

Biodisponibilidad Comparativa de Tres Preparados Orales de Piroxicam

María Nella GAI H. y Aquiles ARANCIBIA O.

*Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéuticas,
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile,
Casilla 233, Santiago 1, Chile*

RESUMEN. Se estudia la biodisponibilidad comparativa de tres preparados orales de piroxicam, dos de ellos formulados como comprimidos, uno de los cuales presenta recubrimiento entérico. El tercero se presenta como cápsula y corresponde al producto innovador. El estudio fue realizado en forma completamente cruzada en voluntarios sanos, los que recibieron una dosis única de 20 mg de piroxicam. Los productos estudiados no presentaron diferencias estadísticamente significativas en las áreas bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo, en los tiempos pico ni en los tiempos medios de residencia. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en la concentración máxima, en las vidas medias de eliminación y en las áreas bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo corregidas por la constante de velocidad de eliminación. El comprimido con recubrimiento entérico presenta además un retraso en la aparición del fármaco en plasma, lo que está de acuerdo con sus características galénicas.

SUMMARY. "Comparative Bioavailability of Three Oral Piroxicam Products". The comparative bioavailability of three oral piroxicam products was studied: two of them were tablets (one was enteric coated) and the third one was a capsule corresponding to the innovator. The study was performed in a cross over fashion in healthy volunteers, receiving a single dose of 20 mg of piroxicam. No statistically differences were observed in the areas under the plasma concentration versus time curves, the mean residence times and t peak. Differences ($p < 0.05$) were observed in C_{max} , the elimination half lives and in the areas under the plasma concentration versus time curves corrected by the elimination rate constant. The enteric coated tablet showed a delay in the detection of piroxicam in plasma, according to its technological characteristics.

INTRODUCCION

El piroxicam es un fármaco antiinflamatorio no esterooidal que ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la artritis reumatoidea, dada su capacidad de penetrar en el líquido sinovial, donde alcanza concentraciones de aproximadamente un 40% de las que se encuentran en el plasma ^{1,2}.

PALABRAS CLAVE: Piroxicam; Biodisponibilidad

KEY WORDS: Piroxicam; Bioavailability

El piroxicam se absorbe bien después de una administración oral, presentando una farmacocinética lineal después de la administración de dosis simple. El tiempo al cual se alcanza la concentración máxima es de aproximadamente 2 horas, pero pueden presentarse variaciones importantes en este parámetro debido a la aparición de un segundo máximo, en ocasiones de magnitud mayor que el primero.

Su vida media de eliminación es de alrededor de 40 horas, lo que permite administrarlo una vez al día, hecho que contribuye a un efectivo cumplimiento de la terapia por parte del paciente.

El piroxicam se une en forma importante a proteínas plasmáticas y presenta un volumen de distribución de aproximadamente 0,10 l/kg. Se metaboliza principalmente por hidroxilación y conjugación del producto hidroxilado. El metabolito hidroxilado prácticamente presenta una actividad antiinflamatoria inferior al 1% de la del piroxicam. La excreción urinaria no alcanza al 5% de fármaco no alterado¹⁻⁷.

La solubilidad del piroxicam en agua es escasa, por lo que su disolución en los fluidos acuosos del tracto gastrointestinal puede constituir una limitante en su paso a la circulación sistémica.

En el presente trabajo se estudia en forma comparativa el comportamiento farmacocinético de dos formulaciones de piroxicam en forma de comprimidos de 20 mg de dosificación; uno de ellos corresponde a una formulación de liberación convencional y el otro a un comprimido con recubrimiento entérico. Como referencia se ha utilizado el producto innovador del mercado.

PARTE EXPERIMENTAL

En el estudio participaron 12 sujetos adultos jóvenes, sanos. Su estado de salud se comprobó mediante un examen médico y pruebas de laboratorio clínico.

Fueron informados en detalle acerca de la experiencia y otorgaron por escrito su consentimiento para participar en ella. El estudio se llevó a cabo de acuerdo a las normas internacionales de experimentación en humanos.

Los productos estudiados correspondieron al innovador formulado como cápsula (producto A), un comprimido convencional (Producto B) y un comprimido con recubrimiento entérico (Producto C), todos ellos de 20 mg de dosificación.

El diseño experimental fue completamente cruzado, en cuadrado latino de 3 x 3 y con un período de depuración de 2 semanas entre cada administración.

El día de la experiencia, los voluntarios se encontraban con un ayuno de 12 horas. Se les administró el medicamento asignado para ese día con 200 ml de agua y el ayuno se mantuvo hasta 3 horas después del inicio del experimento, siguiendo luego con una dieta liviana.

Se obtuvieron muestras de sangre heparinizadas a intervalos apropiados y hasta las 96 horas. Se separó el plasma y se congeló a -20 °C hasta su análisis empleando un método desarrollado en nuestro Departamento⁸.

La purificación de las muestras plasmáticas se efectuó por un método de cromatografía en pequeñas columnas rellenas con octilsilano (Lichoprep RP-8) a través de las cuales se hizo pasar el plasma acidificado, adicionado de estándar interno (tenoxicam) y eluyendo posteriormente con acetonitrilo. El residuo se llevó a sequedad a 60 °C en corriente de nitrógeno. Se redisolvió en 250 µl de fase móvil

y se inyectaron 100 μl al cromatógrafo líquido de alta resolución. Las condiciones cromatográficas fueron las siguientes:

Columna:	Octadecilsilano, 15 cm
Precolumna:	Octadecilsilano, 2,5 cm
Fase móvil:	Tampón cítrico-fosfato/pH 3,5/Acetonitrilo/metanol (62:20:18)
Flujo:	1,5 ml/min
Detección:	UV, 365 nm
Tiempo de retención	
piroxicam	6 min
tenoxicam	3 min

Los parámetros farmacocinéticos determinados fueron los siguientes: concentración máxima (C_{max}), tiempo pico (t_{max}) al cual se alcanza la concentración máxima, la constante de velocidad de eliminación (K), la vida media de eliminación ($t_{1/2}$), el área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo (ABC) y el tiempo medio de residencia (TMR). Además se determinó el tiempo que tarda en aparecer el piroxicam en plasma (t_a)^{9,10,13}.

El análisis estadístico de los resultados se hizo mediante un análisis de varianza que permite evaluar la influencia de los productos en estudio, los sujetos y las secuencias de administración. Para determinar entre qué pares se producía la diferencia se utilizó la prueba de LSD utilizando la probabilidad de 0,05 en todos los casos^{11,12}.

RESULTADOS Y DISCUSION

	Producto A	Producto B	Producto C
K (h^{-1})	0.022 \pm 0.0073	0.017 \pm 0.0050	0.020 \pm 0.0051
$t_{1/2}$ (h)	34.2 \pm 9.2	44.0 \pm 14.7	36.6 \pm 11.7
ABC ($\mu\text{g ml}^{-1} \text{ h}^{-1}$)	112.9 \pm 23.5	117.3 \pm 32.0	112.9 \pm 27.8
ABC K ($\mu\text{g ml}^{-1}$)	2.37 \pm 0.46	1.92 \pm 0.37	2.20 \pm 0.41
C_{max} ($\mu\text{g ml}^{-1}$)	2.45 \pm 0.34	1.84 \pm 0.30	1.96 \pm 0.39
t_{max} (h)	3.6 \pm 2.3	5.9 \pm 6.0	6.6 \pm 6.2
TMR (h)	53.4 \pm 10.4	67.0 \pm 20.2	57.8 \pm 14.2
t_a (h)	0.5 \pm 0.00	0.5 \pm 0.00	1.92 \pm 0.67

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos obtenidos después de administrar 3 formas farmacéuticas orales de piroxicam (20 mg) a 12 voluntarios sanos. (Valores promedio \pm desviación estándar). *Producto A*: cápsula; *Producto B*: comprimido convencional; *Producto C*: comprimido con recubrimiento entérico; K : constante de velocidad de eliminación; $t_{1/2}$: vida media de eliminación; ABC : área bajo la curva de concentración plasmática vs. tiempo; C_{max} : concentración máxima; t_{max} : tiempo pico; TMR: tiempo medio de residencia; t_a : tiempo de aparición del fármaco en plasma.

La Tabla 1 contiene los parámetros farmacocinéticos obtenidos a partir de los datos de la concentración plasmática en el tiempo después de la administración

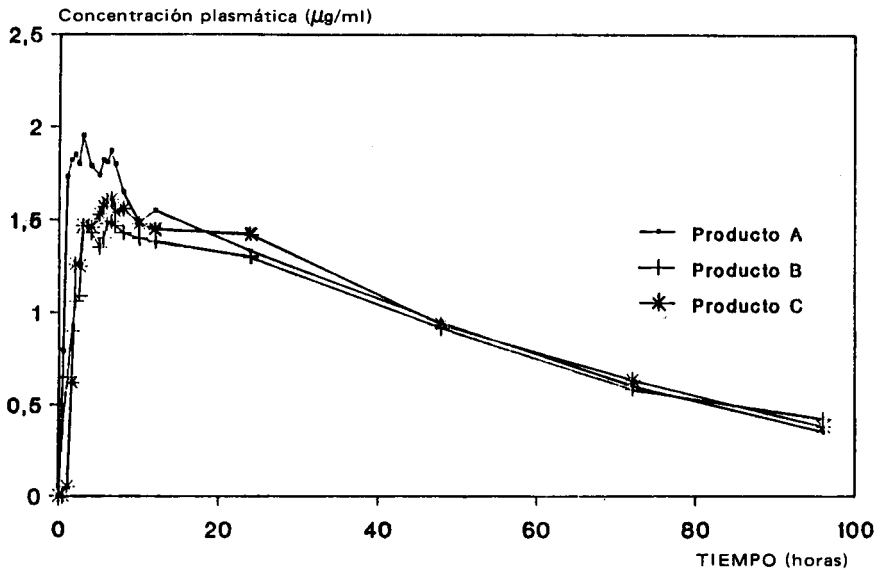


Figura 1. Curvas promedio de concentración plasmática versus tiempo obtenidas después de la administración de los tres productos en estudio a doce voluntarios. (*Producto A*: cápsula; *Producto B*: comprimido convencional; *Producto C*: comprimido con recubrimiento entérico).

de los tres preparados en estudio. En general, estos parámetros coinciden con los descritos en la literatura para el fármaco, observándose una gran variabilidad inter e intrasujeto, hecho que también ha sido informado por otros autores y que puede considerarse como una característica farmacocinética particular del piroxicam¹⁻⁷. Al hacer el análisis estadístico para las constantes de velocidad de eliminación se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre los productos A y B.

Las áreas bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo fueron muy similares para los 3 productos en estudio. Este parámetro es el que normalmente se utiliza para estimar la cuantía de la absorción, pero en el entendido que la disposición de fármaco se mantiene constante entre una administración y la otra. Wagner^{10, 11} ha propuesto un tratamiento de datos que incorpora la constante de velocidad de eliminación para aquellos casos en que se demuestra que existe una diferencia estadísticamente significativa en este parámetro y suponiendo que no se modifican los volúmenes de distribución. Al efectuar esta corrección, los resultados indicaron la existencia de diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre los productos A y B.

En los tiempos pico se encuentra una gran variabilidad intersujeto, lo que puede atribuirse a las particulares características de disposición descritas para el piroxicam. Este fármaco presenta más de un máximo de concentración y, en este estudio en particular, se obtuvieron hasta cuatro picos para algunos voluntarios. La Figura 1, que muestra el comportamiento promedio para los 3 productos en estudio, permite apreciar este fenómeno. Coincidiendo con lo descrito por otros autores, en este trabajo se pudo constatar que en algunas ocasiones el primer máximo

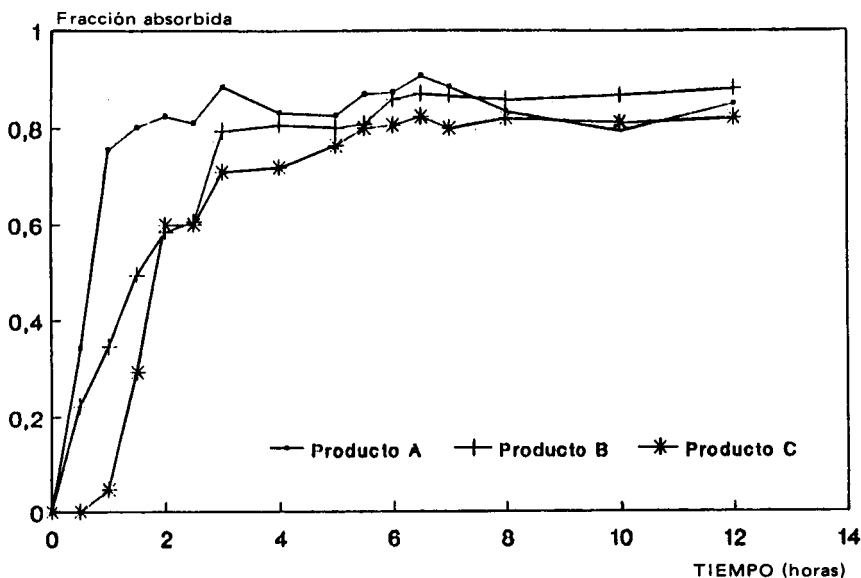


Figura 2. Perfiles promedio de absorción obtenidos al aplicar el método de Wagner y Nelson a los datos plasmáticos. (*Producto A*: cápsula; *Producto B*: comprimido convencional; *Producto C*: comprimido con recubrimiento entérico).

es de menor magnitud que los siguientes. Se ha explicado este comportamiento suponiendo la existencia de circulación enterohepática, aunque no se debe descartar la influencia de fenómenos de unión a tejidos ⁷. En todo caso, debido a la gran variabilidad encontrada en este parámetro, las diferencias entre las formulaciones no resultaron estadísticamente significativas.

La concentración máxima resultó significativamente mayor ($p < 0,05$) para el producto A comparado con los otros 2 en estudio. En general se estima que este parámetro es indicativo, junto con el tiempo pico, de la velocidad del proceso de absorción. Sin embargo, en este caso resulta difícil establecer una conclusión a este respecto, debido a la presencia de la multiplicidad de máximos que se observan experimentalmente. Este mismo hecho dificulta también la estimación de las constantes de velocidad de absorción a partir de los datos individuales de los sujetos. La Figura 2 muestra un perfil de la absorción de las tres formulaciones obtenido utilizando el método de Wagner y Nelson. Puede apreciarse que no existen diferencias profundas en lo relativo al perfil de la absorción de los tres productos, lográndose superar el 80% de la absorción total aproximadamente entre 1,5 y 4 horas. Por otra parte, el gráfico permite apreciar que el producto innovador presenta una más rápida absorción, particularmente cuando se compara con el preparado entérico. Puede estimarse que el recubrimiento entérico produce un cierto retardo en la absorción, sin comprometer la fracción de piroxicam absorbida.

El análisis de los tiempos medios de residencia no arrojó diferencias estadísticamente significativas. Este parámetro representa una medida del tiempo medio que permanece una molécula de fármaco en el organismo en su tránsito a través de todos los procesos involucrados desde su introducción hasta su eliminación, o

sea que considera también el proceso de disolución del principio activo *in vivo*¹³. Desde este punto de vista, la permanencia del fármaco en el organismo resultó estadísticamente la misma para todos los productos en estudio.

Un hecho interesante lo constituye el tiempo al cual se detecta piroxicam en el plasma (Tabla 1). Tanto para el producto innovador como para el comprimido convencional, se detectó fármaco en el plasma en el primer punto de muestreo (0,5 horas). En cambio, el producto que tiene recubrimiento entérico presentó un comportamiento acorde con sus propiedades galénicas. Para este comprimido, recién a la hora y media de comenzada la experiencia se detecta fármaco en el plasma y este retraso llegó incluso hasta las 3 horas. La liberación del piroxicam contenido en el comprimido es dependiente del tiempo de vaciamiento gástrico, el cual varía en forma importante entre un individuo y otro. Si bien el recubrimiento entérico hizo demorar la aparición de fármaco en el plasma, no afectó la cantidad de fármaco absorbido (Tabla 1).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Wiseman, E.H., Y.H. Cheng y J.G. Lombardino (1976) *Arzneim. Forsch.* **26**: 1300-3
2. Brogder, R., R. Heel, T. Speight y G. Avery (1984) *Drugs* **28**: 292-323
3. Verbeeck, R., J. Blackburn y G. Loewen (1983) *Clin. Pharmacokin.* **8**: 297-331
4. Edwards, I., D. Ferry y A. Campbell (1985) *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **28**: 689-92
5. Darragh, A., A. Gordon, H. Byrne, D. Hobbs y E. Casey (1985) *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **28**: 305-9
6. Hobbs, D. (1986) *Am. J. Med.* **81** (Suppl. **5B**): 22-8
7. Richardson, C., L. Kenneth, M. Blocka, G. Sharon, R. Ross y R. Verbeeck (1985) *Clin. Pharmacol. Ther.* **37**: 13-8
8. Moller, T. y P. López de Maturana (1989) "Estudio de preformulación en base a un complejo Piroxicam-Ciclodextrina". Tesis de grado para optar al título de Químico-Farmacéutico. Universidad de Chile
9. Gibaldi, M. y D. Perrier (1985) "*Pharmacokinetics*". Marcel Dekker Inc., New York
10. Wagner, J. (1964) *J. Pharm. Sci.* **53**: 1392-403
11. Wagner, J. (1975) "*Fundamental of Clinical Pharmacokinetics*". Drug Intelligence Publications. Inc., Hamilton, Illinois
12. S.A.S. Users guide (1982) *Statistic Regression. The Nlin Procedure*. S.A.S. Inc. N.C., U.S.A.
13. Yamaoka, K., T. Nakagawa y T. Uno (1978) *J. Pharmacokin. Biopharm.* **6**: 547-58