

NUEVAS APORTACIONES A LA FARMACOCINÉTICA DE LA GLIPENTIDA EN EL HOMBRE *

V. RIMBAU, J. M. POU, A. TORRALBA

INTRODUCCIÓN. — En trabajos anteriores hemos estudiado la farmacocinética de la glipentida en voluntarios sanos y diabéticos.^{1, 2} Tras administración I.V., la glipentida presenta una cinética compatible con un modelo bicompartimental abierto clásico. El ajuste de la curva al computador, efectuado con las constantes deducidas a partir de los valores medios obtenidos hasta las 12 horas, es prácticamente perfecto (fig. 1) y demuestra que el producto tiende a acceder al compartimento periférico y que dispone de tiempo suficiente para hacerlo. Se evidencia también la inexistencia de afinidad para el compartimento periférico no presentándose retenciones ni siendo el retorno al compartimento periférico el factor limitante de la eliminación.

Estos resultados son perfectamente representativos de la farmacocinética de la glipentida en el hombre medio, sano o diabético. Sin embargo, el hecho de que a tiempos superiores a las 12 horas todavía se hallen trazas de glipentida hizo que analizásemos detenidamente dichos valores.

MATERIAL Y MÉTODOS. — La glipentida marcada con carbono-14 en el grupo ureico se ha administrado en forma de sal sódica a 4 voluntarios en ayunas, a la dosis de 2 mg por vía I.V. Muestras de sangre se extrajeron en el brazo contralateral a la administración y el plasma se procesó siguiendo la metodología descrita anteriormente.¹ Muestras de plasma control se trataron del mismo modo para controlar los fondos. Se han considerado significativas las determinaciones de glipentida con un número de desintegraciones por minuto doble del fondo.

* Sessió del dia 9 de juny de 1978.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN. — De los cuatro voluntarios estudiados sólo dos presentaban valores significativos de glipentida a las 24 horas. En uno de ellos los niveles fueron significativos hasta las 48 horas. El voluntario cuya concentración plasmática de glipentida era significativa hasta las 24 horas presentaba una cinética compatible con el modelo bicompartimental abierto descrito para la figura 1. El otro voluntario, por el contrario, se apartaba marcadamente de dicha cinética. Como puede observarse en la figura 2, el ajustado de los puntos experimentales hasta las 12 horas es muy bueno pero a continuación se aleja progresivamente de los mismos.

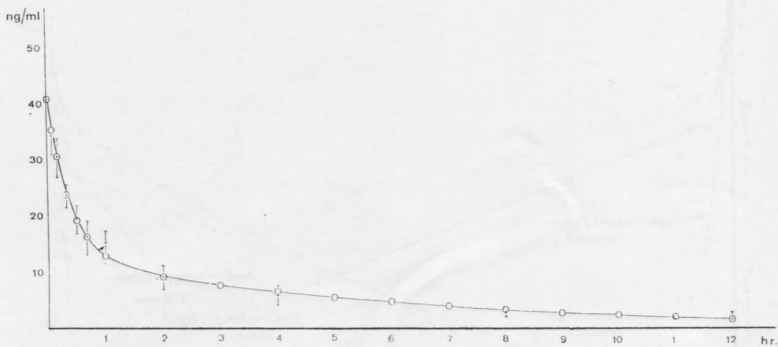


FIG. 1. — Cinética plasmática de la glipentida tras administración I.V. de 2 mg de producto.

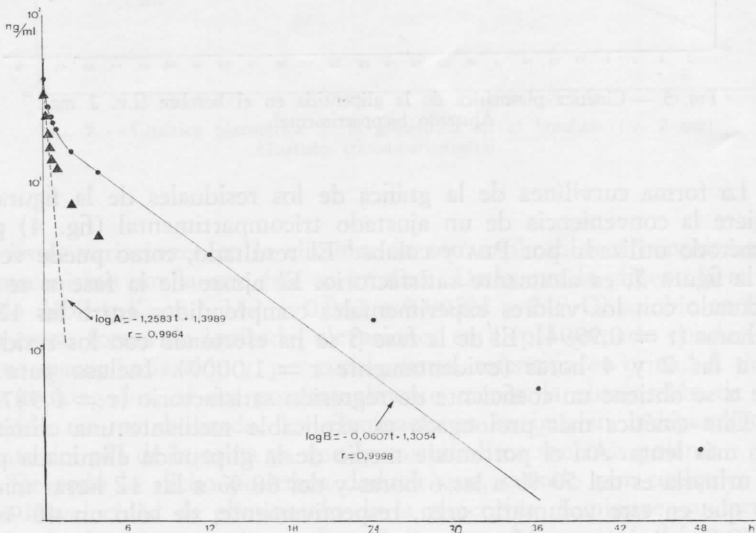


FIG. 2. — Cinética plasmática de la glipentida en el hombre (i.v. 2 mg). Ajustado bicompartimental hasta las 12 horas.

En un segundo ajuste bicompartimental se consideró que la fase β se alcanzaba a las 12 horas. Como se observa en la figura 3, el cálculo de los residuales no es satisfactorio ya que a partir de los 40 minutos se apartan marcadamente de la linealidad. Incluso ni despreciando los residuales correspondientes a 1, 2 y 4 horas se obtiene un coeficiente de regresión brillante. La nueva curva es bastante más ajustada que la curva de la figura 2 pero continúa sin satisfacer bastantes puntos.

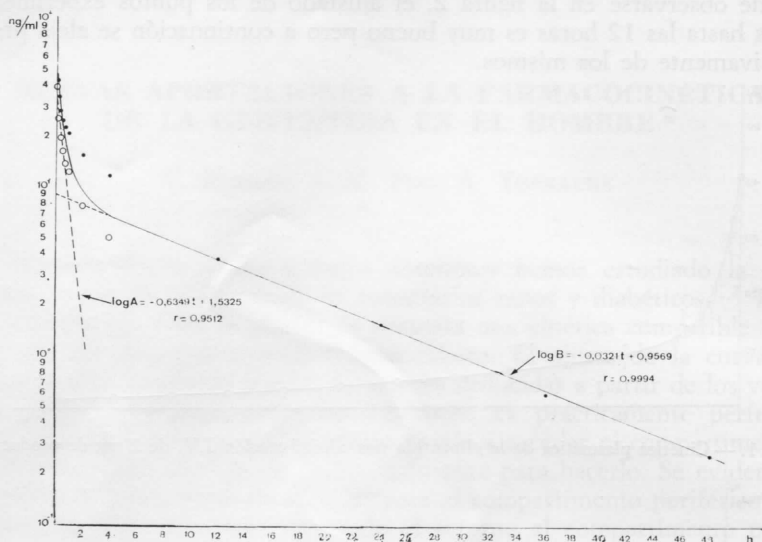


FIG. 3. — Cinética plasmática de la glipentida en el hombre (i.v. 2 mg). Ajustado bicompartimental.

La forma curvilínea de la gráfica de los residuales de la figura 3 sugiere la conveniencia de un ajustado tricompartmental (fig. 4) por el método utilizado por PLA y colabs.³ El resultado, como puede verse en la figura 5, es altamente satisfactorio. El ajuste de la fase π se ha efectuado con los valores experimentales comprendidos entre las 12 y 48 horas ($r = 0,9994$). El de la fase β se ha efectuado con los residuales a las 2 y 4 horas (evidentemente $r = 1,0000$). Incluso para la fase α se obtiene un coeficiente de regresión satisfactorio ($r = 0,9874$).

Esta cinética más prolongada es explicable mediante una eliminación más lenta. Así el porcentaje medio de la glipentida eliminada por vía urinaria es del 50 % a las 6 horas y del 60 % a las 12 horas mientras que en este voluntario eran, respectivamente, de sólo un 40 % y un 50 %. A tiempos más prolongados estos porcentajes tienden a igualarse.

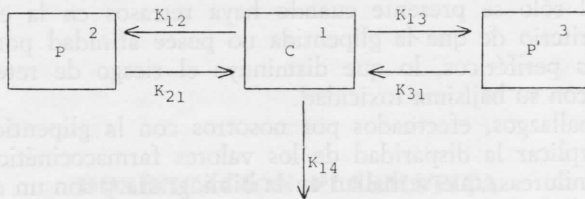


FIG. 4. — Modelo tricompartmental.

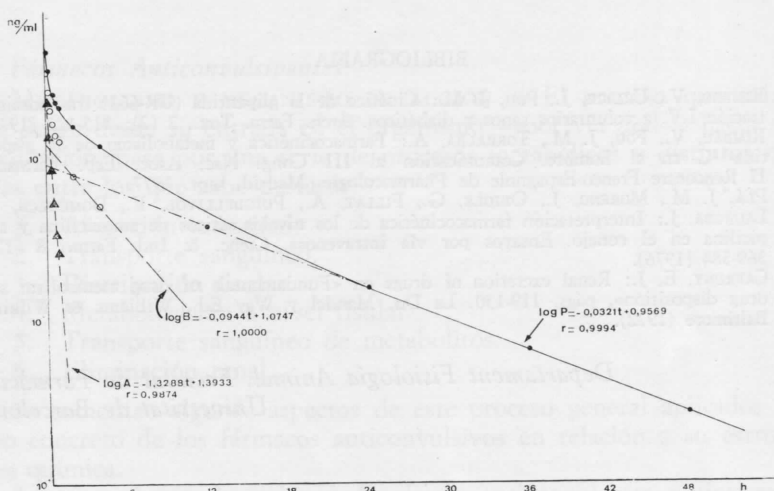


FIG. 5. — Cinética plasmática de la glipentida en el hombre (i.v. 2 mg). Ajustado tricompartmental.

Estas variaciones en la eliminación son explicables si consideramos el mecanismo por la que ésta se produce. Dado que la glipentida es un ácido débil ($pK_a = 6,352 \pm 0,043$ a $0,002M$ y $24^\circ C$) soluble en lípidos en su forma no ionizada, elevaciones en el pH urinario conducirán a una mayor ionización y, por consiguiente, retención en orina.⁴ A tiempos prolongados, al ser porcentualmente menor la eliminación de glipentida no metabolizada, las eliminaciones se igualan independientemente del pH de la orina ya que los metabolitos son más polares.

De todo lo dicho podemos deducir que, cuando por cualquier razón, la velocidad de eliminación de la glipentida disminuye, su farmacocinética se tricompartmentaliza al disponer de tiempo suficiente para acceder al tercer compartimento. El hecho de que la cinética tricompartmental

partimental sólo se presente cuando haya retrasos en la eliminación apoya el criterio de que la glipentida no posee afinidad por los compartimentos periféricos, lo que disminuye el riesgo de retenciones y concuerda con su bajísima toxicidad.

Estos hallazgos, efectuados por nosotros con la glipentida, contribuyen a explicar la disparidad de los valores farmacocinéticos, referidos a sulfonilureas, que se hallan en la bibliografía y son un apoyo más al criterio de la conveniencia de establecer la posología en cada enfermo después de un estudio farmacocinético en el mismo del medicamento que deba administrársele.

BIBLIOGRAFIA

1. RIMBAU, V., URIACH, J., POU, J. M.: Cinética de la glipentida (UR-661) tras administración I.V. a voluntarios sanos y diabéticos. Arch. Farm. Tox., 2 (2): 115-122 (1976).
2. RIMBAU, V., POU, J. M., TORRALBA, A.: Farmacocinética y metabolismo de la glipentida-¹⁴C en el hombre. Comunicación al III Cong. Nac. Asoc. Esp. Farmacol. II Rencontre Franco-Espagnole de Pharmacologie, Madrid, sept. 1977.
3. PLÁ, J. M., MORENO, J., OBIOLS, G., FILLAT, A., PUIGDELLIVOL, E., DOMÉNECH, J., LAUROBA, J.: Interpretación farmacocinética de los niveles séricos de amoxicilina y ampicilina en el conejo. Ensayos por vía intravenosa. Cienc. & Ind. Farm., 8 (12): 369-384 (1976).
4. CAFRUNY, E. J.: Renal excretion of drugs en «Fundamentals of drug metabolism and drug disposition», págs. 119-130. La Du, Mandel y Way Ed., Williams & Wilkins, Baltimore (1972).

*Departament Fisiologia Animal. Facultat de Farmàcia.
Universitat de Barcelona*