ml. de cultivo: O, extracto acuoso de las células; ▲, residuo después de la extracción acuosa; ●, extracto acuoso + residuo; □, cuenta directa de las células.

Administración intravenosa



Administración oral

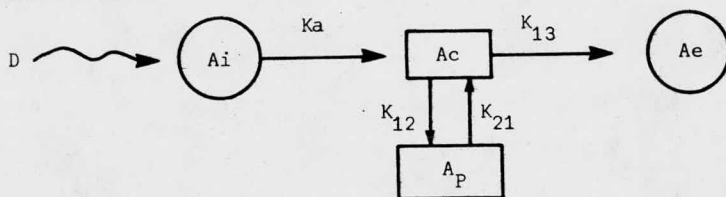


Fig. 5 Modelo abierto de dos compartimientos, con administración intravenosa-- y oral. Donde:

$A_i$  = Cantidad de fármaco en el sitio de absorción

$A_c$  = Cantidad de fármaco en el compartimiento central

$A_e$  = Cantidad de fármaco eliminado

$A_p$  = Cantidad de fármaco en el compartimiento periférico

$D$  = Dosis

$K_a$  = Constante de velocidad de absorción

$K_{12}$  y  $K_{21}$  = Constantes de velocidad de distribución

$K_{13}$  = Constante de velocidad de eliminación del compartimiento central.

radioactividad extraída de las células permanece constante, pero hay un incremento continuo en formas no removidas por el agua. Una fracción importante de la radioactividad no fue detectada cuando se hizo la determinación directamente en el micelio.

Posteriormente, El-Nakeeb y col. (46), estudiaron la distribución del antibiótico en *M. gypseum* y la formación de complejos con los constituyentes celulares.

La distribución de la radioactividad en *M. gypseum* - se da en la Tabla III, donde la fracción extraída con ácido tricloroacético corresponde a la griseofulvina unida a ácidos nucleicos y el extracto obtenido con hidróxido de sodio - corresponde a las proteínas. A pesar de que la cantidad total de griseofulvina- $H^3$  incorporada aumenta con el tiempo de incubación, la proporción de radioactividad permanece constante.

La unión de la griseofulvina a los constituyentes celulares parece ser específica tanto in vitro como in vivo, - por lo que es incorporada por organismos sensibles y no por organismos insensibles.

Huber y col. (36), pusieron en contacto DNA bovino - con griseofulvina y encontraron que no había formación de - complejos, lo que confirma los resultados de El-Nakeeb y -- col.

El hecho de que la griseofulvina estimula la síntesis de DNA y de lugar a la formación de células anormales in dica que el antibiótico inhibe el sistema replicatorio de - las células del hongo (36).

Gull y col. (47), al estudiar el efecto de la griseofulvina sobre Basidiobulus ranarum, vieron que la hifa tenía

TABLA III. DISTRIBUCION DE RADIOACTIVIDAD ( GRISEOFULVINA-H<sup>3</sup>)  
 INCORPORADA POR MICROSPORUM GYPSEUM ( 46 ).

TIEMPO HR*	INCORPORACION TOTAL cpm x 10	PORCENTAJE DEL TOTAL EN LOS EXTRACTOS.				RESIDUO
		AGUA CALIENTE	AC. TRICLOROACETICO		NaOH CALIENTE	
			CALIENTE	FRIO		
6	106	49	27	0.4	23	0.3
12	344	48	26	0.2	25	1.0
24	931	46	28	0.3	24	1.2
48	920	42	28	0.2	28	2.0
96	875	43	27	0.1	27	3.0

\* Después de la adición de 10 mcg de griseofulvina por ml.

compartimientos que contenían más de un núcleo: 88% de los - compartimientos tenían dos núcleos, 9% trinucleados y 4% cuatro núcleos. La presencia de los compartimientos polinucleados puede explicar el aumento en el contenido de DNA relativo a los controles (28,36).

La griseofulvina causa un aumento en el índice mitótico de las células, y éste está en relación directa a la - concentración de griseofulvina. Ni la colchicina, ni el 1,-4-diclorobenceno afectaron el crecimiento radial de la colonia y el índice mitótico (47). Los núcleos de compartimientos binucleados se observan muy próximos; el núcleo hijo parece moverse muy poco después de la metafase y vuelve a la - interfase. De esta forma, la griseofulvina parece actuar - inhibiendo el deslizamiento de los microtúbulos.

Grisham y col. (48) demostraron que la griseofulvina no previene la formación de los microtúbulos; es en este aspecto en el que difiere del modo de acción de la colchicina, podofilotoxina y los alcaloides Vinca. En vista de estos resultados se propone nuevamente el deslizamiento de los microtúbulos, el cual es esencial para la separación de los cromosomas, como el mecanismo por el cual el antibiótico afecta - la mitosis (48).

#### 4.3. Efectos Colaterales.

Los efectos colaterales que se presentan en la terapia con griseofulvina son relativamente leves y poco frecuentes, además, son reversibles al suspender el fármaco (49,50).

Las principales reacciones adversas que se presentan son:

- a) PIEL. Urticaria, edema angioneurítico, eritema, -

eritema **multiforme** como erupciones, erupciones vesiculares y fotosensibilidad (51-53).

b) GASTROINTESTINALES. Anorexia, náusea, vómito y - diarrea.

c) BUCALES. Boca seca, estomatitis angular y glosod<sup>u</sup>nia.

d) NEUROLOGICAS. Dolores de cabeza, que es un efecto colateral común y es posible hacerlo menos marcado empleando la menor dosis posible; visión borrosa y desorientación.

e) HEMATOPOYETICAS. Leucopenia temporal, granulo<sup>u</sup>citopenia, monocitosis. En un estudio hecho sobre niños, ocu<sup>u</sup>rrió leucopenia en 9 de 58 niños tratados con griseofulvina, en dosis de 250 mg dos veces al día a 500 mg cuatro veces al día. Ocho de los nueve niños volvieron a su cuenta normal - sin suspender el tratamiento y en el niño restante la leucopenia fue más seria y se tuvo que suspender el tratamiento - (54).

f) OTROS. Sed, fatiga y potenciación de las bebidas-alcohólicas.

O'Driscoll (55) reportó un caso de alergia severa casi fatal ocurrido en una mujer de 29 años después de 15 min. de haber ingerido un comprimido con 125 mg de griseofulvina.

La griseofulvina está contraindicada en pacientes - que padezcan porfiria o daños hepatocelulares. Granick (148) demostró que la griseofulvina es una sustancia porfirogénica debido a que es capaz de estimular la formación excesiva de porfirinas en cultivos de células **de** hígado de embriones de pollo.



En individuos normales, Rimington y col. (56), y Watson y col. (57), encontraron, comparando con valores normales, que la excreción fecal de porfirinas no se alteraba por la griseofulvina. Watson y col. (57), mencionan que es difícil la interpretación de los datos obtenidos debido a los múltiples factores que deben ser controlados. Redeker y col. (59), encontraron que la griseofulvina en dosis terapéuticas puede desencadenar ataques de porfiria aguda, en pacientes con porfiria aguda intermitente.

Para determinar el efecto de la griseofulvina a dosis terapéuticas sobre la espermatogénesis, MacLeod (58) examinó a intervalos semanales el semen de 22 individuos que recibieron 2g/día durante 6 meses; a 8 de los sujetos se les practicó una biopsia testicular. No se encontraron efectos adversos y las biopsias resultaron normales.

Bessane (60), en un estudio en el que trató con griseofulvina a niños de 2-10 años de edad con padecimientos de lesiones anulares (ring worm), en dosis orales de 24-25 mg/kg/día durante 4-6 semanas, observó que había inflamación de las glándulas mamarias con un área más pigmentada y estimulación de los genitales. Los exámenes de rutina mostraron un incremento en la excreción urinaria de 17-cetoesteroides.

#### 4.4. Efectos Tóxicos

Se han determinado en animales, principalmente en ratas y ratones, los efectos tóxicos provocados por dosis elevadas de griseofulvina; a dichos animales se les ha administrado dosis de 50-100 veces mayores que la dosis terapéutica para humanos.

a) Acción carcinogénica. DeMatteis y col. (61), encontraron que en ratones macho, alimentados con una dieta -

que contenía 1% de griseofulvina de tres diferentes tamaños de partícula, había aparición de tumores en el hígado, que aumentaba el peso del hígado y el nivel de protoporfirina. - Se puso de manifiesto que la aparición de las protoporfirinas no era directamente responsable de la aparición de los tumores.

b) Acción cocarcinogénica. Un agente cocarcinogénico es una sustancia que incrementa la aparición de tumores y disminuye el período de latencia. Barich y col. (62), notaron este efecto de la griseofulvina sobre tumores cutáneos inducidos por metilcolantreno en ratones.

c) Acción teratogénica. Klein y col. (63), administraron griseofulvina a ratas preñadas durante la organogénesis, en dosis orales de 125-1500 mg/Kg diariamente. La evaluación de los productos indicó una disminución en las proporciones de sobrevivientes a las dosis más elevadas y además un síndrome de malformaciones. Dentro de los daños reportados están: anomalías en la cola, cerebro, páncreas, genitales y sistema vascular que fueron directamente proporcionales a la dosis administrada (64).

d) Efecto sobre la fecundidad. A dosis equivalentes a la dosis terapéutica en humanos no se encontraron efectos sobre la fecundidad en ratas (65), ni aún a dosis mayores (63).

La griseofulvina es un agente antifúngico ampliamente utilizado en el tratamiento de las dermatomicosis. Es el único fármaco efectivo por vía oral para el tratamiento de estas enfermedades.

### 5.1. Dermatomicosis

Las dermatomicosis son enfermedades infecciosas de la piel y estructuras relacionadas como son uñas y cuero cabelludo, causadas por hongos del grupo de los Dermatofitos. Este grupo de hongos presenta tres géneros: Epidermophyton, Microsporum y Trichophyton. Ocasionalmente las dermatomicosis son causadas por Candida Albicans (68-71).

La clasificación de las dermatomicosis está basada en las manifestaciones clínicas y el área del cuerpo involucrada. Varias especies de los diferentes géneros producen enfermedades similares en varias partes del cuerpo. En la Tabla IV se muestra esta clasificación.

Características de las dermatomicosis (60).

a) Tinea capitis. Es una infección micótica crónica que involucra el cuero cabelludo, incluyendo el eje y el folículo del cabello. Su distribución es mundial, la enfermedad es altamente infecciosa y ocasionalmente se presentan epidemias. Se transmite por contacto directo. La enfermedad es generalmente adquirida por niños, en los adultos es rara. La infección desaparece en la pubertad, aún cuando no se trate, a menos que sea causada por alguna de las especies de Trichophyton. La lesión comienza como una pequeña pápula y se disemina periféricamente para formar manchas irregula--

TABLA IV. CLASIFICACION DE LAS DERMATOMICOSIS ( 69 )

<u>ENFERMEDAD</u>	<u>AGENTE ETIOLOGICO</u>
TINEA CAPITIS . . . . .	Microsporium gypseum M. canis M. audouini Trichophyton mentagrophytes T. violaceum T. schoenleini T. tonsurans T. sabouradi T. sulfureum
TINEA BARBAE . . . . .	T. mentagrophytes T. rubrum T. violaceum T. sabouradi ( raro ) M. canis ( raro )
TINEA CORPORIS . . . . .	T. mentagrophytes T. schoenleini T. violaceum T. tonsurans T. sabouradi ( raro ) T. suldureum ( raro ) M. canis Cualquiera de los otros dermatofitos puede estar involucrado.
DERMATOFITOSIS DE MANOS Y PIES . . . . .	T. mentagrophytes T. rubrum T. schoenleini M. canis Epidermophyton floccosum Candida albicans
TINEA CRURIS . . . . .	E. floccosum T. rubrum T. mentagrophytes C. albicans
TINEA UNGUIUM . . . . .	T. rubrum T. mentagrophytes T. violaceum ( raro ) T. schoenleini E. floccosum

res. Las lesiones causadas por M. audouini son superficiales. Aquéllas producidas por M. canis y M. gypseum son más profundas. Durante la infección existe alopecia y después del tratamiento puede haber atrofia residual de los folículos, con formación de cicatriz. T. tonsurans produce una apariencia de puntos negros característicos. El tipo favosa de tinea capitis causada por T. schoenleini, T. violaceum y M. gypseum da lugar a lesiones más extendidas e involucra capas más profundas de la epidermis. Las primeras lesiones aparecen debajo de la piel como puntos amarillos cerca de los folículos pilosos. Al avanzar la infección aparecen costras amarillas constituídas por desechos epiteliales, pus, suero y una masa de micelio. Si las costras son removidas aparecen pequeñas depresiones que sangran fácilmente.

b) Tinea barbae. Es una infección micótica crónica que involucra el área barbada de la cara y cuello. Es de distribución mundial.

La tinea barbae superficial es producida por especies de Trichophyton. En los folículos pilosos aparece una lesión pustular ligera que tiende a diseminarse periféricamente.

El tipo más profundo es producido por especies de Microsporum y ocasionalmente por Trichophyton. Las lesiones son más profundas y las pústulas o abscesos que se forman involucran los folículos pilosos.

c) Tinea unguium. Es denominada también onicomiosis y es una infección micótica crónica que afecta las uñas de pies y manos. Su distribución es mundial.

Usualmente proviene de una infección primaria del pie, las uñas se hacen quebradizas, opacas, secas, rígidas y malformadas. El micelio y las células descamadas se acumulan debajo de las uñas en infecciones causadas por especies-

de Trichophyton y Epidermophyton, mientras que existe poca -  
acumulación en las infecciones producidas por C. albicans.

d) Tinea corporis. Infección micótica crónica que -  
afecta la piel. Su distribución es mundial, pero tiende a -  
ocurrir con mayor frecuencia en climas húmedos y calientes.

Las lesiones son simples o múltiples, comienzan como  
pequeñas áreas macropapulares que avanzan hacia la periferia,  
con una tendencia a sanar en el centro. Los bordes pueden -  
ser elevados y pueden existir vesículas o pústulas. La come-  
zón es un síntoma común. La extensión y reacciones inflama-  
torias severas puede producir reacciones eczematoides. Oca-  
sionalmente las lesiones se tornan granulomatosas.

La tinea imbricata, que es un caso de la tinea corpo-  
ris, es causada por T. concentricum y está confinada al leja-  
no Oriente, Africa y Sudamérica. Esta lesión comienza como-  
una mancha roja que se extiende periféricamente y la comezón  
puede ser severa.

e) Tinea cruris. Infección micótica superficial cró-  
nica que afecta las áreas intertriginosas de la región ingui-  
nal y perianal y ocasionalmente la axila. Su distribución -  
es mundial.

Las lesiones de tinea cruris son macropapulares y de  
color café rojizo. Se diseminan lentamente hacia la perife-  
ria y tienden a ser bilaterales y simétricas. Las vesículas  
y pústulas pueden formarse en el borde de la lesión, hay po-  
ca tendencia a sanar en el centro. La comezón varía de mode-  
rada a severa. La infección puede ser primaria o provenir -  
de una infección primaria del pie.

f) Dermatofitosis de manos y pies. Infecciones micó-  
ticas superficiales crónicas que afectan la piel de manos y-  
pies. Su distribución es mundial y afecta por igual a hom--

bres y mujeres. La infección es adquirida por contacto con el hongo.

El grado y severidad de las lesiones depende del organismo infectante y de la resistencia del huésped. Con frecuencia, las infecciones moderadas son causadas por T. mentagrophytes y se caracterizan por un engrosamiento de la piel de las plantas de los pies o de las palmas de las manos. Ocasionalmente se forman vesículas debajo de la epidermis engrosada. Comezón y ardor pueden ser el único síntoma. Un tipo más severo de lesión involucra las áreas intertriginosas del pie y es causado por T. rubrum. Se desarrollan síntomas de comezón, ardor, dolor y en algunos casos incapacitación. Puede resultar el desarrollo de una variedad de infecciones eritematosas con marcada reacción, eczematoide. Las reacciones dermatofíticas o infección piógena secundaria constituyen una complicación seria.

## 5.2. Características de los agentes etiológicos

La mayoría de los dermatófitos son de distribución mundial, aunque algunas especies muestran una incidencia más alta en ciertas regiones que en otras.

Se clasifican como fungi imperfecti porque producen sólo esporas asexuales y no tienen desarrollo esporular sexual. Se han descubierto las formas sexuales de algunos dermatofitos.

Sus requerimientos nutritivos son similares a los de las bacterias, se desarrollan bien en ambientes con alta humedad. La temperatura óptima para la mayoría de las especies patógenas para el hombre, es de 26°C.

Los dermatofitos poseen antígenos específicos tanto de grupo, como de especie; ambos están contenidos en la tri-

cofitina, preparada de cultivos de dermatófitos (70). Una - reacción positiva a la tricofitina (reacción retardada), indi a sólo infección presente o pasada y carece de valor diag nóstico (70). Además, la prueba depende del tiempo de hongo invasor y si es o no inducida una respuesta inflamatoria.

Moss y McQuown presentan una recopilación de las ca- racterísticas de los dermatofitos (68).

### 5.3. Tratamiento

Fármacos más utilizados. El tratamiento de las derma to micosis puede incluir dos tipos de terapia: local y sisté mica. Para la primera, los agentes más empleados son el áci do undecilénico y el tolnaftato; también pueden emplearse - otros ácidos grasos como el octoíco. Para la terapia sisté mica el único agente disponible es la griseofulvina. Formas farmacéuticas más utilizadas de la griseofulvina. La princi pal forma farmacéutica es el comprimido, aunque también se - utiliza la suspensión acuosa. No existe el mercado griseo-- fulvina en forma de emulsión aceite en agua, ni comprimidos- de dispersiones de griseofulvina en polietilén glicol 6000 - (51).

Los comprimidos se presentan conteniendo 125,250 y - 500 mg de griseofulvina micronizada; la suspensión contiene- 125 mg/5 ml.

Dosis. Aunque la griseofulvina ha tenido un uso clínico ex- tenso, no hay datos acerca de la dosis exacta que debe darse para el manejo de las enfermedades en las que tiene valor te rapéutico. Existe una gran variación individual respecto - al grado de absorción gastrointestinal, así como una posi-- ble variación en la distribuci3n del antibiótico en la piel- de las personas y en diferentes áreas de la piel (72).



Las dosis usualmente recomendadas son (152):

Adultos: 0.5 g a 1 g diariamente en dosis divididas

Niños:

Menores de 1 año: 62.5 mg dos veces al día

1 a 5 años: 62.5 mg tres veces al día

6 a 12 años: 125 mg dos o tres veces al día

10 mg/Kg.

La duración de la terapia con griseofulvina depende del tiempo requerido para el reemplazo normal de los tejidos infectados. Idealmente debe continuarse el tratamiento hasta que dejen de aislarse gérmenes patógenos del sitio de la infección (72).

Infecciones que afectan la piel.

La tinea corporis usualmente se cura en 2-4 semanas de tratamiento con 0.5 g de griseofulvina micronizada, diariamente. Para complementar el tratamiento se puede recurrir al empleo de agentes antidermatofílicos para aplicación local, como el tolnaftato al 1%, o el ácido undecilénico al 2-5%.

Las dermatomicosis de manos y pies reciben un tratamiento similar al anterior, pero durante un tiempo mayor que puede variar de 2-4 meses.

Infecciones que afectan las uñas

La tiña de las uñas de las manos requiere de 3-6 meses de tratamiento y la infección de las uñas de los pies requiere de 8-12 meses. Deben aplicarse agentes antidermatofílicos tópicamente y puede ser necesario remover las uñas infectadas por medios quirúrgicos. (72)

Infecciones que afectan el cuero cabelludo.

La tinea capitis ó la tinea barbae responde al tratamiento con griseofulvina en un término de 3-5 semanas. Se debe tener una limpieza escrupulosa y emplear agentes anti--dermatofíticos localmente (72).

#### 5.4. Efectividad Clínica.

Aunque en general la griseofulvina es un agente terapéutico eficaz, existen algunos casos en los que la lesión no es curada por este fármaco, o bien es curada clínicamente y se presentan recaídas

En algunos casos estas fallas se pueden explicar en base al desarrollo de resistencia por el microorganismo, o por una absorción deficiente de la griseofulvina en el tubo-gastrointestinal. Sin embargo, existen casos en los que las razones no pueden determinarse.

Las infecciones en los pliegues interdigitales de los pies debidas a T. rubrum son particularmente resistentes a la terapia con griseofulvina, ocurriendo fácilmente recaídas o reinfecciones. Aunque en la mayor parte de los casos el hongo es sensible al antibiótico, existe la posibilidad de que al antibiótico no se distribuya en ese sitio anatómico en la misma forma que en las otras áreas, debido posiblemente a la alta humedad local.

En caso de existir alguna infección asociada con bacterias, o algunas especies de Candida, cabría la posibilidad de que el fármaco fuera degradado, evitando así su acción (72).

Anderson en 1965 (73), efectuó una revisión de la -  
utilidad de la griseofulvina, recopilando los resultados de-  
estudios clínicos para determinar la efectividad de la gri--  
seofulvina. En la Tabla V se presentan algunos datos con -  
las referencias correspondientes.

TABLA V. DATOS ACERCA DE LA EFECTIVIDAD DE LA GRISEOFULVINA EN EL TRATAMIENTO DE LAS DERMATOMICOSIS.

INFECCIONES DEL CUERO CABELLUDO.					
I	II	III	IV	V	VI
M. audouini	502	482	9	11	74-81
M. canis	163	146	8	9	74,82,75-78,81,90,83-87,80,99.
T. tonsurans	137	132	1	4	77,78,80,84,86-89.
T. violaceum	1020	942	2	76	74,76,84,87,88,90-94.
T. schoenleini	199	153		37	74,76,81,84,90,95-98.
T. verrucosum	3	3	.-	.-	74,76,98.
T. mentagrophytes	4	4	.-	.-	82,80,90.
T. rubrum	2	2	.-	.-	74,76.
T. megnini	1	1	.-	.-	90.
T O T A L	2022	1865	20	137	

PORCENTAJE DE CURAS - - - - - 93.1 %.

INFECCIONES DE TRONCO Y EXTREMIDADES.					
I	II	III	IV	V	VI
T. rubrum	60	54	6	.-	75,77,83,87,90,100-1.
T. concentricum	63	9	3	51	102-105.
T. verrucosum	24	24	.-	.-	99,106.
T. mentagrophytes	8	8	.-	.-	75,77,101,106.
E. floccosum	4	3	1	.-	75,81,107.
T. scoenleini	6	6	.-	.-	96,
M. canis	4	4	.-	.-	75,
M. audouini	2	1	1	.-	87,
T. tonsurans	5	5	.-	.-	89,81.
T O T A L	176	114	11	51	

PORCENTAJE DE CURAS - - - - - 64,8 %

TABLA V. CONTINUACION.

INFECCIONES DE PALMAS Y PLANTAS.

I	II	III	IV	V	VI
T. rubrum	281	156	58	67	75,80,81,87,101,108-109
T. mentagrophytes	23	6	13	4	80,81,87,101.
T O T A L	304	162	71	71	
PORCENTAJE DE CURAS	-----				53.3 %

INFECCIONES DE UÑAS DE PIES Y MANOS.

I	II		III		IV		V		VI
	p	m	p	m	p	m	p	m	
T. rubrum	155	284	88	47	51	100	16	137	108-112,75,77,83,87,101,81,80.
T. mentagrophytes	2	13	2	2	--	7	--	4	80,87,101,112.
T. tonsurans	--	1	--	1	--	--	--	--	89.
E. floccosum	1	1	--	--	--	--	1	1	80,109.
T O T A L	158	299	90	50	51	107	17	142	
PORCENTAJE DE CURAS	-----								p 16.7 % m 56.9 %

p = pie

m = mano

I Dermatófito

VI Referencias.

II Número de Pacientes

III Número de curas Clínicas

IV Número de curas clínicas después de la segunda prueba

V Número de fallas

La farmacocinética de la griseofulvina en el hombre puede ser descrita por un modelo de por lo menos dos compartimientos (19), como se muestra en la fig. 5.

Rowland y col. (19) fueron los primeros que efectuaron estudios intravenosos en el hombre. Al graficar el logaritmo de la concentración en plasma contra tiempo obtuvieron una curva biexponencial que se muestra en la fig. 6. Hicieron además la determinación de los parámetros farmacocinéticos, en base a un modelo abierto de dos compartimientos. Sus datos se muestran en las Tablas VI y VII.

### 6.1. Absorción

El proceso de absorción es muy complejo y depende de múltiples factores como son: velocidad de paso a través del tubo gastrointestinal, velocidad de disolución, liberación del fármaco de la forma farmacéutica, pKa del fármaco, pH de los fluidos biológicos, factores de dieta, sales biliares, etc.

La absorción de la griseofulvina se ve limitada principalmente por su escasa solubilidad en agua.

Sitio de absorción. Bedford y col. (113), de estudios en gatos, determinaron que la absorción fue mayor en el duodeno, siguiéndole la absorción en yeyuno e ileon. En el colon es prácticamente nula. Cuando se administró rectalmente como supositorios se observó una absorción menor pero más sostenida.

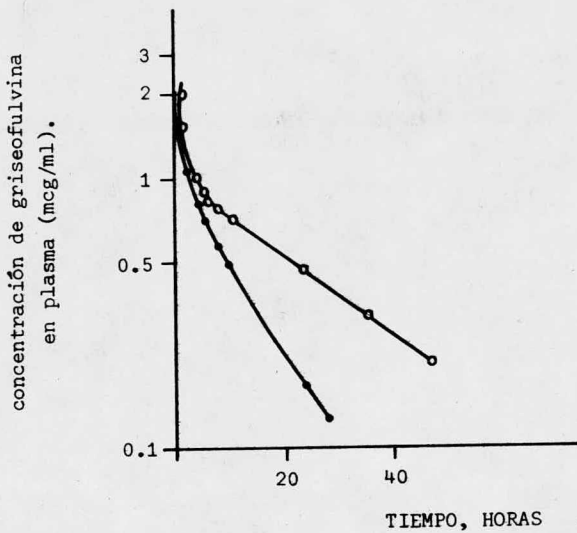


Fig. 6 Niveles de griseofulvina en plasma después de la administración intravenosa al hombre. O, Sujeto A, Dosis: 122 mg; ●, sujeto B, Dosis: 142 mg.

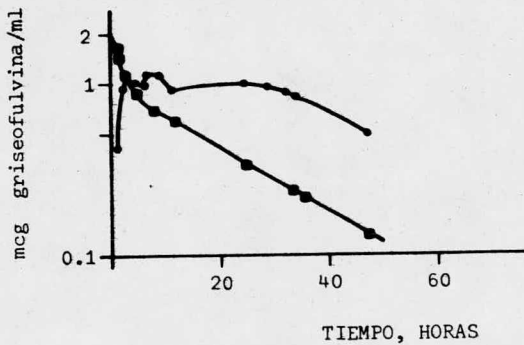


Fig. 7 Niveles de griseofulvina en plasma después de una administración oral - de una dosis simple de 500 mg. de griseofulvina micronizada (●) y una administración intravenosa de 99 mg. (□). Sujeto D

TABLA VI DATOS OBTENIDOS DESPUES DE UNA ADMINISTRACION INTRAVENOSA

DE GRISEOFULVINA AL HOMBRE ( 19 ).

S <sup>a</sup>	DOSIS MG	CURVA DE CONCENTRACION EN PLASMA CONTRA TIEMPO $C_p = Ae^{-mt} + Be^{-Bt}$	$0.693/\alpha$ HR	$0.693/\beta$ HR.	AREA - <u>mcg. hr</u> ml	AREA/DOSIS
A	58	$0.75e^{-0.87t} + 0.56e^{-0.041t}$	0.80	17	14.7	0.254
	122	$1.6e^{-0.93t} + 1.06e^{-0.034t}$	0.75	21	33.7	0.276
B	142	$1.2e^{-0.60t} + 1.1e^{-0.045t}$	1.15	15.5	26.8	0.19
C	128	$1.35e^{-0.63t} + 0.93e^{-0.075t}$	1.10	9.3	14.5	0.113
	142	$1.55e^{-0.74t} + 1.0e^{-0.073t}$	0.95	9.5	15.8	0.111
D	99	$1.04e^{-0.70t} + 0.87e^{-0.039t}$	1.00	17.5	23.8	0.240
E	90	$0.9e^{-0.41t} + 0.62e^{-0.063t}$	1.70	11.0	12.1	0.134
	180	$1.7e^{-0.44t} + 1.1e^{-0.060t}$	1.55	11.5	22.1	0.123

S = Sujeto

<sup>a</sup> Pesos de los sujetos : 73,96,73,78 y 71 Kg, respectivamente.



TABLA VII, VALORES DE LAS CONSTANTES USADAS PARA DEFINIR LOS NIVELES DE GRISEOFULVINA EN PLASMA DESPUES DE UNA ADMINISTRACION INTRA-  
VENOSA<sup>a</sup> ( 19 ).

S	DOSIS MG.	K <sub>12</sub> HR.	K <sub>21</sub> HR.	K <sub>13</sub> HR.	V <sub>p</sub> <sup>b</sup> ML.	V <sub>dss</sub> <sup>c</sup> ML.
A	58	0.43	0.40	0.089	45,000	93,000
	112	0.49	0.39	0.080	46,000	102,000
B	142	0.25	0.31	0.085	62,000	112,000
C	128	0.27	0.30	0.154	56,000	107,000
	142	0.31	0.33	0.162	55,000	108,000
D	99	0.32	0.33	0.080	52,000	102,000
E	90	0.14	0.20	0.130	60,000	103,000
	180	0.17	0.21	0.130	64,000	116,000

<sup>a</sup> Calculos basados en un modelo abierto de dos compartimientos.

<sup>b</sup>  $V_p = \text{Dosis} / A + B$  ( Ver Tabla VI )

<sup>c</sup>  $V_{dss} = V_p + V_t = V_p + K_{12} V_p / K_{21}$

Mecanismos de absorción. Bedford y col. (113), sugirieron que la absorción en el duodeno de los gatos no correspondía a una difusión simple, sino que involucraba un mecanismo autolimitado. Estos resultados fueron semejantes a los obtenidos por Davis (114) en ratas, donde los niveles sanguíneos logrados empezaron a descender después de 4 horas de la administración oral, a pesar de que el 75% de la dosis se encontraba en el tubo gastrointestinal.

En el hombre también ocurre algo similar; la velocidad de absorción es grande en las primeras 2-3 horas y a partir de este tiempo decrece marcadamente, aún cuando sólo ha sido absorbido de 7-28% de la dosis administrada (19).

Una posible explicación es que la disolución sea el paso limitante en la parte superior del intestino, mientras que en porciones más bajas de éste sea la absorción el paso limitante.

Evaluación de la absorción. Para determinar la cantidad de griseofulvina absorbida es necesario primero tener un modelo que represente adecuadamente los datos de niveles en plasma y que el área bajo la curva de concentración en plasma contra tiempo sea proporcional a la dosis administrada, (19).

La cantidad de griseofulvina absorbida a cualquier tiempo puede determinarse por el método de Loo-Riegelman (125). Dicho método supone un modelo abierto de dos compartimientos, obteniendo la cantidad de fármaco absorbido mediante las ecuaciones (1) y (2).

$$A_t = V_p C_p + K_{13} V_p \int_0^t C_p dt + V_p C_t \quad \text{Ec. (1)}$$

$$\begin{aligned} \% \text{ FARMACO ABSORBIDO} &= \frac{C_p + K_{13} \int_0^t C_p dt + C_t}{K_3 \int_0^\infty C_p dt} \times 100 = \\ &= \frac{A_t}{A_\infty} \times 100 \end{aligned} \quad \text{Ec. (2)}$$

Donde:

$A_t$  = Cantidad de fármaco absorbido a tiempo  $t$

$A_\infty$  = Cantidad de fármaco absorbido al tiempo  $\infty$

$V_c$  = Volumen del compartimiento central

$C_p$  = Concentración en plasma

$C_t$  = Concentración en tejidos

$K_{13}$  = Constante de velocidad de eliminación a partir del compartimiento central.

El grado y velocidad de absorción de la griseofulvina puede ser evaluada a partir de los datos de excreción urinaria del metabolito principal de la griseofulvina, 6-desmetilgriseofulvina (115-118,16).

Una fracción significativa del fármaco es absorbida en un corto intervalo de tiempo que puede coincidir con la transferencia del fármaco a través del duodeno. Esto es seguido por una absorción lenta y prolongada durante varias horas. Esta pequeña cantidad de absorción secundaria causa un profundo cambio en el perfil de desaparición del fármaco de la sangre. En la fig. 7 se muestran las curvas obtenidas después de la administración oral e intravenosa de 500 mg y 99 mg, respectivamente, de griseofulvina micronizada.

La razón más frecuente de fallas terapéuticas es la pobre absorción de la griseofulvina. Existen gran variación en la absorción de un sujeto a otro, después de la administración oral de la misma dosis (119).

Rowland y col. (19), al comparar las áreas bajo las curvas de concentración en plasma contra tiempo obtenidas - después de la administración oral e intravenosa a humanos, - encontraron que sólo 27-72% del fármaco era absorbido.

En base a sus observaciones, los autores (19) enfatizan que el área bajo la curva no debe ser relacionada solamente con la absorción. En sus datos se observa que aunque dos sujetos diferentes muestran una misma área, a uno de ellos le corresponde una absorción del 50%, mientras que al otro una del 25%.

Es posible comprender su aseveración al considerar - la relación expresada en la ecuación (3).

$$ABC_o^\infty = \int_0^\infty C_p dt = \frac{\text{Dosis absorbida}}{K_{13} V_p} \quad \text{Ec. (3)}$$

Donde:

$ABC_o^\infty$  = Área bajo la curva de concentración en plasma contra tiempo.

$C_p$  = Concentración en plasma

$K_{13}$  = Constante de velocidad de eliminación

$V_p$  = Volumen del compartimiento central.

De esta manera, un valor bajo de área puede ser atribuido a un rápido metabolismo o a un valor grande de volumen de compartimiento central. Los términos de volumen del compartimiento central de los individuos mencionados son prácticamente iguales, pero la constante de eliminación,  $K_{13}$ , es - dos veces mayor en un sujeto que en el otro.

## 6.2. Distribución

Bedford y col. (113) realizaron los primeros estudios sobre la distribución de la griseofulvina en el organismo después de la administración oral e intravenosa a ratas. - Estos investigadores encontraron que después de una administración intravenosa, la concentración de griseofulvina en todos los tejidos examinados (excepto pulmón, piel y grasa) refleja los niveles sanguíneos. Cuando se administró por vía bucal, las concentraciones en todos los tejidos analizados (excepto músculo esquelético, grasa, piel e hígado) eran semejantes a los niveles en sangre. Todos los tejidos mostraron máximas concentraciones a las 4 horas después de la administración decreciendo a cero en 24 horas. La distribución es muy rápida.

En el hombre debe ocurrir una distribución similar. - Se han hecho estudios sobre la aparición de la griseofulvina en piel debido a que es el sitio de acción de este fármaco.

Roth y Blank (120) usaron un ensayo biológico para demostrar la presencia de la griseofulvina en varias profundidades del estrato córneo. Establecieron que la concentración era muy baja, pero no la determinaron y sólo encontraron cantidades detectables después de 72 horas. En 1972 - Shah (20), hizo la determinación de la concentración de griseofulvina en piel en el hombre, empleando Cromatografía de gases. En este estudio se encontraron niveles detectables - 4 horas después de una administración oral. Los autores proponen que la griseofulvina puede estar retenida en la piel - por fuerzas fisicoquímicas como adsorción o solubilidad en lípidos.

La griseofulvina se distribuye preferencialmente en las capas superficiales del estrato córneo (121).

Poco se sabe sobre la velocidad y grado de acumulación del fármaco en la piel y los mecanismos por los cuales es removido de la piel, así como todos los factores que intervienen en ella.

Shah y col. (122) estudiaron el papel del sudor en la acumulación de la griseofulvina en piel. El sudor actúa como acarreador de la griseofulvina, pero una sudoración excesiva puede eliminarla de la piel. La concentración plásmatica no se ve significativamente afectada por la sudoración. Después de provocar la deshidratación de la piel de la palma de la mano por el uso de una crema liberadora de formaldehído, que reduce la transpiración, se vió que los niveles de griseofulvina eran de 40-60% más bajos que en el control. Los datos se reportan a tres distintos niveles del estrato córneo, encontrando que para el nivel más superficial la concentración de griseofulvina es mayor.

Los resultados de estos autores pueden ser interpretados en el sentido de que es importante la liberación de la griseofulvina, por medio del sudor, para alcanzar niveles adecuados en el estrato córneo. La disminución en los niveles de griseofulvina no se debe sólo a la interferencia del mecanismo del sudor, sino también al bloqueo de la pérdida de agua por movimiento transepidermal (122).

En otro experimento de los mismos investigadores (122), diseñado para prevenir la transferencia de agua a través de la piel por saturación del ambiente exterior, se observó un equilibrio entre los tres niveles en que había sido dividido el estrato córneo de la mano. En la mano que sirvió como control no se observó este equilibrio, la concentración de griseofulvina siguió un gradiente; en las capas más superficiales la concentración del antibiótico fue mayor.

Distribución en sangre. Bedford y col. (113) estudia

ron la distribución de la griseofulvina en la sangre de ratas y conejos. Se encontró que el 65% estaba en plasma y el resto unido a células; además observaron que al hacer el lavado de las células, la griseofulvina difundía rápidamente en la solución salina.

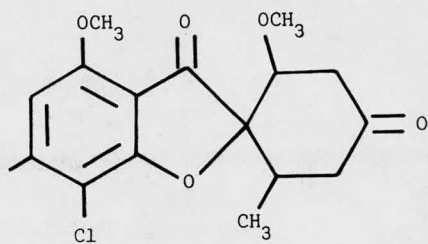
Unión a proteínas. De las muestras de sangre de ratas dosificadas oralmente y ultrafiltradas a través de una membrana deslizante, se determinó que sólo el 16% de la griseofulvina del plasma pasó a través de la membrana, indicando que 84% estaba unido a proteínas (113).

Transferencia a través de la placenta. Rubin en 1965 (123), hizo estudios sobre la transferencia placentaria de la griseofulvina y no encontró niveles detectables en el líquido amniótico.

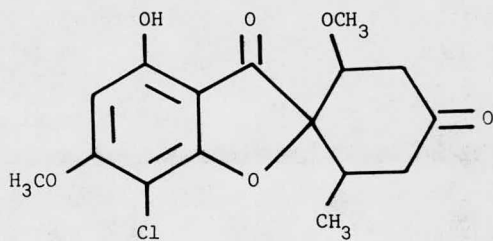
### 6.3. Metabolismo

El primer estudio cuantitativo del metabolismo de la griseofulvina fue efectuado por Bedford y col. (113); posteriormente, Barnes y Boothroyd (124) caracterizaron los metabolitos de la griseofulvina en ratas, conejos y en el hombre. Extrajeron los metabolitos de la orina, los purificaron y establecieron sus identidades.

En el hombre, el principal metabolito es la 6-desmetilgriseofulvina, que se encuentra en forma libre y conjugada como glucurónido (124,19). Lin y col. (16), mediante espectrometría de masas, establecieron que la 6-desmetilgriseofulvina era efectivamente el principal metabolito. También se encontró como metabolito a la 4-desmetilgriseofulvina y a otros tres compuestos que no fueron identificados. En la fig. 8 se muestran las estructuras de los metabolitos identificados.



I



II

Fig. 8 Metabolitos de la griseofulvina. I: 6-desmetilgriseofulvina, II: 4-desmetilgriseofulvina.

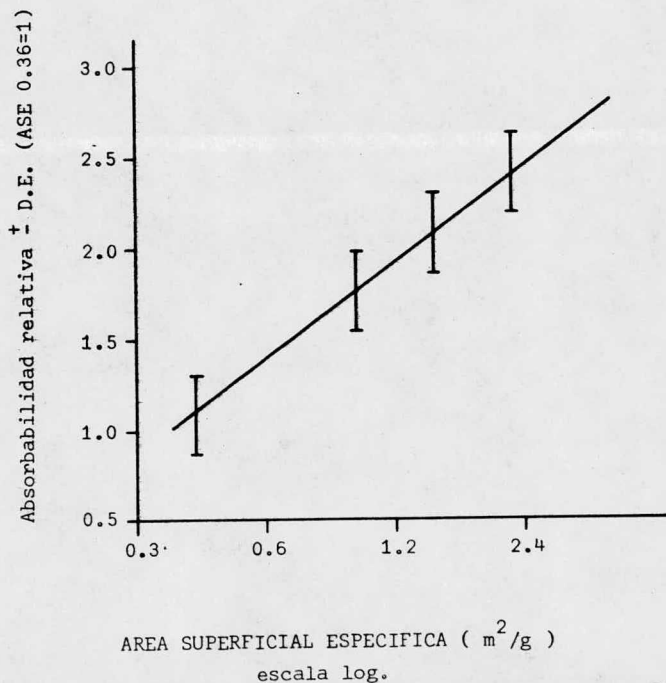


Fig. 9 Regresión de la absorbabilidad relativa de griseofulvina contra el logaritmo del área superficial específica.



La griseofulvina es biotransformada sufriendo una O-delquilación en el tejido hepático, siendo posteriormente conjugada con el ácido glucorónico (16). Bedford, al estudiar in vitro tejidos como bazo, páncreas y pulmón, encontró que no metabolizaban la griseofulvina (113).

Lin y col. (16) reportaron, después de la administración oral de  $^{14}\text{C}$ -griseofulvina, los datos de niveles en plasma de  $^{14}\text{C}$ -griseofulvina y de radioactividad total. Ambos alcanzaron el valor máximo a las 4 horas post-administración, con niveles de 1 y 2.4 mcg/ml, respectivamente.

Después de 8 horas, las dos curvas fueron paralelas con una vida media de  $22.07 \pm 0.7$  hrs para la  $^{14}\text{C}$ -griseofulvina y de  $22.3 \pm 1.4$  hrs para la radioactividad total.

Estos datos sugieren que la conversión de la griseofulvina a sus metabolitos puede ser el paso limitante para la eliminación de la griseofulvina del cuerpo (19).

El patrón metabólico de la griseofulvina en la orina se muestra en la Tabla VIII.

#### 6.4. Excreción

La griseofulvina es eliminada del cuerpo mediante biotransformación. La excreción urinaria es prácticamente nula, menos del 0.1% es excretado en la orina (124).

La velocidad de excreción urinaria es directamente proporcional a la concentración plasmática de griseofulvina (118,16), siendo posible determinar la vida media del fármaco a partir de niveles en plasma o de la velocidad de excreción urinaria (16). Lin, basado en los datos de velocidad de excreción urinaria, encontró una vida media de 20 hrs que

TABLA VIII. PATRON METABOLICO DE <sup>14</sup>C-GRISEOFULVINA EN MUESTRAS DE ORINA  
 TOMADAS DE 0-72 HORAS DESPUES DE LA ADMINISTRACION ORAL --  
 DEL FARMACO ( 16 ).

	PORCENTAJE DE RADIOACTIVIDAD TOTAL DE ORINA.	PORCENTAJE DE - DOSIS
Griseofulvina	0.2	0.1
4 DMG* glucurónido	2.1	1.0
6 DMG libre	46.5	22.5
6 DMG glucurónido	37.4	18.0
Metabolito ( Rf=0.91 )	2.7	1.3
Metabolito ( Rf=0.15 )	4.8	2.3
Metabolito ( Rf=0.08 )	1.7	0.8
Otros	4.6	2.2

\* DMG = Desmetilgriseofulvina.

es semejante a la obtenida a partir de datos de concentración en plasma, de 22 horas (16,19).

Se ha encontrado que la 6-demetilgriseofulvina representa el 84% de la radioactividad en la orina (16).

En el estudio efectuado por Lin y col. (16), se determinó la excreción fecal de la griseofulvina. Se encontró que 36% de una dosis oral fue excretada en las heces. La recuperación total del fármaco de la orina y las heces en 5 días, representó el 86% de la dosis administrada. Se puede explicar el hecho de que la recuperación de la dosis no sea total, en base a que no se tomaron en cuenta otras posibles vías de excreción.

La excreción urinaria puede ser utilizada para evaluar la absorción de la griseofulvina administrada oralmente.

Debe tenerse en cuenta que al ser la 6-desmetilgriseofulvina un ácido débil, su eliminación puede ser afectada por el pH urinario y/o el flujo urinario.

## Capítulo VII.

## BIODISPONIBILIDAD

## 7.1. Factores que afectan la Biodisponibilidad de la griseofulvina.

En general, los factores que afectan la biodisponibilidad pueden clasificarse en:

- a) Factores fisicoquímicos y físicos
- b) Factores biológicos
- c) Interacciones del fármaco con otras sustancias.

Para el caso de la griseofulvina, los principales factores fisicoquímicos son la escasa solubilidad en agua y por consiguiente la baja velocidad de disolución. La velocidad de disolución, a su vez, se ve afectada por el tamaño de partícula, por la adición de agentes tensoactivos, por la formación de solvatos, o por la formación de dispersiones sólidas.

Como generalmente la griseofulvina se administra por vía oral, los principales factores biológicos que afectan la biodisponibilidad son: la velocidad de tránsito gastrointestinal, factores de dieta, motilidad intestinal y la presencia de sales biliares en el contenido gastrointestinal, entre otros.

Bates y col. (126) demostraron el efecto solubilizante que ejercen las sales biliares sobre la griseofulvina. Ponen de manifiesto la importancia de este hecho, ya que se considera que en el intestino delgado existe una concentración aproximada de 0.04 M de sales biliares totales, durante la absorción de grasas y este factor debe ser importante en la absorción de la griseofulvina.

Entre las principales interacciones que pueden afectar la biodisponibilidad de la griseofulvina estan las que alteran su metabolismo, ya sea aumentándolo o disminuyéndolo.

Kaplan y col. (127) demostraron la inhibición del metabolismo de la griseofulvina in vitro, por sustancias como la p-etoxiacetanilida y p-metoxibenzilamina. Busfield (128) demostró en ratas que la fenobarbitona aceleraba el metabolismo de la griseofulvina cuando se administraba con anterioridad a ésta.

## 7.2. Formas de incrementar la Biodisponibilidad de la Griseofulvina.

Debido a que la causa principal de fallas terapéuticas es la poca biodisponibilidad que presenta el fármaco cuando es administrado por vía oral (134,132,11), es importante el señalar las formas en que puede ser incrementada.

### a) Tamaño de partícula

El primer intento para incrementar la biodisponibilidad de la griseofulvina fue la reducción del tamaño de partícula, que tiene como consecuencia un aumento en el área superficial específica (ASE). Este aumento da lugar a una mayor velocidad de disolución (129).

La griseofulvina micronizada sólo difiere de la griseofulvina grado farmacéutico ( $ASE = 0.3 \text{ m}^2/\text{g}$ ) en el tamaño de partícula, por lo que ambas siguen las mismas vías de distribución en tejidos, metabolismo y excreción urinaria. El aumento en los niveles plasmáticos se debe a una absorción gastrointestinal incrementada (129).

Los estudios hechos por Kraml (129), en 18 individuos sanos del sexo masculino, ponen de manifiesto el incremento de la absorción. Se utilizaron tres lotes distintos de griseofulvina micronizada y se compararon con la griseofulvina grado farmacéutico. Los tres lotes de griseofulvina micronizada, en dosis de 0.5 g, produjeron niveles en suero no diferenciables de los obtenidos con 1 g de griseofulvina grado farmacéutico. Las áreas bajo la curva de concentración plasmática contra tiempo son iguales. Datos semejantes fueron obtenidos por Marvel y col. (130). Kraml y col. (129) encontraron que la adición de lactosa no afectó los niveles sanguíneos.

Atkinson y col. (131) efectuaron un estudio similar en individuos sanos de uno y otro sexo, divididos en 15 grupos de 12 o 22 sujetos. Se les administró griseofulvina de diferentes tamaños de partícula por vía oral, encontrando que existía una relación lineal al graficar la absorbabilidad relativa (tomando como unidad el área bajo la curva de concentración en plasma contra tiempo para la griseofulvina con ASE 0.36) contra log ASE, dentro de un cierto rango. La curva obtenida se muestra en la fig. 9.

En otro experimento de los mismos autores (131), se utilizaron suspensiones de griseofulvina con ASE 0.41, 1.56 y 5. Se tomó como unidad a la griseofulvina con ASE 0.41 y se encontró que si se decrece el diámetro de partícula usual de 10 micras (ASE 0.4) a 2.7 micras (ASE 1.5), el material se absorbe dos veces mejor; una mayor reducción a 0.8 micras (ASE 5), produce un polvo que solo se absorbe tres veces mejor. La ventaja ganada con incrementos sucesivos iguales de ASE decrece y la dificultad técnica para obtener tales materiales se incrementa.

Atkinson y col. (131) demostraron que para un mismo valor de ASE el efecto de la distribución de tamaño de partícula, dentro de un amplio rango, puede ser ignorado.

Kraml y col. (132) estudiaron la influencia del tamaño de partícula en una dosificación múltiple. El experimento lo efectuaron con un grupo de 12 individuos sanos del sexo masculino, a 6 de los cuales se les administró 250 mg de griseofulvina micronizada por vía oral y a los seis restantes 500 mg de griseofulvina común; después de un período de una semana de descanso los grupos fueron cruzados. Las dosis se dieron a las 8 A.M. (antes del desayuno) y a las 4 P.M. (4 horas después del almuerzo y 1 hora antes de la cena). Las muestras de sangre se tomaron a las 8 A.M. y a las 8 P.M., de tal manera que la primera representa la mínima concentración alcanzada y la segunda la máxima. Se encontró que el aumento en la concentración plasmática obtenida después de una dosis simple de griseofulvina micronizada, comparado con griseofulvina común, se mantuvo durante el período de los siete días. También se puso de manifiesto que no existía acumulación al administrar la griseofulvina micronizada. Además, las variaciones en los niveles en suero producidos por la misma dosis reflejan diferencias en la absorción gastrointestinal en diferentes individuos.

La griseofulvina micronizada representa un avance no sólo porque aún en individuos con una baja absorción puede producir niveles terapéuticamente efectivos, sino porque reduce el costo de la terapia con griseofulvina si se requiere un tratamiento prolongado.

#### b) Agentes Tensoactivos.

Duncan y col. (133) determinaron la influencia de varios agentes tensoactivos sobre los niveles sanguíneos de griseofulvina en ratas después de una administración oral. Cuando la griseofulvina se administró con agentes tensoactivos se observó un aumento en la concentración en sangre.

Se observó que la forma de adicionar el agente tensoactivo a la formulación ejercía también influencia; se vió

que cuando la griseofulvina y el agente tensoactivo se mezclaban y posteriormente se adicionaba el agua para formar la suspensión, el incremento en la absorción era mayor (133).

Se efectuaron también estudios cruzados en hombres sanos, a los que se les administraron suspensiones conteniendo 2% de griseofulvina y 0.04% de agente tensoactivo; preparadas con la técnica anteriormente descrita; cada individuo recibió el equivalente a 500 mg de griseofulvina. Los agentes tensoactivos empleados en el estudio fueron Perminal BXN (sulfonato sódico de naftaleno butilado) y lecitina (fosfatidilcolina). Se compararon dos formulaciones de comprimidos, uno conteniendo Perminal BXN y la otra sin ningún agente tensoactivo. Se administró 1 g de griseofulvina a cada individuo en un diseño cruzado. No se observó ninguna diferencia significativa en los niveles sanguíneos (133). No se da ninguna explicación para este hecho.

Marvel y col. (130) determinaron el efecto de incorporar laurilsulfato de sodio a la formulación de unos comprimidos, en los niveles de griseofulvina. El estudio se hizo empleando dosificación múltiple y simple y el diseño del experimento fue cruzado.

En la fig. 10 se muestran los resultados obtenidos en estos estudios; se observa que una reducción del tamaño de partícula, o la adición de laurilsulfato de sodio, aumenta los niveles sanguíneos obtenidos al administrar oralmente la griseofulvina con ASE 0.41 (130).

Contrario a lo esperado, en una dosificación múltiple no hubo incremento por el uso del agente tensoactivo. Aparentemente el dividir la dosis mejoró la eficiencia de la absorción tanto como lo haría el agente tensoactivo. Por los datos obtenidos concluyeron los investigadores que los estudios efectuados con una dosificación simple deben ser interpretados con precaución (130).



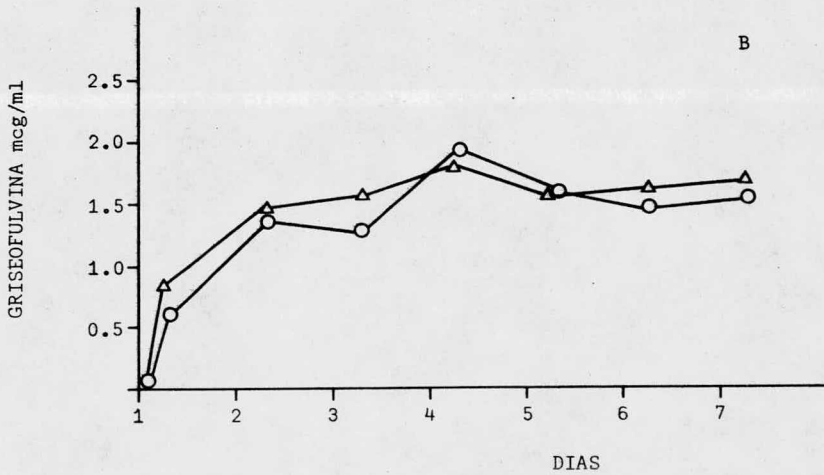
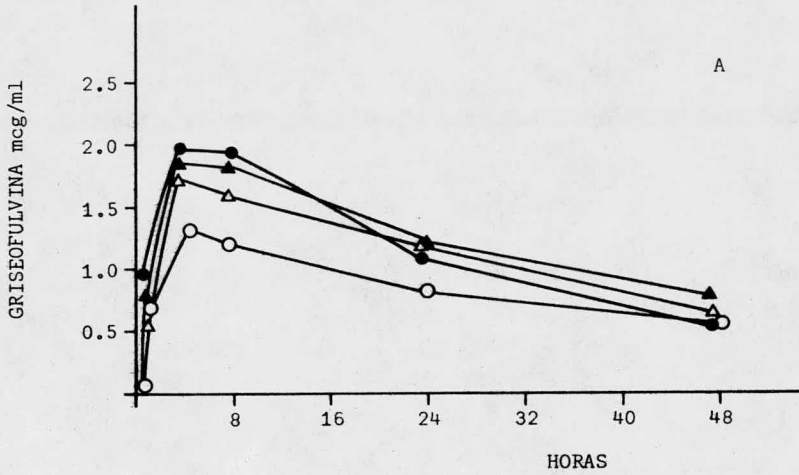


Fig. 10 A; Comparación del efecto del tamaño de partícula y laurilsulfato de sodio ( LSS ) sobre los niveles de griseofulvina en plasma después de la administración oral de una dosis única de 1 g; ○ ASE 0.41, △ ASE 0.41 más LSS ( 200 mg. ); ● ASE 1.0, ▲ ASE 1.0 más LSS ( 200 mg. ).

Fig. 10 B: Comparación del efecto de laurilsulfato de sodio ( LSS ) sobre los niveles de griseofulvina en plasma durante la administración de dosis repetidas ○ ASE 0.41, comprimidos de 250 mg. 4 veces/día, promedio para 5 días, y △ ASE 0.41, comprimidos de 250 mg. más 50 mg. LSS 4 veces/día, promedio para 5 sujetos.

## c) Grasas

Crounse (119,134) demostró que la absorción de la griseofulvina micronizada se ve incrementada aún más por la administración concomitante de grasas. Era de esperarse que combinando la disminución del tamaño de partícula con la administración de grasas, el aumento en los niveles sanguíneos fuera mayor que el producido por estos dos factores separadamente. Este estudio se efectuó en 10 individuos sanos y los resultados obtenidos se muestran en la fig. 11 (119).

Este efecto se observó aún en aquellos individuos que habían demostrado una absorción pobre (134). Bates y col. (118), más tarde aprovecharon este efecto.

## d) Formación de Solvatos

La solubilidad y velocidad de disolución de las formas solvatadas de un fármaco pueden ser apreciablemente diferentes de la forma no solvatada (135). Estas diferencias pueden conducir a apreciables diferencias en la absorción gastrointestinal y por ende en la eficacia terapéutica.

Bates y col. (136) efectuaron un estudio para establecer y comparar las características de absorción, después de la administración oral de la griseofulvina en sus formas anhidra y como solvato de cloroformo. Al mismo tiempo, se llevaron a cabo estudios de velocidad de disolución para determinar la correlación de los estudios in vitro con los estudios in vivo. Usando un diseño experimental cruzado, los estudios se efectuaron con 4 voluntarios del sexo masculino, administrándoles una dosis oral simple de 500 mg de griseofulvina anhidra y solvato de cloroformo de griseofulvina equivalente a 500 mg de griseofulvina, en forma alternada y dejando un período de descanso de 1 semana. La biodisponibilidad relativa se evaluó de los datos de excreción urinaria de 6-demetilgriseofulvina. Sus resultados muestran que el -

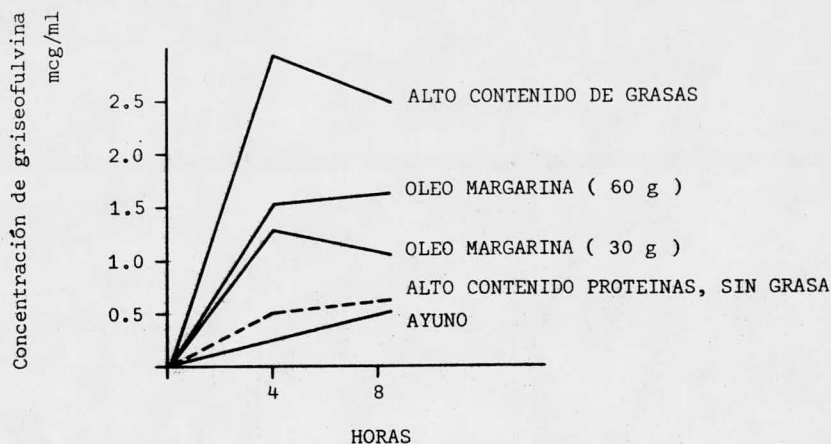


Fig. 11 Comparación de los efectos de diferentes tipos de alimentación sobre los niveles en suero de griseofulvina, después de la administración oral de una dosis de 1 g.

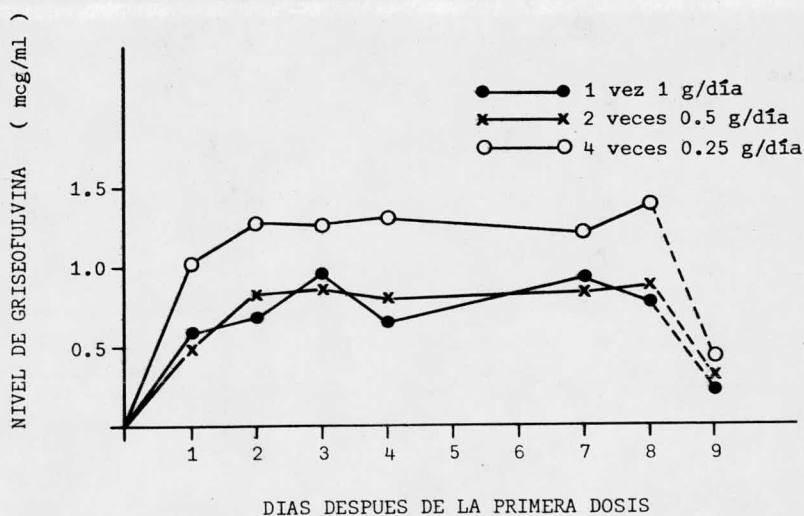


Fig. 12 Niveles de griseofulvina en sangre después de la administración oral de 1 g. de griseofulvina/día. durante 8 días. La dosis total de 1 g. se administró en tres distintas formas. En el estudio se emplearon seis sujetos para cada grupo.

solvato de cloroformo de la griseofulvina puede influenciar significativamente las velocidades de disolución (in vitro) y absorción gastrointestinal. Se observó la existencia de correlación de los estudios in vivo con los estudios in vitro.

e) Dispersiones sólidas.

En 1961, Sekiguchi (137) propuso el uso de sistemas sólidos dispersos para incrementar la disolución y la absorción oral de fármacos solubles o insolubles en agua.

En 1966, Goldberg y col. (138) efectuaron estudios sobre soluciones sólidas y mezclas eutécticas de griseofulvina y ácido succínico; aunque se vió un aumento en la velocidad de disolución no se probó su efectividad in vivo.

Chiou y Riegelman (14) probaron diferentes dispersiones de griseofulvina en polietilenglicol 6000. Las mayores velocidades de disolución se obtuvieron para las dispersiones que contenían 5 y 10% de griseofulvina preparadas por el método de la solubilización en etanol. Posteriormente en 1971 (117), se demostró esta aplicación in vivo. Dichos estudios se efectuaron en 2 sujetos sanos del sexo masculino y se probaron dispersiones de griseofulvina al 10% en polietilenglicol 6000, comparándolas con la griseofulvina micronizada, administrada por vía oral y por vía intravenosa. Se determinó en todos los estudios la cantidad total de 6-desmetilgriseofulvina eliminada y todos los datos se corrigieron como si siempre se hubiera administrado una dosis de 500 mg. El volumen y el pH urinario se determinaron en cada toma de muestra. La absorción de la griseofulvina dispersada en polietilenglicol 6000 resultó más rápida y completa que la de la griseofulvina micronizada.

El aumento observado en la biodisponibilidad de la griseofulvina se explica porque al exponer la dispersión al-

agua o fluídos intestinales, el acarreador se solubiliza rápidamente liberando las partículas del fármaco en un tamaño coloidal o molecular (117).

#### f) Dosificación

La biodisponibilidad también se puede incrementar dividiendo la dosis diaria. Los experimentos efectuados por Atkinson y col. (139) tenían por objeto caracterizar las curvas de nivel en plasma para varias formas de dosificación. En uno de los experimentos, tres grupos de 6 sujetos fueron dosificados diariamente con 1 g de griseofulvina durante 8 días. El grupo I recibió 1 g a las 10 A.M. cada día; el grupo II, 0.5 g a las 10 A.M. y a las 10 P.M.; y el grupo III 0.25 g a las 10 A.M. y a las 2, 6, y 10 P.M. En este experimento se determinaron los niveles residuales de griseofulvina en el plasma (10 A.M.). El nivel de la griseofulvina 24 horas después de la determinación del último nivel residual fue también determinado e indica la velocidad de desaparición del fármaco. Los resultados obtenidos se muestran en la fig. 12, donde se observa que después de 2-3 días los niveles residuales se estabilizan para todos los grupos. Para el grupo III los niveles son superiores que para los grupos I y II.

#### g) Derivados con mayor solubilidad

Otro intento para incrementar la biodisponibilidad lo constituyó la preparación de derivados de mayor solubilidad en agua y consecuentemente con una mayor absorción gastrointestinal (14). Los derivados se escogieron de tal manera que la griseofulvina activa pudiera ser un posible producto de su degradación enzimática en el cuerpo.

Los compuestos estudiados se muestran en la fig. 13. Se encontró que los niveles de griseofulvina en plasma resultantes de las administraciones orales de los derivados, eran

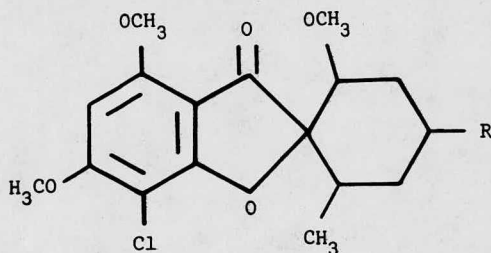


Fig. 13 Derivados de la griseofulvina.

R	NOMBRE	SOLUBILIDAD EN AGUA A 37°C ( mcg/ml )
I - O	Griseofulvina	14.3
II - OH	Griseofulvina 4' alcohol	250.0
III - N-OH	Griseofulvina 4' oxima	256.0
IV - N-OCH <sub>2</sub> COOH	Griseofulvina 4' carboxime- toxina	132.0
V -OC-CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	Griseofulvina 4' hemisucci- nato	75.3

en ocasiones mayores que los producidos por dosis iguales de griseofulvina, pero de menor duración (140).

No se encontró ningún reporte que probara la efectividad terapéutica de estos derivados de griseofulvina.

### 7.3. Correlación de estudios in vitro (disolución) con estudios in vivo.

Katchen y Symchowicz (141) hicieron estudios sobre la correlación entre la velocidad de disolución y la absorción de la griseofulvina después de una administración oral.

Las velocidades de disolución de diferentes preparaciones se determinaron en agua destilada y en flúido intestinal simulado en un cilindro Pyrex de 10 X 18 pulgadas y mantenido a  $37 \pm 1$  C. El comprimido se colocó en un cilindro de acero inoxidable (25 x 64 mm) con cubiertas malla 40. El cilindro de acero inoxidable fue movido en un plano vertical por debajo de la superficie del medio de prueba con el aparato de Stoll-Gershberg. El flúido de prueba fue agitado continuamente a 240-260 rpm.

Después de la administración oral de griseofulvina a partir de 5 preparaciones diferentes, los niveles en plasma fueron seguidos durante 24 horas. El estudio se efectuó en 10 sujetos y la dosis administrada fue de 500 mg.

Las velocidades de disolución en agua fueron muy lentas y no pudieron ser diferenciadas; sin embargo, en flúido intestinal simulado las velocidades de disolución fueron mayores y revelaron diferencias entre las preparaciones (141).

Debido a que cada preparación no pudo ser caracterizada con una simple constante de velocidad, los autores arbitrariamente seleccionaron cantidad disuelta en un tiempo -

determinado como parámetro de velocidad de disolución.

El índice de absorción fue calculado dividiendo el área bajo la curva (ABC) hasta las 24 horas entre 24.

La mejor correlación entre el índice de absorción y la velocidad de disolución se obtuvo para el log de las velocidades de disolución a los 30 min. El coeficiente de correlación fue 0.995 ( $p=0.01$ ). En la fig. 14 se muestra esta correlación. Los datos de disolución a los 15 min. tuvieron un coeficiente de correlación de 0.96 ( $p=0.05$ ), los datos a los 10 min. un coeficiente de 0.82 ( $p=0.10$ ).

En 1968, Symchowicz y Katchen (142) repitieron el estudio anterior y buscaron la existencia de correlación para una dosificación múltiple. Para el estudio de dosificación múltiple se emplearon las preparaciones 2,5 y 6; que fueron administradas a 18 sujetos normales en dosis de 500 mg por día durante 7 días. El análisis estadístico de los datos no mostró diferencias significativas entre las preparaciones, esto es probablemente debido al número pequeño de individuos, variaciones entre ellos y pérdida del diseño cruzado.

Cuando las velocidades de disolución se correlacionaron con los niveles medios en plasma (índice de absorción), se encontró una buena correlación entre el log de la velocidad de disolución a los 30 min. y los índices de absorción después de 25 horas, 49-173 y 0-173 horas. Estas correlaciones se muestran en la fig. 15.

#### 7.4. Bioequivalencia entre diferentes formas farmacéuticas

La biodisponibilidad de la griseofulvina en diferentes formas farmacéuticas puede ser evaluada mediante el ABC de concentración en plasma contra tiempo y también a partir-



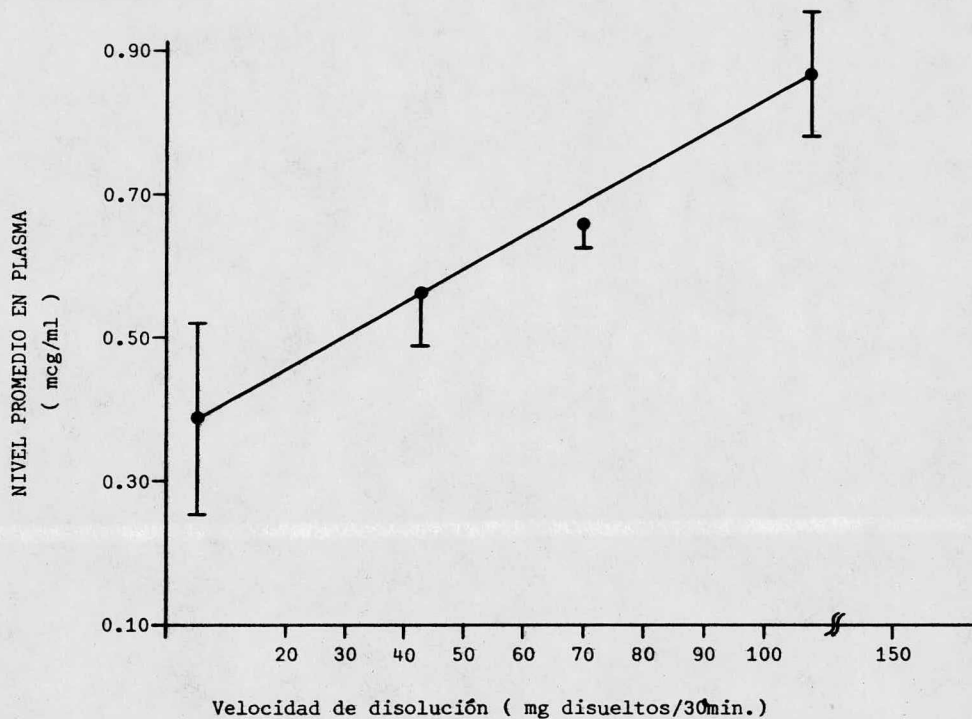
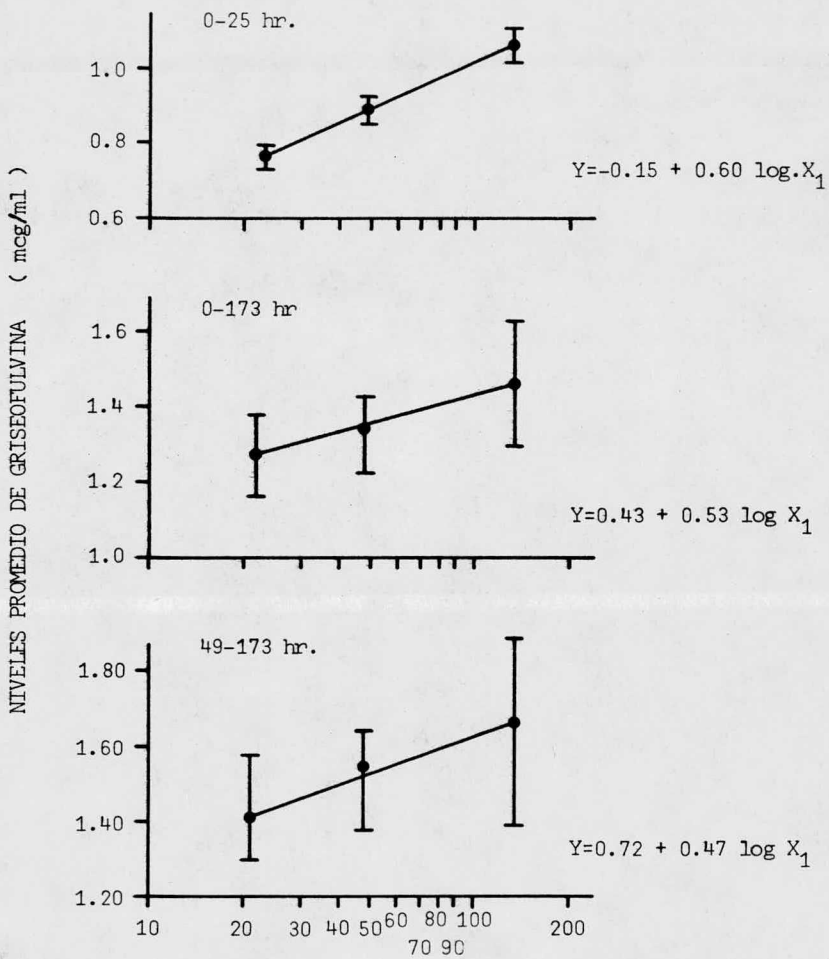


Fig. 14 Correlación de velocidad de disolución y nivel promedio de griseofulvina en plasma. Coeficiente de correlación = 0.995 (  $p= 0.02$  ). Las barras comprenden los intervalos de las líneas de regresión con un 95 % de confianza.



VELOCIDAD DE DISOLUCION ( mg disueltos/30 min. )

Fig. 15 Correlación de la velocidad de disolución y el nivel promedio de griseofulvina en plasma. Los coeficientes de correlación son: 0.999 (  $p=0.015$  ) - para 0-25 hrs., 0.992 (  $p=0.077$  ) para 0-173 hrs., y 0.995 (  $p=0.056$  ) para - 0-173 hrs. Las barras comprenden los intervalos para las líneas de regresión - con un 95 % de confianza.

de los datos de excreción urinaria de su principal metabolito 6-demetilgriseofulvina.

Bates (143) sugirió el uso de la excreción urinaria a las 24 horas porque encontró una buena correlación entre los datos de excreción urinaria a las 96 horas y los datos a las 24 horas. Esto fue refutado por Hinderling (144), ya que la correlación mencionada no asegura que los datos de excreción a las 24 horas sean exactos y adecuados para determinar la biodisponibilidad de la griseofulvina. Esto se debe a que la absorción de la griseofulvina puede efectuarse por 30-40 horas y aún 80 horas (117).

En 1975, Barret y Bianchini (145), realizaron un estudio para comparar la biodisponibilidad de comprimidos conteniendo 250 mg de griseofulvina dispersada en polietilenglicol y comprimidos con 500 mg de griseofulvina micronizada. Ambos se administraron a individuos normales del sexo masculino, empleando diseño de grupos paralelos y diseño cruzado; la dosificación fué simple. Las curvas obtenidas para los niveles sanguíneos se muestran en las figs. 16 y 17, la primera corresponde al diseño paralelo y la segunda al diseño cruzado. En los grupos no hubo diferencias significativas en términos de edad, peso y altura.

Se usó como índices de biodisponibilidad a la concentración plasmática máxima y el ABC, producidos por una dosis oral de 250 ó 500 mg de griseofulvina-PEG 6000 y por una dosis de 500 mg de griseofulvina micronizada. Los resultados obtenidos en este estudio demuestran que la formulación con PEG incrementa la absorción oral. La biodisponibilidad de 250 mg de griseofulvina-PEG fue equivalente a la biodisponibilidad de 500 mg de griseofulvina micronizada (145).

En otro estudio Barret y Hanigan (146) compararon la biodisponibilidad de comprimidos de griseofulvina-PEG 6000 -

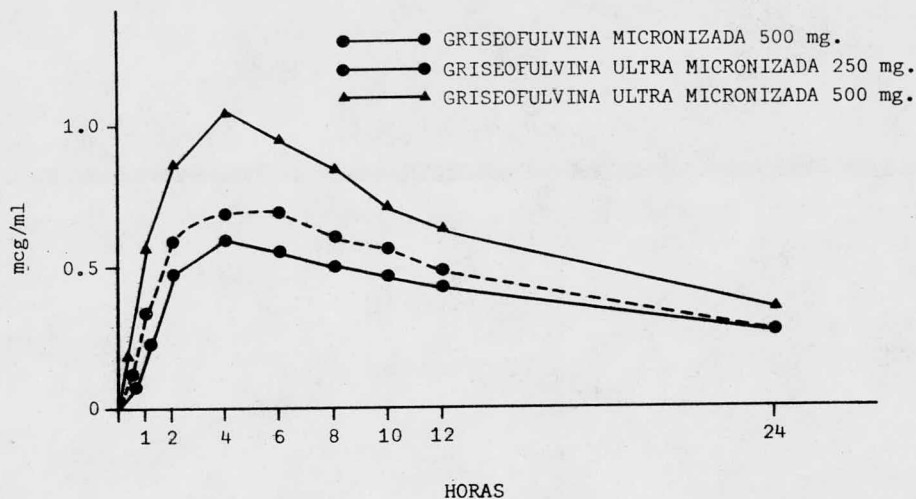


Fig. 16 Concentración de griseofulvina en plasma ( mcg/ml ) después de la -- administración de una dosis oral única en voluntarios humanos; determinación mediante C.G.

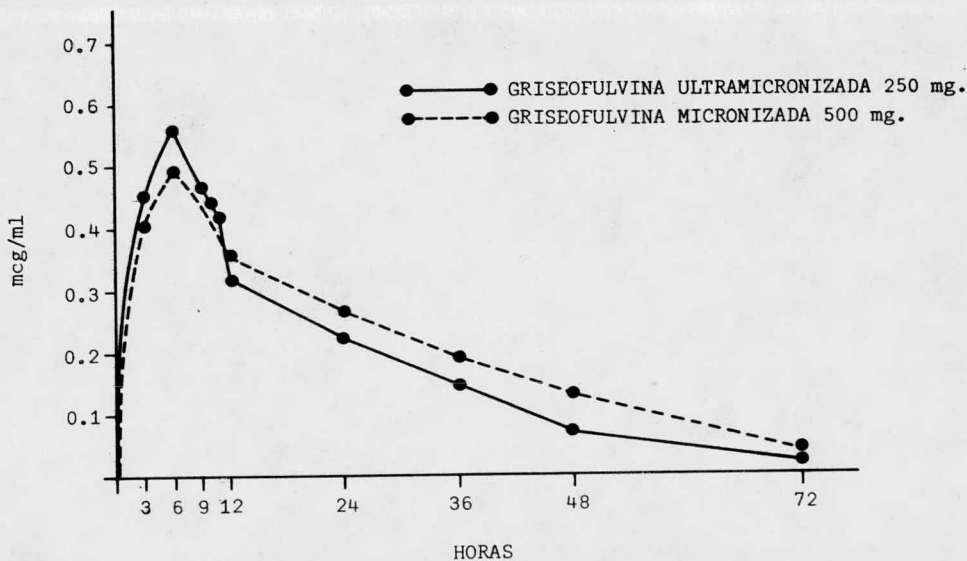


Fig. 17 Concentración en plasma de griseofulvina ( mcg/ml ) después de la - administración oral de una dosis simple a voluntarios humanos; determinación por C.G.

y comprimidos de griseofulvina micronizada. El estudio se efectuó en 18 sujetos sanos del sexo masculino, con dosificación múltiple y un diseño cruzado doble ciego. Se administraron 250 mg de griseofulvina-PEG y 500 mg de griseofulvina micronizada durante 13 días, se dió un período de 12 días de descanso y los grupos se intercambiaron. Se determinaron los niveles en plasma a los tiempos 0, 2, 4, 6, 9 y 12 horas, después de la administración de la dosis correspondiente a los días 9, 11 y 13 de la fase I y los días 34, 36 y 38 de la fase II. De los datos mostrados en las figs. 18 y 19 se concluyó que la biodisponibilidad de los comprimidos de 250 mg de griseofulvina-PEG 6000 fue equivalente a la biodisponibilidad de los comprimidos de 500 mg de griseofulvina micronizada. Las ABC determinadas a los 9 días no difieren de los valores encontrados para los días 11 y 13. Las pequeñas diferencias encontradas no fueron significativas.

Bates y Sequeira (118) determinaron y compararon las biodisponibilidades de varias formas farmacéuticas de griseofulvina micronizada: emulsión aceite en agua, suspensión acuosa y 2 diferentes comprimidos comerciales. El ASE de la griseofulvina contenida en las 4 formas farmacéuticas fue de 1.32. El estudio se efectuó en 5 individuos sanos, no obesos, del sexo masculino y de 23-29 años de edad. Fueron instruidos para no consumir bebidas alcohólicas. Se administró una dosis oral de griseofulvina micronizada en forma de emulsión aceite en agua (30 g), suspensión acuosa (30 g) y comprimidos comerciales A y B, en un diseño cruzado, a cada uno de los individuos. Se dió una semana de reposo entre cada administración. La absorción se determinó a partir de datos de excreción urinaria de la 6-desmetilgriseofulvina. La velocidad de excreción urinaria es proporcional a la concentración plasmática, también existe una proporcionalidad entre la cantidad de 6-desmetilgriseofulvina excretada y la dosis oral de griseofulvina; sin embargo, su eliminación pue-

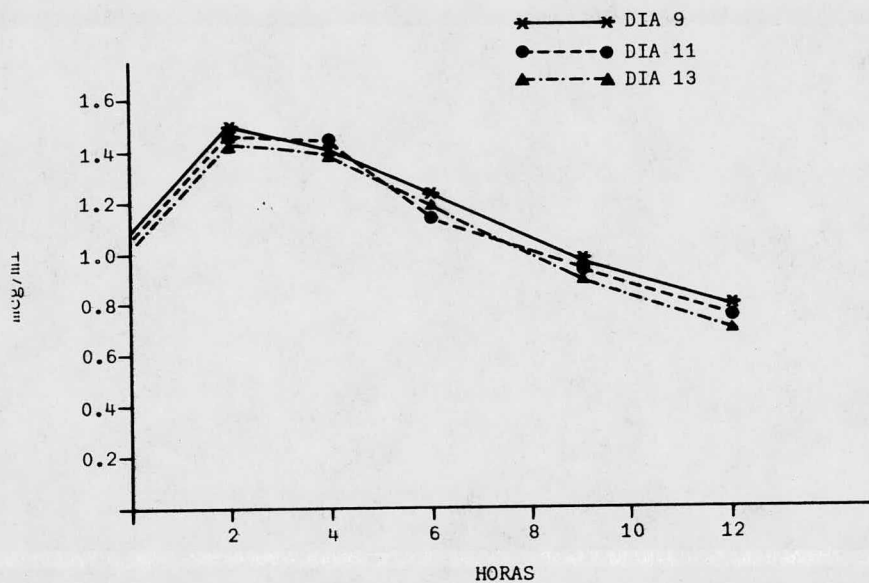


Fig. 18 Concentraciones promedio de griseofulvina en plasma ( mcg/ml ) después de la administración oral de comprimidos de griseofulvina micronizada -- ( 500 mg. ) a voluntarios humanos en un estudio de dosificación múltiple. Estudio efectuado en los días 9, 11 y 13.

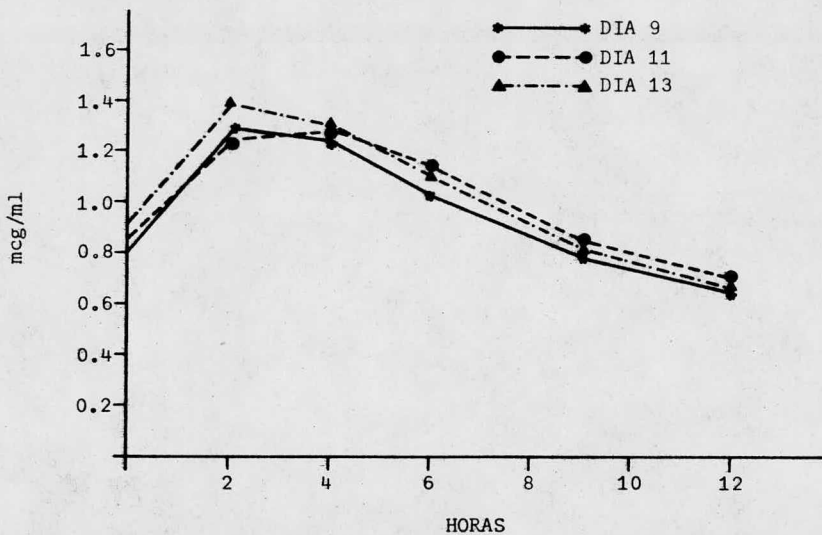


Fig. 19 Concentraciones promedio de griseofulvina en plasma ( mcg/ml ) des--  
 pués de la administración oral de comprimidos de griseofulvina dispersa en --  
 PEG 6000 ( 250 mg. ), a voluntarios humanos en un estudio de dosificación múl  
 tiple. Estudio efectuado en los días 9, 11 y 13.

de ser afectada por cambios en el pH y en el flujo urinario. Durante el estudio se controlaron el pH y el flujo urinario. Los datos obtenidos se representan en las figs. 20 y 21. La griseofulvina micronizada fue absorbida a una velocidad mayor a partir de la emulsión aceite en agua, que a partir de la suspensión acuosa o de los comprimidos A y B. Las cantidades de 6-desmetilgriseofulvina excretada demuestran que la biodisponibilidad de la emulsión es significativamente mayor en un 134, 100 y 70%, comparada con la suspensión acuosa, - comprimidos A y B. No hubo diferencias significativas entre la suspensión acuosa y los comprimidos (118).

Basados en los datos reportados por Chiou y col. - (117), de que el 65.3% de una dosis intravenosa es excretada como 6-desmetilgriseofulvina, y los datos de Lin y col. - (16), de que el 84% de la radioactividad total excretada en la orina correspondía al metabolito 6-desmetilgriseofulvina, - parece ser que la griseofulvina es completamente absorbida - después de su administración como emulsión.

Los estudios de bioequivalencia son importantes porque permiten la comparación entre diferentes formas farmacéuticas o entre diferentes formulaciones de una misma forma - farmacéutica. Esta comparación permitirá predecir si esa - nueva forma farmacéutica o formulación resultará terapéuticamente efectiva.



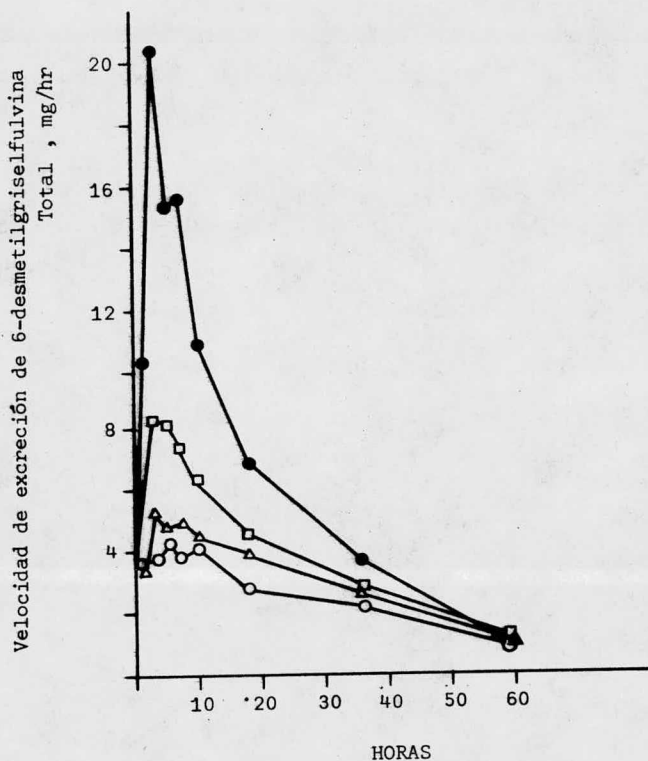


Fig. 20 Velocidad de excreción de 6-desmetilgriseofulvina total en función del tiempo, después de la administración oral de 500 mg. de griseofulvina micronizada como una suspensión acuosa ( O ), como comprimidos A ( Δ ), como comprimidos B ( □ ), y como una emulsión aceite en agua, 30 g. ( ● ). Cada punto representa la media para 5 sujetos.

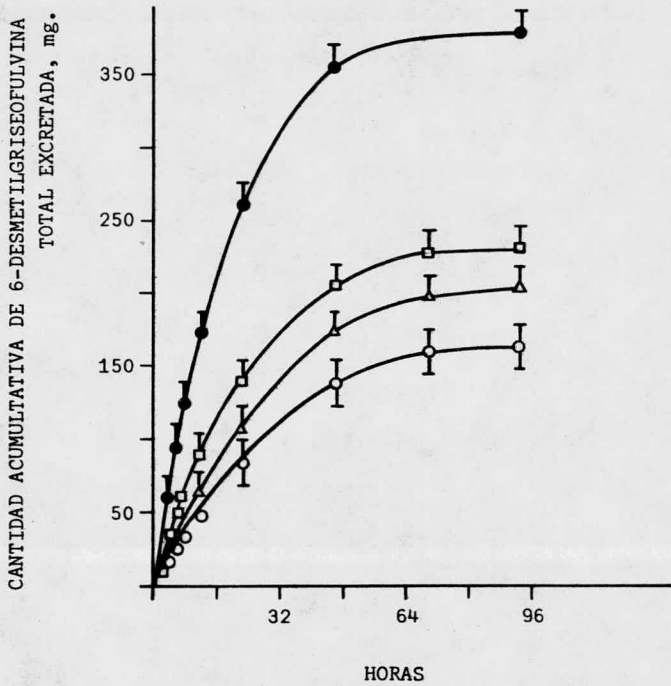


Fig. 21 Excreción acumulativa de 6-desmetilgriseofulvina total en función -- del tiempo, después de la administración oral de 500 mg. de griseofulvina como una suspensión acuosa ( ○ ), como comprimidos A ( △ ), como comprimidos B - ( □ ), y como una emulsión aceite en agua, 30 g. ( ● ). Cada punto representa el promedio de 5 sujetos. Las barras denotan el error estándar de la media.

## Capítulo VIII. ASPECTOS SOCIOECONOMICOS

### 8.1. Importación

La griseofulvina se importa a México de países como Alemania, Bélgica, China, Dinamarca, España, Estados Unidos de Norteamérica, Francia, Italia y Japón (149).

Los datos de importación de griseofulvina se dan en la Tabla IX. Se pone de manifiesto el incremento gradual - que tuvieron estas importaciones en el período mencionado.

### 8.2. Algunos datos sobre el consumo de griseofulvina en el - IMSS.

La griseofulvina forma parte del cuadro básico del - IMSS y se encuentra entre los fármacos de mayor consumo en - esa institución.

En 1974 se encontraba dentro de los medicamentos que representaban el 50% del consumo en el IMSS y en ese año la compra de griseofulvina en esta institución fue de aproximadamente 6 millones de pesos; también en el año de 1975 fue - de los medicamentos de mayor consumo. En la Tabla X se presentan algunos datos sobre el consumo en 1975 (150).

### 8.3. Productos comerciales

En la Tabla XI se presentan los productos existentes en el mercado que tienen como único principio activo a la - griseofulvina.

TABLA IX. IMPORTACION DE GRISEOFULVINA A MEXICO ( 149 )

<u>AÑO</u>	<u>CANTIDAD</u>	<u>VALOR ( MILLONES DE PESOS )</u>
1969	3561 Kg.	5.0
1970	3820	7.10
1971	4516	7.2
1972	5576	6.82
1973	6405	7.67
1974	6023	9.4
1975	48165	27.7
1976	5074	8.49

TABLA X. DATOS SOBRE EL CONSUMO DE GRISEOFULVINA EN 1975.  
 ( Enero-Agosto ) EN EL IMSS ( 150 )

PRESENTACION	NO.DE UNIDADES	CONSUMO ( KG )	P. IMSS*	P.P.*
Comprimidos				
125 mg en envase con 20	173,652	434.15	13.00	44.85
Comprimidos				
500 mg en envase con 24	105,709	1268.75	62.90	158.76

\* P. IMSS precio en el IMSS

\* P.P. precio al público



TABLA XI. PRODUCTOS FARMACEUTICOS QUE APARECEN EN EL DICCIONARIO DE ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS QUE CONTIENEN SOLO GRISEOFULVINA COMO PRINCIPIO ACTIVO.

NOMBRE DEL RPRODUCTO	FORMA FARMACEUTICA	CONTENIDO DE GRISEO FULVINA MICRONIZADA (mg)	LABORATORIO
Fulcin forte 125	Comprimidos	125	Ayerst ICI
Fulcin forte	Suspensión	125/5ml.	Ayerst ICI
Fulcin forte 2	Comprimidos	250	Ayerst ICI
Fulcin forte 500	Comprimidos	500	Ayerst ICI
Fulglisen	Comprimidos	125	EROMEX
Fulgrisi M.C.	Comprimidos	125	FARBAR
Fulvina U/F	Comprimidos	500	SCHERAMEX
Fulvina Infantil	Comprimidos	125	SCHERAMEX
Fulvina	Comprimidos	250	SCHERAMEX
Fulvison	Comprimidos	125	Anderson de México
	*Suspensión	125/5ml	Anderson de México
Grisedil	Comprimidos	250	Farmacéuticos Lursa
Griseofulvina M.C.	Comprimidos	125 y 500	Best
*Grisovin	Comprimidos	125, 250 Y 500	Glaxo de México
Hud	Suspensión	125/5ml.	PRECI-MEX
Micolvin	Comprimidos	125, 500	WELFER
Micovina	Comprimidos	125 y 250	Establecimientos - Jofrain.
Microvin	Comprimidos	250	Randall Pharmaceu- tical de México.
Solfuvin	Comprimidos	125 y 500	Bacter Medical
	Suspensión	250/5ml.	Research Laborato- ries de México.

\* Partfculas finas.

La griseofulvina es el único agente terapéutico eficaz por vía oral en el tratamiento de las dermatomicosis, se distribuye preferentemente en la piel que es su sitio de acción. Es un fármaco que presenta pocos efectos colaterales y a dosis terapéuticas no se presentan efectos tóxicos.

La griseofulvina puede determinarse en los fluidos biológicos mediante Cromatografía de gases, espectrofluorimetría y por el método de microcultivo. El método más sensible y específico es el método de microcultivo, pero no se encontró ningún estudio publicado que utilizara este método para sus determinaciones. En segundo lugar se encuentra el de Cromatografía de gases y por último el método espectrofluorométrico. A pesar de ser el menos sensible y específico, el método espectrofluorométrico es adecuado para seguir los niveles de griseofulvina en plasma.

El principal factor que afecta la biodisponibilidad de la griseofulvina es la absorción que se ve limitada por la escasa solubilidad de este antibiótico en agua (15 mcg/ - ml).

Los problemas de biodisponibilidad en el caso de la griseofulvina son frecuentes y son causa de las fallas terapéuticas, ya que no permiten que se alcancen los niveles sanguíneos efectivos. De lo anterior se deduce la importancia que tendrán los estudios de bioequivalencia para determinar la efectividad de las diferentes formas farmacéuticas y sus formulaciones.

Entre los principales factores que afectan la biodisponibilidad de la griseofulvina están; consumo de grasas, tamaño de partícula, agentes tensoactivos, formación de solva-

tos, dispersiones de griseofulvina en PEG.

De los estudios de bioequivalencia de varios investigadores se determinó que las formas farmacéuticas que presentan una más alta biodisponibilidad son los comprimidos de dispersiones de griseofulvina en PEG y las emulsiones aceite en agua de griseofulvina micronizada.

La alta biodisponibilidad que presentan estas formas farmacéuticas permite una reducción en las dosis empleadas; lo que trae como consecuencia una reducción en el costo del tratamiento de las dermatomicosis, que en ocasiones son muy largos. El aumento de la biodisponibilidad en el caso de la griseofulvina no conduce a problemas de toxicidad, ya que se trata de un antibiótico de baja toxicidad.

Al hacer comparaciones de los estudios in vitro (velocidad de disolución) con los estudios in vivo (biodisponibilidad), se encontró una buena correlación. Las preparaciones de griseofulvina no pudieron ser caracterizadas por una constante de velocidad de disolución, sino que se tuvo que tomar como parámetro de disolución la cantidad disuelta a un tiempo arbitrario.

Los estudios de bioequivalencia en México resultarían muy importantes, ya que permitirían conocer la efectividad terapéutica de las diversas preparaciones que existen en el mercado y que son más de veinte.



1. Index Merck. Ninth Edition. Merck and Co., INC. Rahway,- N. J., U.S.A., 1976.
2. A. E. Oxford, H. Raistrick y P. Simonart: Studies of biochemistry of microorganisms. LX. Griseofulvin, metabolic product of *Penicillium griseofulvum*. *Biochem. J.* 33, 240 (1939).
3. J. F. Grove, P. Ismay, J. MacMillan, T. P. C. Mulholland y M.A.T. Rogers: The structure of griseofulvin. *Chem. - Ind.* 11, 219 (1951).
4. A. Brossi, M. Baumann, M. Gereche y E. Kyburz: Synthesis experiments in the griseofulvin series. Total synthesis of griseofulvin. *Helv. Chem. Acta* 43, 1444 (1960)
5. A.C. Day, J. Nabney y A. I. Scott: The total synthesis - of griseofulvin. *Proc. Chem Soc.* 284 (1960).
6. C.H. Kuo, R.D. Hoffsommer, H. L. Slates, D. Taub y N. L. Wandler. *Chem and Ind.* 1627 (1961).
7. G. Stork y M. Tomasz: A new synthesis of ciclohexenonas. Applications to the total synthesis of dl-griseofulvin. - *J. Am. Chem. Soc.* 86, 471 (1964).
8. J. MacMillan. *J. Chem. Soc.* 1823 (1959).
9. W. A. C. Brown y G.A. Sim: Stereochemistry of griseofulvin X- ray analysis of 5- bromogriseofulvin. *J. Chem. Soc.* 1050 (1963).

- 10.- S. G. Levine y R. E. Hicks: The conformation of griseofulvin. Tetrahedron Letters 311 (1971).
- 11.- United States Pharmacopeia XIX (1975)
- 12.- European Pharmacopoeia (1969)
- 13.- P. H. Elworthy, F. J. Lipscomb: A note on the solubility of griseofulvin. J. Pharm. Pharmacol. 20, 790 (1968)
- 14.- W. L. Chiou y S. Riegelman: Preparation and dissolution-characteristics of several fast-release solid dispersions of Griseofulvin. J. Pharm. Sci. 58, 1505 (1969).
- 15.- B. A. Mathews y C. T. Rhodes: Particle size of commercial griseofulvin with reference to official standard.- J. Pharm. Sci. 56, 838 (1967)
- 16.- Lin, J. Magat, R. Chang, McGlotten y S. Symchowicz: Absorption, metabolism and excretion of 14 C- griseofulvin in man. J. Pharmacol. and Exp. Ther. 187, 415 - (1973).
- 17.- C. Bedford, K.J. Child y E.G. Tomich: Spectrofluorometric assay of griseofulvina. Nature 195, 364 (1959)
- 18.- M. Kraml. J. Dubuc, y D. Dvornik: Modification of the spectrofluorometric determination of griseofulvin. J. - Pharm. Sci. 54, 655 (1965)
- 19.- M. Rowland, S. Riegelman y L. Epstein: Absorption Kinetics of griseofulvin in man. J. Pharm Sci. 54, 984 - (1968).
- 20.- V.P. Shah, S. Riegelman y W.L. Epstein: Determination of griseofulvin in skin, plasma and sweat. J. Pharm. - Sci. 61, 634 (1972).

- 21.- M. Rowland y S. Riegelman: Determination of 6-demethyl-griseofulvin in urine. J. Pharm. Sci. 62, 2030 (1973).
- 22.- H. J. Schwarz, B.A. Waldman y V. Madrid: GLC determination of griseofulvin in human plasma. J. Pharm. Sci. - 65, 370 (1976)
- 23.- S. Iguchi, M. Yamamoto y T. Goromaru: Quantitative determination of griseofulvin by gas-liquid chromatography. J. Chromatog. 24, 182 (1966).
- 24.- M. Margosis: Analysis of antibiotics by gas chromatography III Griseofulvin. J. Chromatogr. 70, 73 (1972).
- 25.- M. Margosis: GLC Analysis of griseofulvina: A collaborative study. J. Pharm Sci. 64, 1020 (1975).
- 26.- E.W. Knoll, F.W. Bowman y A. Kirshbaum: Plate assays - for griseofulvin in pharmaceutical preparations and body fluids. J. Pharm. Sci. 52, 586 (1963).
- 27.- M. Mrtk, L.J. Lebeau y R. G. Mrtk: Microculture assay - for the rapid determination of antifungal activity. J.- Pharm. Sci. 58, 1362 (1969).
- 28.- M.A. El-Nakeeb, W. L. McLellan y J.O. Lampen: Antibiotic action of griseofulvin on dermatophytes. J. Bacteriol. 89, 557 (1965).
- 29.- M.A. El-Nakkeb: Antibiotic action and cellular binding-of griseofulvin. Ph D. Thesis, Rutgers, The State University, New Brunswick, N.J. (1963).
- 30.- J.C. Gentles: Experimental ringworm in guinea pigs. - Oral treatment with griseofulvin. Nature 182, 476 - (1958).

- 31.- H. Blank, D. Taplin y F. J. Roth: Electron microscopic-observation in the effects of griseofulvin on dermato--phytes. Arch. Derm. 81, 667 (1960).
- 32.- P.W. Brian, P. J. Curtis y H. J. Hemming: Biological - assay, production and isolation of "curling factor". - Trans. Brit. Mycol. Soc. 29, 173 (1946).
- 33.- T.R. Thyagarajan, Srivastava, V.V. Vora: Some citologi--cal observations on the effect of griseofulvin on der--matophytes. Naturwissenschaften 50, 524 (1963).
- 34.- Hind: Effects of some antibiotics on the mycelial grow--th and on the production of amylase by some keratinophi--lic fungi. Antibiotic Bull 16, 206 (1974).
- 35.- W. Knoth: Enzime histochemical investigation on human - pathogenic fungi after exposure to especific antimyco--tic. Mykosen 10, 1 (1967).
- 36.- M. F. Huber y D. Gottlieb: The mechanism of action of - griseofulvin. Canad. J. Microbiol. 14, 111 (1968).
- 37.- F. Latapi: Griseofulvin in the treatment of some deep - mycosis. Arch. Dermatol. 81, 841 (1960).
- 38.- P. Lavalley: Management of mycetomas. Laval. Med. 34, - 783 (1963).
- 39.- J. Bevrety: Griseofulvin as a Fungistatic and antiinfla--tory Agent. Ann. Med. nancy 2, 478-93 (1963).
- 40.- P.W. Brian: Studies of the biological activity of gri--seofulvin. Ann. Bot. 13, 59 (1949).

- 41.- M. A. El-Nakeeb y J. O. Lampen: Uptake of griseofulvin by the sensitive Dermathophyte, Microsporium gypseum. J. Bacteriol. 89, 564 (1965).
- 42.- G. H. Banbury: Physiological studies in the mucorales.- II Some observations on growth regulations sporangiophore of Phycomyces. J. Exp. Bot. 3, 86 (1952).
- 43.- R. S. Aytoun: The effects of griseofulvin on certain - phytopatogenic fungi. Ann. Bot. 20, 297 (1956).
- 44.- M.H. Freedman, R.M. Baxter y G.C. Walker: In vitro sorption of griseofulvin by keratin substrates. J. Invest.- Dermatol. 38, 199 (1962).
- 45.- J.C. Wirth, T. Beesley y W. Miller: The isolation of a unique sterol from the mycelium of a strain of Trichophyton rubrum. J. Invest. Dermatol. 37, 153 (1961).
- 46.- M. A. El-Nakeeb y J. O. Lampen: Distribution of griseofulvin taken up by Microsporium gypseum: Complexes of the antibiotic with cell constituents. J. Bacteriol. - 89, 1075 (1965).
- 47.- K. Gull y A.P. J. Trinci: Griseofulvin inhibits fungal mitosis. Nature 244, 292 (1973).
- 48.- L. M. Grisham y L. Wilson: Antimicotic action of griseofulvin not involve disruption of microtubules. Nature- 244, 294 (1973).
- 49.- H. Blank, J. G. Smith, F.J. Roth y N. Zaias: Griseofulvin for the systemic treatment of dermatomycoses. J. - Amer. Med. Assoc. 171, 2168 (1959).

- 50.- T. H. Sternberg, V. A. Newcomer y R. M. Reisner: Current status of griseofulvin and Amphotericin B. *Med. clin. N. Amer.* 45, 781 (1961).
- 51.- L. Ziprowski, A. Krakowski y Schewach-Millet: Dermatitis medicamentosa due to griseofulvin. *Bull. Hyg.* 36, - 547 (1961).
- 52.- T.W. Chang: Cold urticaria and photosensitivity due to griseofulvin. *J. Amer. Med. Ass.* 193, 848 (1965).
- 53.- S. Goldblatt: Severe reaction to griseofulvin. Sensitivity investigation. *Arch. Derm.* 83, 936 (1961).
- 54.- J. Alban: Griseofulvin therapy in tinea capitis. *J. Pediat.* 58, 367 (1961).
- 55.- O'Driscoll  
*Brit. Med. J.* 503 (1963).
- 56.- C. Rimington, P. N. Morgan, K. Nicholls, J. D. Everall y R.R. Davies: Griseofulvin administration and the porphyrin metabolism. *Lancet* 2, 318 (1963).
- 57.- C.J. Watson, F. Linch, I. Bossenmaier y R. Cardinal: Griseofulvin and porphyrin metabolism. *Arch. Derm.* 98, - 451 (1968).
- 58.- J. MacLeod y W.O. Nelson: Griseofulvin and human spermatogenesis. *Arch. Derm.* 81, 758 (1960).
- 59.- A.G. Redeker: Effect of griseofulvin in acute intermittent porphyria. *J. Amer. Med. Ass.* 188, 466 (1964).
- 60.- L. Bessane: Mamary and genital troubles in children given a griseofulvin treatment. *Aggiorn. Pediat.* 15, 181- (1964).

- 61.- F. DeMatteis, A.J. Donnelly y W. J. Runge: The effect - of prolonged administration of griseofulvin in mice - with reference to sex differences. *Cancer Research* 26, - 724 (1966).
- 62.- L. L. Barich, J. Schwarz y D. Barich: Oral griseoful- - vin A cocarcinogenic agent to methylcholantrene-induced tumors. *Cancer Researc* 22, 53 (1962).
- 63.- M. F. Klein y J. R. Beall: A teratogenic study. *Science* 175, 1483 (1972).
- 64.- N.N. Slonitskaia: Teratogenic effect of griseofulvin on rat fetus. *Antibiotiki* 14, 44 (1969).
- 65.- J. Schawrx y J. K. Loutzenhiser: Laboratory experiences with griseofulvin. *Arch. Derm.* 81, 694 (1960).
- 66.- G. E. Paget y A.L. Walpole: Some cytological effects of griseofulvin. *Nature* 182, 1320 (1958).
- 67.- P.C. Koller: The cytological effects of griseofulvin. - *Trans. of St. Johns Hosp. Derm. Soc.* 45, 38 (1960).
- 68.- Ch. W. Emmons, H. Binford y J. P. Utz. *Medical Micology* 2a. Edition. Philadelphia. Lea and Febiger.
- 69.- Moss y McQuown. *Atlas of Medical Micology*. 3 th Edition Ed. The Williams and Wilkins Co. Baltimore. 1969
- 70.- E. Jawetz, J.L. Melnick y E. A. Adelberg. *Manual de Microbiología Médica*. Sexta Edición. Ed. El Manual Moderno. 1975.
- 71.- S. L. Whitby y E. Howard. *Medical Bacteriology*. 7a. Ed. by Martin Hynes y A. Churchill. London. 1961

- 72.- J.A. Drill. Farmacología Médica. Prensa Médica Mexicana. 1969.
- 73.- D.W. Anderson: Griseofulvin: Biology and clinical usefulness. *Annals of Allergy* 23, 103 (1965).
- 74.- R.H. Meara: Tinea capitis treated with griseofulvin. - *Trans. of St. Johns Hosp. Derm. Soc.* 45, 59 (1960).
- 75.- H.M. Robinson, R. C.U. Robinson, E. S. Bereston, L. L.-Manchey y F. K. Bell: Griseofulvin, clinical and experimental studies. *Arch. Derm.* 81, 66 (1960).
- 76.- R.H. Meara: Tinea capitis treated with griseofulvin. - *Brit. J. Derm.* 72, 169 (1960).
- 77.- H. Blank y F. J. Roth: The treatment of dermatomycoses with orally administered griseofulvin. *Arch. Derm.* 79, -259 (1960).
- 78.- J. Kirk y L. Ajello: Use of griseofulvin in therapy of tinea capitis in children. *Arch. Derm.* 80, 49 (1959).
- 79.- W.E. McDaniel: Kerion in tinea capitis due To Microsporum audouini treated by griseofulvin. *Arch. Derm.* 82, -423 (1960).
- 80.- J. L. Tuura, D. R. Anderson y F. W. Lynch: Griseofulvin in treatment of dermatomycoses. *Minnesota Med.* 44, 423 (1961).
- 81.- S. L. Sanders, A. Trinchau-Plou y C. T. Nelson: Griseofulvin in the treatment of dermatomycoses. *N. Y. State J. Med.* 61, 3624 (1961).



- 82.- J. M. Beare: The place of griseofulvin in the management of tinea capitis. Trans. of St. Johns Hosp. Derm. Soc. 45, 61 (1960).
- 83.- H. M. Robinson y W. R. Dunseata: Micronized griseofulvin. J. Invest. Derm. 39, 65 (1962).
- 84.- R. Degas: Griseofulvin treatment at St. Louis Hospital, Paris Arch. Derm. 81, 806 (1960).
- 85.- H. B. Levin, H. S. Alden y L. Ajello: Use of griseofulvin in office practice Arch. Derm. 81, 827 (1960).
- 86.- J. T. Crisse y C.B. Olmstead: Griseofulvin in the treatment of tinea capitis. N. Y. State J. Med. 61, 3629 (1961).
- 87.- F. Reiss, L. Kornblee y C. Solowey: Survey of long term Therapeutic results with griseofulvin for superficial-fungus infections in ill patients. N. Y. State J. Med. 61, 3631 (1961).
- 88.- J.M. Pipkin: The treatment of endothrix infection with griseofulvin. Arch. Derm. 81, 813 (1960).
- 89.- D.W.R. MacKenzie, D. Burrow y A.L. Walby: Trichophyton-sulphureum in a residential school. Brit. Med. J. 2, 1055 (1960).
- 90.- J. Esteves y H. Neves: Griseofulvin in tinea capitis. - Trans. of St. Johns Hosp. Derm. Soc. 45, 82 (1960).
- 91.- E.I. Grin: Epidemiology and control of tinea capitis in Yugoslavia. Trans. of St. Johns Hosp. Derm. Soc. 47, 109 (1961).

- 92.- O. Noe, M. Jacobs y H. H. Berman: Griseofulvin in the treatment of violaceum ringworm of scalp. Arch. Derm.-  
84, 645 (1961).
- 93.- E. I/ Grin: A controlled field trial in Yugoslavia. Trans. of St. Johns Hosp. Derm. Soc. 45, 77 (1960).
- 94.- F. G. Bacobo, L. J. Miedler y G. A. Eadie: A family out break of tinea capitis due to Trichophyton violaceum in Michigan. Its control with griseofulvin. Mycopathologica 16, 271 (1962).
- 95.- J.H. S. Pettit: The effects of griseofulvin in favus. Trans. of St. Johns Hosp. Derm. Soc. 45, 77 (1960).
- 96.- H. Kopp, S. A. Kvorning y P.V. Marcusen: Treatment of favus with griseofulvin. Brit. J. Derm 72, 173 (1960)
- 97.- J.H.S. Pettit: Griseofulvin and favus. Brit. J. Derm. -  
72, 179 (1960).
- 98.- T. Cochran y A. Tullet: Griseofulvin treatment of acute cattle ringworm infections in man. Brit. Med. J. 2, -  
286 (1959).
- 99.- M. Beare y D. MacKensie: Griseofulvin in treatment of infections of scalp due to Microsporum canis. Brit. Med. J. 2, 1137 (1959).
- 100.- H. Blank y J. C. Smith: Widespread Trichophyton rubrum granulomas treated with griseofulvin. Arch. Derm. 81, -  
779 (1960).
- 101.- G.C. Andrew, A.N. Domonkos y A. Solva: Griseofulvina in dermatomycoses. J. Am. Med. Ass. 173, 1542 (1960).

- 102.- R. Maclellan: A trial of griseofulvin in tinea imbricata. Trans. of St. Johns Hosp. Derm. Soc. 45, 99 (1960)
- 103.- T.S. Chermisrivia y P. Buonsri: A case of tinea imbricata treated with fulcin. Aust. J. Derm. 6, 63 (1961).
- 104.- C.K. Dreseer: Fine particles griseofulvin in in tinea-imbricata. Dermatologica 127, 267 (1964).
- 105.- M. C. Fernández y R. L. Jao: Tinea imbricata successfully treated with griseofulvin. Arch. Derm. 86, 65 - (1962).
- 106.- C.H. Whittle, R. H. Champion y J. L. Moffat: Treatment of zoophilic ringworm in man. Trans. of St. Johns Hosp. Derm. Soc. 45, 94 (1960).
- 107.- B.K. Fisher, J.G. Smith, R.G. Crounse, F.J. Roth y H.-Blank. Verrucous epidermophytoses. Arch. Derm. 84, - 375 (1961).
- 108.- D. I. Williams: Griseofulvin and trichophyton rubrum - infections. Arch. Derm. 81, 769 (1960).
- 109.- D. I. Williams: The clinical value of griseofulvin. - Trans of St. Johns Hosp. Derm. Soc. 45, 43 (1960).
- 110.- B. Rassel, W. Frain-Bell, C.J. Stevenson, R. W. Riddel, N. Djavahiszwili y S. L. Morrison: Chronic ringworm in infections of the skin and nails treated with griseofulvin. Lancet 1, 373 (1961).
- 111.- C.J. Stevenson y N. Djavahiszwili: Chronic ringworm of the nails. Lancet 1, 373 (1961).

- 112.- W. Frain Bell y C.J. Stevenson: Report of a clinical trial with griseofulvin. Trans of St. Johns Hosp. - Derm. Soc. 45, 47 (1960).
- 113.- C. Bedford, D. Busfield, K. J. Child, I. MacGregor, P. Sutherland y E. G. Tomich: Studies on the biological--disposition of griseofulvin, Archives of dermatology - 81, 735 (1960).
- 114.- B. Davis, K. J. Child y E. G. Tomich: Absorption and elimination of griseofulvin from the alimentary tract of the rat. J. Pharm. Pharmacol. 13, 169 (1961).
- 115.- P. Kabasakalian, M. Katz, B. Rosenkratz y E. Townley:- Parametres affecting absorption of griseofulvin in human subjects. J. Pharm. Sci. 59, 595 (1970).
- 116.- S. Riegelman, M. Rowland y W. L. Epstein  
J. Amer. Med. Ass. 213, 426 (1970).
- 117.- W.L. Chiou, S. Riegelman: Absorption characteristics of solid dispersed and micronized griseofulvin in man. J. Pharm. Sci. 60, 1376 (1971).
- 118.- T. R. Bates y J. A. Sequeira: Bioavailability of micronized griseofulvin from corn-oil-water emulsion, aqueous suspension and commercial tablet dosage form. J. - Pharm. Sci. 64, 793 (1975).
- 119.- R. G. Crounce: Human Pharmacology of griseofulvin: The effect of fat intake on gastrointestinal absorption. J. Invest. Dermatol. 37, 529 (1961).
- 120.- E.J. Roth y H. Blank: The bioassay of griseofulvin in human stratum corneo. Arch. Derm. 81, 662 (1960).

- 121.- Epstein, V.P. Shah y S. Riegelman: Griseofulvin levels in stratum corneo: Study after oral administration in man Arch. Derm. 106, 344 (1972).
- 122.- V.P. Shah, W.L. Epstein y S. Riegelman: Role of Sweat - in acumulation of orally administered griseofulvin in skin J. Clin. Invest. 53, 1673 (1974).
- 123.- Rubin y D. Dvornick: Placental transference of griseofulvin. Am. J. Obstet. Gynecol. 92, 882 (1965).
- 124.- M. J. Barnes y B. Bothroyd: The metabolism of griseofulvin in mammals. Biochem. J. 78, 41 (1961).
- 125.- J. Loe y S. Riegelman: New method for calculating the intrinsic absorption rate of drugs. J. Pharm. Sci. 57, 918 (1968).
- 126.- T.R. Bates, M. Gibaldi y J. L. Kanig: Solubilization - properties of bile salt solutions. I Effect of temperature an bile sal concentration on solubilization of - griseofulvin. J. Pharm. Sci. 55, 191 (1966).
- 127.- S. A. Kaplan, S. Riegelman y K.H. Lee: Effects of potential inhibitors on metabolism of griseofulvin in vitro J. Pharm. Sci. 55, 14 (1966).
- 128.- D. Busfield: Effect of barbitone on the metabolism of griseofulvin in rats. Brit. J. Pharmacol. 22, 137 - (1964).
- 129.- M. Kraml, J. Dubuc y R. Gaudry: Gastrointestinal absorption of griseofulvin: II Influence of particle size in Man. Antibiotics and Chemotherpapy 12, 239 - (1962).

- 130.- J.R. Marvel, D.A. Schlichting, C. Denton, E. J. Levy - M.M. Cahn: The effect of surfactant and of particle size on griseofulvin plasma levels. *J. Invest. Dermatol.* 39, 197 (1963).
- 131.- R.M. Atkinson, C. Bedford, K. J. Child y E. G. Tomich: The effect of griseofulvin particle size on blood levels in man. *Antibiotics and Chemoterapy* 12, 232 - (1962).
- 132.- M. Kraml, J. Dubuc y D. Dvornick: Gastrointestinal absorption of griseofulvin. *Arch. Derm.* 87, 179 (1963).
- 133.- W.A. Duncan, G. MacDonald y M. J. Thornton: Some factors influencing the absorption of griseofulvin from the gastrointestinal tract. *J. Pharm. Pharmacol.* 14, - 217 (1962).
- 134.- R. G. Crouse: Effective use of griseofulvin. *Arch. - Derm.* 87, 176 (1963).
- 135.- E. Shefter y T. Higuchi: Disolution behavior of crystalline solvated and nonsolvated forms of some pharmaceuticals *J. Pharm. Sci.* 52, 781 (1963).
- 136.- T.R. Bates, Ho-Leung Fung, H. Lee y A.V. Tembo: Comparative bioavailability of anhydrous griseofulvin and its chloroform solvate in man. *Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol.* 11, 233 (1975).
- 137.- K. Sekiguchi y N. Obi. *Chem. Pharm. Bull.* 9, 866 (1961).
- 138.- A.H. Goldberg, M. Gibaldi y J. L. Kanig: Increasing dissolution rates and gastrointestinal absorption of drugs via solid solutions and eutectic mixtures. *J. Pharm. Sci.* 54, 1145 (1965).

- 139.- R.M. Atkinson, C. Bedford, K.J. Child y E. G. Tomich:- Human blood griseofulvin levels from diferent dosage - forms Antibiotics and Chemotherapy 12, 255 (1962).
- 140.- L.J. Fischer y S. Riegelman: Absorption and activity - of some derivatives of griseofulvin. J. Pharm. Sci. - 56, 479 (1967).
- 141.- B. Katchen y S. Symchowicz: Correlation of dissolution-rates and griseofulvina absorption in Man. J. Pharm. Sci. 56, 1108 (1967).
- 142.- S. Symchowicz y B. Katchen: Griseofulvin absorption in Man after single and repeated treatment and its correlation with dissolution rates. J. Pharm. Sci. 57, - 1383 (1968).
- 143.- T.R. Bates, J. A. L. Sequeira: use of 24 Hr urinary - excretion data to asses bioavailability of griseoful-- vin in humans. J. Pharm. Sci. 64, 709 (1975).
- 144.- P.H. Hinderling: Biased Bioavailability estimates. J. - Pharm. Sci. 65, 1099 (1976).
- 145.- W. E. Barret y J. R. Bianchine: The bioavailability of ultramicrosize griseofulvin (GRIS/PEG) tablets in man. Curr. Ther. Res. 18, 501 (1975).
- 146.- W. E. Barret y J.J. Hanigan: The bioavailability of gri seofulvin PEG ultramicrosize (GRIS-PEG ) Tablets in - man. Curr. Ther. Res. 18, 491 (1975).
- 147.- S. Symchowicz: A comparative study of 14 C-griseofulvi n metabolism in the rat and rabbit. Biochem. Pharma- col. 16, 2405 (1967).

- 148.- S. Granick: Induction of the synthesis of ALA Synthetase in liver parenchyma cells in culture by chemicals that induce acute porphyria. J. Biol. Chem. 238, 2247- (1963).
- 149.- Anuario Estadístico de la Secretaría de Comercio (1969-1975).
- 150.- Trabajo presentado en la Reunión Internacional de la - División para el Desarrollo Industrial de las Naciones Unidas. 1975. Q.F.B. Ma. Luisa Castillo Sánchez.
- 151.- Diccionario de Especialidades Farmacéuticas (PLM) 22a. Edición Mexicana. (1975).
- 152.- Extra Pharmacopoeia Martindale. 25 Edition the Pharmaceutical Press. 1967.





## Impresiones Lupita

MEDICINA No. 25

FRACC. COPILCO UNIVERSIDAD  
CIUDAD UNIVERSITARIA, D. F.  
TEL. 548-49-79