

Estudio en fase I de un éster de tolmetín y paracetamol (AU-8001)

R. Cuenca* / A. Rubio* / J. R. Azanza* / J. Honorato*

RESUMEN

Tras la administración a 6 voluntarias sanas de 3 tratamientos, según un diseño cruzado, consistentes en: 1) cápsulas de tolmetín más paracetamol, 2) cápsulas de éster de tolmetín y paracetamol (AU-8001), y 3) suspensión del mismo producto, todos ellos administrados en dosis equivalentes en cuanto a peso de tolmetín ($10,4 \pm 1$ mg/kg), se han estudiado los parámetros farmacocinéticos del tolmetín y la biodisponibilidad relativa a partir de los 2 últimos tratamientos, con respecto al primero. Los resultados indican que el éster, en cápsulas, no provee una absorción útil de tolmetín, mientras que tras la administración de la suspensión la biodisponibilidad fue de $0,53 \pm 0,53$ y la constante de absorción de $0,81 \pm 0,53$ h⁻¹, frente a un valor, tras la administración del primero de los tratamientos, de $1,64 \pm 0,63$ h⁻¹. Los parámetros farmacocinéticos del tolmetín fueron coherentes con los obtenidos por otros autores. Se concluye que, aunque los niveles del fármaco, obtenidos con la suspensión, podrían ser eficaces, la baja biodisponibilidad, así como su variabilidad, plantean problemas para su utilización práctica futura.

Introducción

El tolmetín es un antiinflamatorio no esteroideo, derivado del ácido pirrolacético, con una absorción oral rápida y completa y con una vida media de

eliminación corta¹. El intervalo posológico habitualmente recomendado para este fármaco es de 8 h, de forma que una dosis de 600 a 1.800 mg diarios, repartidos en 3 administraciones, ha sido eficaz en las enfermedades inflamatorias, con una tolerancia similar a la de otros antiinflamatorios potentes¹⁻⁸.

El AU-8001 (Fig. 1) es un éster de tolmetín y paracetamol, sintetizado por los laboratorios Aldo-Unión, que en experimentación animal ha mostrado poseer tanto una eficacia como una toxicidad cualitativamente idénticas a las del tolmetín, pero con un potencial lesivo de la mucosa gástrica mucho menor. "In vivo" el tolmetín se libera rápidamente a partir del éster, de forma que la fracción del antiinflamatorio que llega al plasma es prácticamente idéntica, si se administran dosis equivalentes en peso de tolmetín, con tolmetín que con AU-8001. Sin embargo, la velocidad de aparición en plasma es varias veces inferior tras la administración del éster, consiguiéndose así menores fluctuaciones en los niveles plasmáticos del fármaco⁹.

Estos hechos, que indican la posibilidad de una mejor tolerancia digestiva y de un intervalo posológico más prolongado para el AU-8001 que para el tolmetín, justificaron la realización de un ensayo clínico para la evaluación de la biodisponibilidad del tolmetín tras la administración del éster, con la finalidad última de disponer de datos que permitieran determinar la posología más apropiada para posteriores fases de su investigación clínica*.

Material y métodos

Previo obtención de su consentimiento informado, fueron incluidas en el estudio 6 mujeres voluntarias sanas en que, tras las exploraciones clínicas y analíticas adecuadas, se descartó cualquier patología; asimismo, ningun-

* Los resultados del presente estudio han sido expuestos ante la III Reunión de la Asociación Española de Farmacología Clínica Hospitalaria. Majadahonda (Madrid), noviembre de 1985.

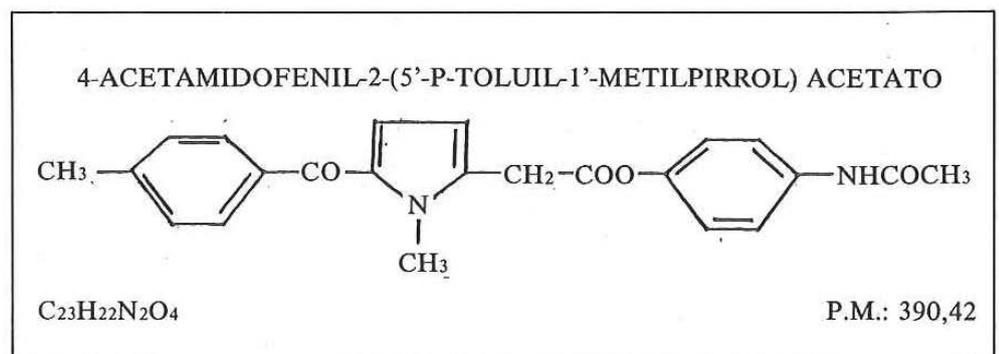


Fig. 1.—AU-8001.

* Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.

na de ellas era obesa ni seguía tratamiento farmacológico concomitante. La media de edad y peso fueron $24,5 \pm 3,3$ años y $58 \pm 5,9$ kg respectivamente.

Las formulaciones a estudiar consistieron en cápsulas conteniendo 600 mg de tolmetín ácido más 310 mg de paracetamol, cápsulas con 910 mg de AU-8001 y éster en suspensión acuosa al 0,5 % de carboximetilcelulosa y tween 80, conteniendo, por 50 cc, 910 mg de AU-8001 (910 mg de AU-8001 equivalen, en peso, a 600 mg de tolmetín y 310 mg de paracetamol). Cada voluntaria recibió una cápsula de cada uno de los dos primeros tratamientos citados, según una secuencia aleatoriamente establecida, y con un intervalo entre la administración de ambos que osciló entre 7 y 11 días. Tras la evaluación de los resultados correspondientes a estas administraciones, cada voluntaria recibió 50 cc de la suspensión del éster, preparados inmediatamente antes de la administración. El intervalo entre este nuevo tratamiento y los dos primeros fue de unos 5 meses. En todos los casos los tratamientos se administraron a primera hora de la mañana, tras el período de ayuno nocturno, ayuno que se mantuvo hasta 3 horas después de la ingesta de la medicación. La dosis de tolmetín fue, en promedio y en todas las administraciones, de $10,4 \pm 1$ mg/kg.

Inmediatamente antes y a las 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, y 12 h de la administración de cada tratamiento se extrajeron muestras sanguíneas, separando el plasma y congelándolo a -20 °C hasta el momento en que fue analizado, mediante HPLC, para determinación de los niveles plasmáticos de tolmetín (Cp). En la tabla I se indica la técnica analítica empleada y en la figura 2 se muestra un cromatograma típico.

Tras la administración de tolmetín más paracetamol, el aclaramiento del tolmetín (Cl) se halló a partir del cociente entre la dosis y el área bajo la curva de Cp "versus" tiempo (ABC), calculada esta última por el método trapezoidal, con integración analítica

INJECT

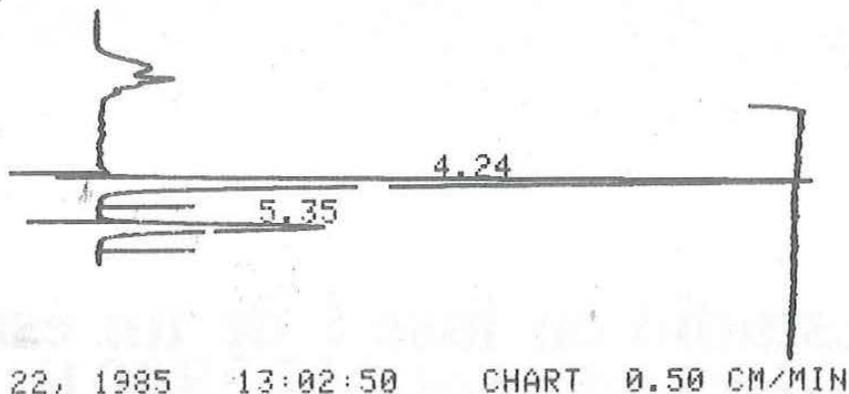


Fig. 2.—Cromatograma de una muestra plasmática. 4,24': tolmetin, 5,35': SI.

entre el momento del último Cp detectado e infinito. El tiempo de residencia media (MRT) se calculó a partir del cociente entre el área bajo la curva de Cp por tiempo "versus" tiempo y ABC, halladas ambas áreas como anteriormente se ha indicado. El volumen de distribución (V) y las constantes de absorción (Ka) y eliminación (Ke), se calcularon mediante regresión no lineal (ponderación = $1/Cp^2$)¹⁰, ajustando un modelo monocompartimental, con absorción de 1.º orden, los Cp de 4 sujetos experimentales; en los 2 sujetos restantes, en que el primer Cp medido fue el máximo, Ke se calculó mediante regresión lineal del logaritmo de los últimos Cp sobre el tiempo, hallando V a partir de Ke y Cl, y Ka a partir de Ke y MRT ($1/Ka = MRT - 1/Ke$)¹¹. Tras la administración de AU-8001 se calculó MRT por el método citado y Ka a partir de MRT. La Ke hallada tras la administración de tolmetín más paracetamol se empleó para el cálculo de las áreas entre la última Cp detectada e infinito, y de Ka a partir de MRT. La biodisponibilidad relativa (F) se evaluó a partir del cociente entre ABC tras la administración del éster y tras la administración de tolmetín más paracetamol. La fracción absorbida a lo largo del tiempo sobre el total se calculó mediante el método de Wagner y Nelson¹².

Dado que la suspensión de AU-8001 se administró, de forma sistemática, con posterioridad a los otros tratamientos, no se realizaron comparaciones estadísticas.

Resultados

Tras la administración de tolmetín más paracetamol la Cp máxima (Cmax) fue de $45,4 \pm 29,6$ mg/l, a un tiempo (Tmax) de $1,4 \pm 1,3$ h, en la 6.ª h la Cp fue de $2,8 \pm 2,5$ mg/l, y a partir de la 10.ª h no se detectó fármaco en ninguno de los sujetos. Los valores de los parámetros farmacocinéticos fueron los siguientes: $Ke = 0,69 \pm 0,3$ h⁻¹, $Ka = 1,64 \pm 0,63$ h⁻¹, $V = 0,22 \pm 0,1$ l/kg, $Cl = 0,13 \pm 0,05$ l/kg/h y $MRT = 2,6 \pm 0,85$ h.

Tras la administración del éster en cápsulas no se detectó tolmetín en 3 de las voluntarias, en las restantes la Cmax fue de $3,5 \pm 3,1$ mg/l, con un Tmax de $2,5 \pm 1,3$ h, mientras que en la 6.ª h Cp fue de $1 \pm 0,9$ mg/l.

Con la suspensión de AU-8001 los resultados obtenidos fueron los siguientes: $Cmax = 11,8 \pm 4,3$ mg/l, $Tmax = 1,8 \pm 1$ h, Cp a la 6.ª h = $2,1 \pm 2,3$ mg/l, $Ka = 0,81 \pm 0,53$ h⁻¹, $MRT = 3,5 \pm 1,4$ h y $F = 0,53 \pm 0,53$; en la 12.ª h seguía detectándose tolmetín en todos los sujetos.

En la figura 3 se indica la media y la DS de Cp y en la figura 4 el porcentaje de tolmetín absorbido a lo largo del tiempo, con respecto al total, tras la administración de AU-8001 en suspensión y de tolmetín más paracetamol. En la tabla II se muestran los parámetros farmacocinéticos con cada uno de los tratamientos.

Discusión

Los resultados del presente estudio indican que el AU-8001 administrado

Tabla I. TECNICA ANALITICA

Método	HPLC
Columna	u-Bondapak C 18 (Waters)
Fase móvil	Acetonitrilo/metanol/acético/agua (35:20:2:43)
Flujo	1,6 ml/min
Detector	UV, 254 nm
S.I.	Butilparabén
Extracción	Orgánica (éter etílico) a pH ácido
Tiempo de retención	Tolmetín: 4,2'; S.I.: 5,3'
CV interensayo	4 mg/l: 10, 1 %; 64 mg/l: 1,8 %

Tabla II. PARAMETROS FARMACOCINETICOS DEL TOLMETIN

Parámetro	AU-8001 (suspension)	Tolmetin más paracetamol
C _{max} (mg/l)	11,8 ± 4,3	45,4 ± 29,6
C _p 6. ^a h (mg/l)	2,1 ± 2,3	2,8 ± 2,5
T _{max} (h)	1,8 ± 1	1,4 ± 1,3
MRT (h)	3,5 ± 1,4	2,6 ± 0,85
F		0,53 ± 0,53
K _a (h ⁻¹)	0,81 ± 0,53	1,64 ± 0,63
K _e (h ⁻¹)		0,69 ± 0,3
V (L/kg)		0,22 ± 0,1
Cl (Lxkg/h)		0,13 ± 0,05

Dosis de tolmetin: 10,43 - 1 mg/kg

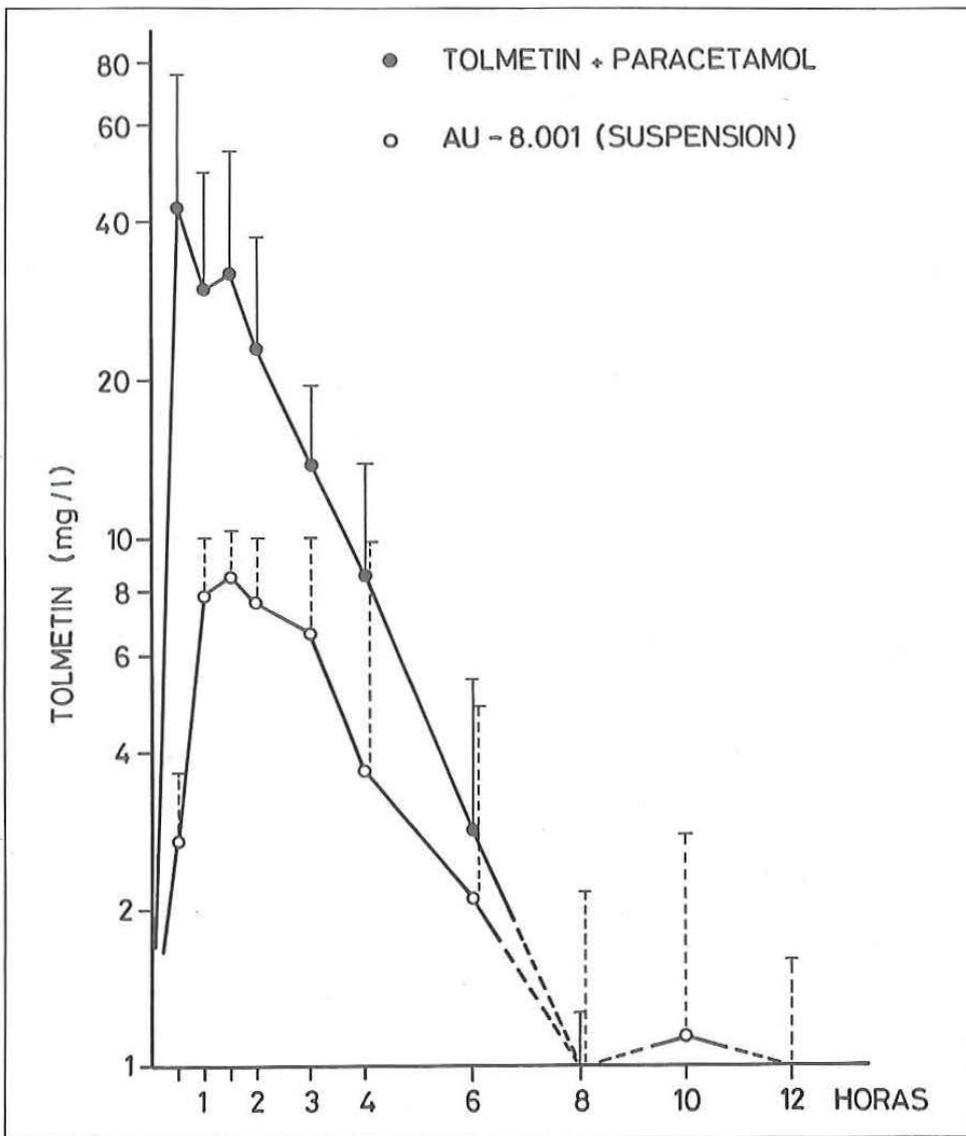


Fig. 3.—Media y DS de C_p con cada uno de los tratamientos.

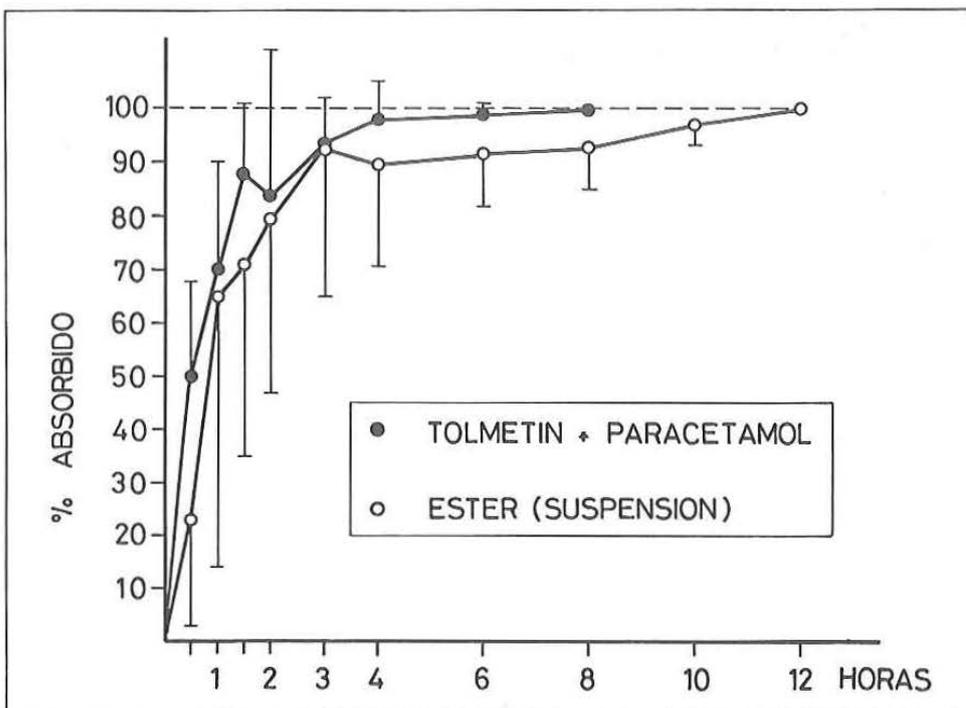


Fig. 4.—Media y DS de la fracción absorbida "versus" tiempo, con respecto al total, para cada uno de los tratamientos.

en cápsulas, provee niveles de tolmetin muy bajos y erráticos, por lo que no puede considerarse como una formulación adecuada para posteriores estudios clínicos.

La no aleatoriedad de la secuencia de la administración y el largo periodo que transcurrió entre el ensayo del éster en suspensión y del tolmetin más paracetamol pueden haber añadido dispersión a los resultados e, incluso, haber introducido algún sesgo, por lo que las comparaciones entre ambos tratamientos han de tomarse con cierta reserva^{12, 13}; sin embargo, cabe decir que los niveles obtenidos con la dosis ensayada de AU-8001 en suspensión, podrían considerarse como terapéuticos, puesto que son semejantes a los obtenidos por otros autores con dosis que se han mostrado eficaces¹, incluso el hecho de que con el tratamiento a estudio los niveles, a partir de la 6.^a h, sean muy próximos a los alcanzados con tolmetin más paracetamol, y superiores a partir de la 8.^a h, permite suponer unos efectos más mantenidos, si bien, los datos no justifican "a priori" un intervalo posológico mayor de 8 h. Dado que el valor de F ha sido de 0,53 ± 0,53, la dosis a emplear, para igualdad de efectos, de AU-8001, habría de ser superior en un 100 % (en base a peso de tolmetin) a la de tolmetin, hecho que, junto a la gran variabilidad de F y K_a (CV: 100 % y 65 %, respectivamente) y la relativa complejidad en la obtención de una suspensión homogénea y estable de AU-8001, plantea dudas sobre las posibilidades terapéuticas de esta formulación del éster.

En cuanto a los parámetros farmacocinéticos del tolmetín, nuestros resultados son coherentes con los obtenidos por otros autores¹.

Por último, nuestros resultados son totalmente discordantes con los obtenidos en experimentación animal, lo que constituye una prueba más de la importancia de la realización de estudios clínicos de biodisponibilidad^{12, 13}.

Bibliografía

1. Brogden RN, Heel RC, Speight TM y Avery GS. *Tolmetin: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in rheumatic diseases*. Drugs 15: 429-450, 1978.
2. Bertelletti D, Sarchi C, Cioffi T y Guslandi M. *Large-scale clinical experience with Tolmetin sodium: A postmarketing study among 17,466 patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis*. Current Therapeutic Research 36: 760-772, 1984.
3. Flores Salinas M y Olazábal Dávila L. *Estudio doble ciego con Tolmetin sódico en pacientes con faringoamigdalitis aguda*. Investigación Médica Internacional 9: 359-364, 1982.
4. Ginsberg F y Famaey JP. *Double-blind study of Tolmetin vs Naproxen in the treatment of cervical and lumbar osteoarthritis*. Current Therapeutic Research 28: 622-629, 1980.
5. McMillen J. *Rheumatoid arthritis: A double-blind study comparing Tolmetin sodium with Ibuprofen in patients untreated with either drug previously*. Current Therapeutic Research 31: 813-820, 1982.
6. Messick R, Box P, Miller JL y Harrington JT. *Rapid onset of action of Tolmetin sodium in the treatment of rheumatoid arthritis*. Current Therapeutic Research 31: 666-671, 1982.
7. Pavelka K y Susta A. *Tolmetin in the long-term treatment of rheumatoid arthritis*. Current Therapeutic Research 24: 83-95, 1978.
8. Reid RT, Levin J, Ricca LR, Ruoff GE y Benson JF. *Tolmetin sodium in the treatment of chronic osteoarthritis: An analysis of 725 patients with a year or more of therapy*. Current Therapeutic Research 28: 173-184, 1980.
9. *Resumen de los estudios realizados con el compuesto 4-acetamidofenil-2-(5'-P-toluil-1'-metilpirrol) acetato (AU-8001)*. Laboratorio Aldo-Unión, Barcelona 1984.
10. McIntosh JEA y McIntosh RP. *Mathematical modelling and computers in endocrinology*. Springer-Verlag, Heidelberg 1980, pp. 250-260.
11. Gibaldi M. *Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics*. Lea and Febiger, Filadelfia 1984, 3.ª ed., pp. 23-24.
12. Gibaldi M y Perrier D. *Pharmacokinetics*. Marcel Decker, Nueva York 1982, 2.ª ed., pp. 144-198.
13. Gibaldi M. *Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics*. Lea and Febiger, Filadelfia 1984, 3.ª ed., pp. 131-143.

PHASE I STUDY OF A TOLMETIN-PARACETAMOL (AU-8001) ESTHER

Summary

A cross-over study of a tolmetin-paracetamol ester was performed on 6 healthy females. The low biodisponibility obtained might preclude its therapeutic use.



EUNSA

EDICIONES UNIVERSIDAD DE NAVARRA, S.
Plaza de los Sauces, 1 y 2 - Apdo. 396 - Tel. (948) 251
Barañain - PAMPLONA (España)

AVISO IMPORTANTE PARA LOS LECTORES

Si desea adquirir alguno de los LIBROS que compo el Catálogo General de EUNSA y que se anuncian en mismo ejemplar de la Revista, puede formalizar el b que se adjunta y remitirlo a nuestra dirección.

APELLIDOS	NOMBRE
ESPECIALIDAD	
CALLE	NUM.
POBLACION	DISTRITO POSTAL
PROVINCIA	PAIS

Deseo recibir los siguientes títulos, cuya forma de pago abajo i

Deseo recibir información o/y catálogos de:

FORMAS DE PAGO: ADJUNTO CHEQUE BANCARIO
 REEMBOLSO Banco
Ch./n.º