

Biodisponibilidad de una Microemulsión de Fenitoína en Voluntarios Sanos *

E.O. SAVIO¹, P. FAGIOLINO¹, S. PARRILLO¹, J.M. AIACHE²

¹ Cátedra de Farmacodinamia, Facultad de Química, C.C. 1157. 11800 Montevideo, Uruguay.

² Laboratoire de Biopharmacie, Faculté de Pharmacie, BP 38. 63001 Clermont-Ferrand, Francia.

RESUMEN. Se realiza un estudio de biodisponibilidad relativa de dos formas farmacéuticas de fenitoína, según un diseño aleatorio, cruzado y compensado, en 8 voluntarios sanos, tomando comprimidos comercializados en plaza como referencia contra una microemulsión desarrollada por los autores. Se trabaja con un protocolo estandarizado de toma de muestras plasmáticas entre 0 y 48 h y HPLC como técnica analítica para su procesamiento. Los valores de áreas bajo la curva de 0 a 48 h, c_{\max} y t_{\max} no indican diferencias significativas entre ambas formulaciones, teniendo en cuenta sujetos, tratamientos y períodos como fuentes de variación. Se concluye pues que la microemulsión constituye una forma líquida alternativa, en el mercado farmacéutico.

SUMMARY. "Bioavailability of a Phenytoin Microemulsion in Healthy Volunteers". A relative bioavailability study of two phenytoin pharmaceutical forms, of a randomized and two way cross-over design, in 8 healthy volunteers was carried out. Tablets were chosen as reference against a microemulsion formulation developed by the authors. Samples were collected according to a standard protocol and analyzed by HPLC. Area under curve (0 to 48 h), c_{\max} and t_{\max} show no significant differences between both pharmaceutical forms, taking into account subjects, treatments and periods as variation sources. So microemulsion could be considered an alternative liquid pharmaceutical form.

INTRODUCCION

Con el objetivo de mejorar las fluctuaciones en la absorción de la fenitoína, atribuida a su escasa solubilidad en el tracto gastrointestinal, hemos informado diferentes alternativas que se han estudiado¹⁻³. El presente trabajo evalúa el comportamiento de una forma farmacéutica líquida como las microemulsiones, dada que la única que existe en el mercado nacional (suspensión acuosa) presenta baja biodisponibilidad, según lo hemos evaluado¹.

Las microemulsiones son fluidos multicomponentes de baja viscosidad, de comportamiento newtoniano, isotrópicos y macroscópicamente monofásicos. Las principales ventajas que presentan son la baja energía requerida para su forma-

* Trabajo presentado en el Primer Congreso de la Federación Farmacéutica Sudamericana y II Congreso de Ciencias Farmacéuticas del Cono Sur, Montevideo, Uruguay, 4-7 de noviembre de 1993.

PALABRAS CLAVE: Fenitoína; Microemulsión; Biodisponibilidad.

KEY WORDS: Phenytoin; Microemulsion; Bioavailability

ción, su estabilidad termodinámica y el pequeño tamaño de partícula que puede ser obtenido ⁴⁻⁶.

El presente trabajo evalúa la biodisponibilidad en voluntarios sanos de una microemulsión constituida por Labrasol como tensoactivo, Plurol Oleique como cotensoactivo, Labrafac lipophilic en la fase oleosa y agua y Transcutol como fase acuosa.

MATERIALES

Labrasol (glicéridos C₈-C₁₈ poliglicosilados saturados)(Gateffosse), Plurol Oleique (oleato de poliglice-roles)(Gateffosse), Labrafac lipophile (glicéridos de cadena media de ácidos caprílico y cáprico)(Gateffosse), Transcutol (éter monoetílico del dietilenglicol)(Gateffosse), fenitoína (Sigma) y comprimidos de fenitoína de Laboratorio Galien de Uruguay.

METODOS

Protocolo

El estudio se llevó a cabo con 8 voluntarios sanos, según lo determinado por su historia y pruebas clínicas de laboratorio. Ninguno presentaba antecedentes de reacciones adversas a medicamentos. Se contó con el consentimiento firmado de los voluntarios antes de comenzar el estudio.

La tabla 1 presenta la siguiente información: edad, peso, altura y sexo de los voluntarios, así como orden de administración de las formas farmacéuticas.

Se administró 300 mg de fenitoína en cada forma farmacéutica (3 comprimidos o cantidad adecuada de microemulsión) con 100 ml de agua, en la mañana y con un ayuno previo de 8 horas.

Se recogieron muestras sanguíneas en tubos heparinizados a 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 11, 24 y 48 horas post-administración de la vena antecubital. Luego de centrifugación se separó el plasma y se conservó en freezer a -20 °C, hasta su análisis.

El almuerzo consistió en 4 trozos de pan con manteca, 6 rebanadas de jamón y 4 de queso, una manzana y 200 ml de agua. No se permitió la ingesta de bebidas conteniendo xantinas durante el estudio.

Se dejó transcurrir un período de depuración de una semana entre cada tratamiento.

Metodología analítica

La técnica analítica se llevó a cabo por HPLC, utilizando un cromatógrafo Varian Modelo Varian 5060, con sistema de válvula de inyección Rheodyne 7125 con loop de 20 µl, detector UV-50 de longitud de onda variable y registrador Varian 9176.

Dosificación de fenitoína

Se preparó una solución de carbamazepina como estándar interno de 50 mg/50 ml. Luego de efectuar una dilución 1/100 se obtiene una solución II. A 500 µl de plasma se agrega 50 µl de solución II de estándar interno. Dicha mezcla se extrae con 3 ml de acetato de etilo, agitando con un Vortex durante 1 minuto. Se

| Voluntarios | Forma Farmacéutica | | Edad (a) | Peso (kg) | Altura (m) | Sexo |
|-------------|--------------------|----------|----------|-----------|------------|------|
| | 1a. sem. | 2a. sem. | | | | |
| 1 | A | B | 34 | 52 | 1,60 | F |
| 2 | B | A | 31 | 69 | 1,70 | M |
| 3 | A | B | 31 | 59 | 1,60 | F |
| 4 | A | B | 26 | 62 | 1,75 | F |
| 5 | B | A | 24 | 90 | 1,92 | M |
| 6 | A | B | 21 | 54 | 1,58 | F |
| 7 | B | A | 25 | 53 | 1,65 | F |
| 8 | B | A | 26 | 49 | 1,62 | F |

Tabla 1. Características de los voluntarios y orden de administración. A) Comprimidos de 100 mg de fenitoína. B) Microemulsión al 5% en fenitoína.

| Sujeto | AUC _{0-48h} (µgh/ml) | | C _{máx exp} (µg/ml) | | t _{máx exp} (h) | |
|----------------|-------------------------------|-----|------------------------------|------|--------------------------|-------|
| | A | B | A | B | A | B |
| 1 | 170 | 90 | 3,42 | 2,45 | 7,00 | 2,00 |
| 2 | 56 | 44 | 1,25 | 1,37 | 3,00 | 7,00 |
| 3 | 94 | 84 | 1,58 | 2,07 | 10,80 | 5,00 |
| 4 | 78 | 120 | 2,69 | 2,50 | 3,00 | 4,00 |
| 5 | 16 | 71 | 1,02 | 2,37 | 7,00 | 7,00 |
| 6 | 79 | 54 | 2,50 | 3,05 | 9,00 | 4,00 |
| 7 | 52 | 55 | 2,07 | 2,26 | 3,00 | 5,00 |
| 8 | 105 | 97 | 2,72 | 2,46 | 4,03 | 10,75 |
| Media | 81 | 76 | 2,2 | 2,3 | 5,9 | 5,6 |
| Desv. estándar | 45 | 25 | 0,8 | 0,5 | 3,0 | 2,7 |

Tabla 2. Parámetros de biodisponibilidad. A) Comprimidos de 100 mg de fenitoína. B) Microemulsión al 5% en fenitoína

centrifuga, se separa el sobrenadante, el cual es evaporado a sequedad con corriente de aire a 50-60 °C. Se reconstituye el residuo con 100 µl de MeOH y se inyecta en HPLC. El método presentó una linealidad significativa en el rango de concentración de 0,5 a 500 µg/ml.

Condiciones cromatográficas

Fase estacionaria: octadecilsilano C₁₈ (5 µ de tamaño de partícula); columna de 10 cm x 4 mm de diámetro interno.

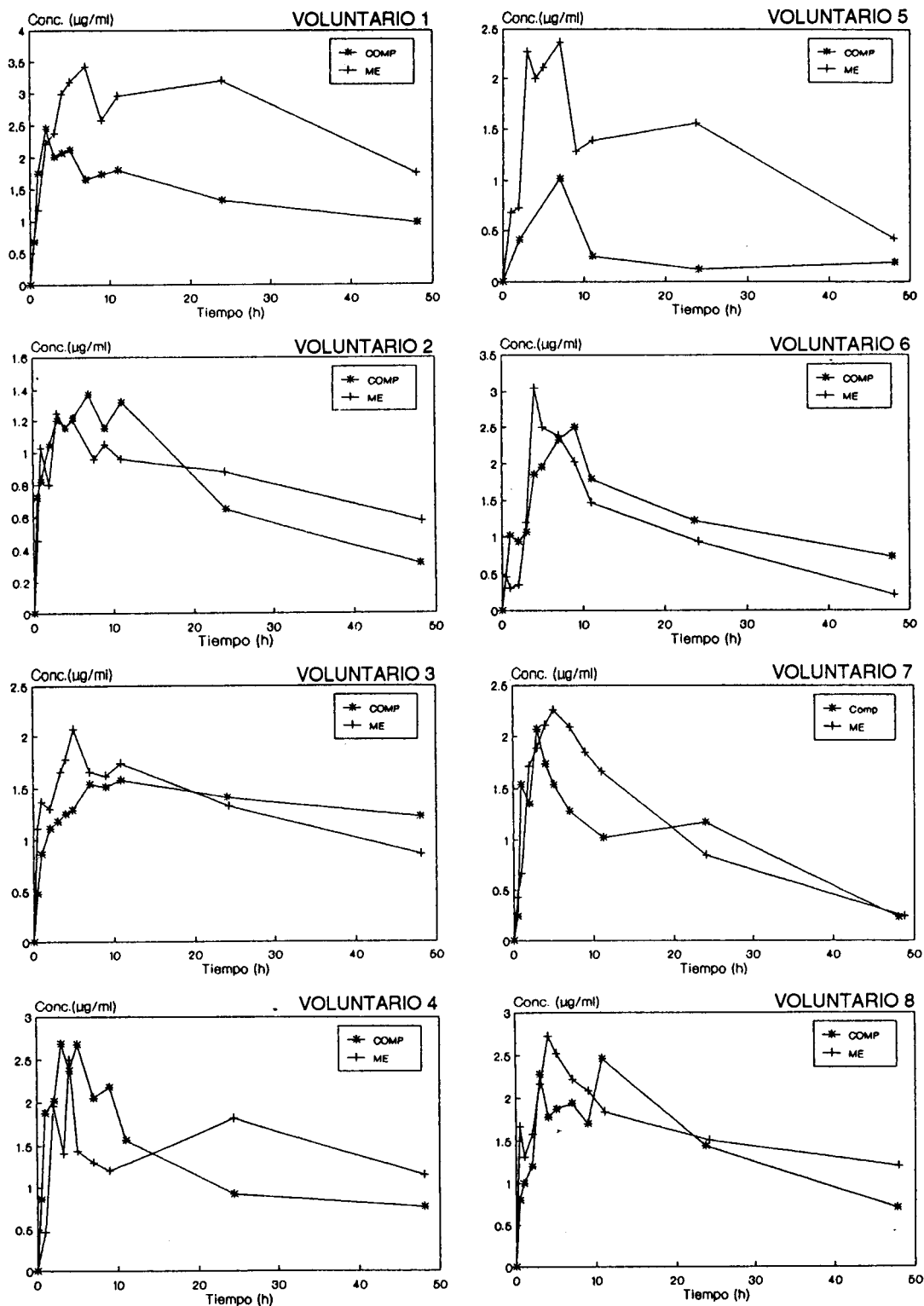


Figura 1. Se muestran los perfiles plasmáticos correspondientes a voluntarios, a quienes se les administró 300 mg de fenitoina (comprimidos o microemulsión).

Fase móvil: H₂O/MeOH/CH₃CN (50:45:5); velocidad del flujo: 1.0 ml/min; longitud de onda: 220 nm; sensibilidad 0.05-01 aufs; temperatura ambiente.

En estas condiciones los tiempos de elución fueron 3.3 y 4.5 min para fenitoína y carbamazepina, respectivamente.

RESULTADOS Y DISCUSION

La Figura 1 muestra los perfiles plasmáticos correspondientes a 8 voluntarios sanos, a quienes se les administró 300 mg de fenitoína (comprimidos o microemulsión).

En la Tabla 2 se indican los valores experimentales de $c_{m\acute{a}x}$, $t_{m\acute{a}x}$ y área bajo la curva hasta las 48 horas (AUC_{0-48h}), calculada por el método de los trapecios, para ambas formas farmacéuticas.

La comparación por análisis de varianza (ANOVA) entre las áreas bajo la curva hasta las 48 horas (AUC_{0-48h}) y $c_{m\acute{a}x}$ experimental no detecta diferencias significativas teniendo en cuenta sujetos, períodos y tratamientos como fuente de variación. Un test no paramétrico (T-Wilcoxon) se aplicó a los valores de $t_{m\acute{a}x}$, no indicando diferencias significativas.

Realizando un ajuste de los puntos experimentales mediante regresión lineal y no lineal, se observa en las curvas tras la administración de microemulsión una más rápida velocidad de eliminación, respecto a los comprimidos. Teniendo en cuenta los sujetos 1, 2, 3, 6, 7 y 8 la diferencia en este parámetro es significativa ($p = 0.01$) según un test t-Student para series apareadas. Los valores medios para la constante de velocidad de "eliminación" y su desviación estandar fueron $0.019 \pm 0.012 \cdot h^{-1}$ y $0.037 \pm 0.016 \cdot h^{-1}$, para comprimidos y microemulsión, respectivamente. El sujeto 4 mostró un comportamiento diferente y el sujeto 5 presentó niveles muy bajos tras la administración de comprimidos.

CONCLUSIONES

Del presente estudio puede concluirse que la formulación desarrollada constituye una forma líquida de alternativa en el mercado farmacéutico.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Savio, E., P. Fagiolino, G. Solana, E. Parente y A. León (1991) "Development of water/oil phenytoin emulsion. Bioavailability in rats." *S.T.P. Pharm. Sci.* **1**: 379-85
2. Savio, E., P. Fagiolino, M. Vazquez y A. León (1992) "Bioavailability of a phenytoin emulsion in humans (II)". *S.T.P. Pharm. Sci.* **2**: 415-9
3. Savio E., P. Fagiolino, M. Jelen y A. León. *Boll. Chim. Farm.* (en prensa)
4. Warnheim, T. y J. Sjoblom J. (1986) *Tenside Detergents* **23**: 273-5
5. Rosano, H.L., J.L. Cavallo, D.L. Chang y J.H. Whittam (1988) *J. Soc. Cosmet. Chem.* **39**: 201-9
6. Firberg, S.E. (1990) *J. Soc. Cosmet. Chem.* **41**: 155-71