Análisis de las muestras:

■2 Nitrovinilfuranos

Procedimiento:

Los órganos y tejidos fueron tratados de acuerdo a los procedimientos establecidos para la medición por centelleo líquido (Peng, 1977).

Las muestras de tejido y órganos se analizaron de la siguiente forma:

- Tres fracciones por cada tejido y órgano, de aproximadamente O.lg fueron pesadas y homogeneizadas.
- Se adicionó 1 mL de solubilizador de tejido (Solvene 350, Packard Instrument Company, Meriden, CT), para digerir las muestras.
- Luego las muestras fueron colocadas en una estufa a 50°C durante toda la noche para completar su solubilización.
- Una vez retiradas las muestras de la estufa se adicionaron 180 μL de Peróxido de Hidrógeno (BDH. UK) para decolorarlas.
- Posteriormente se adicionaron 30 μL de ácido acético glacial (ACS, BDH, UK) para acidificar las muestras y se dejó reposar por 48 horas en un lugar oscuro.

Por último se adicionaron 2.4 mL de líquido centelleante (Ready ValuéTM, Beckman, USA) y se mezcló en el Vortex por 1 minuto. Luego las muestras se midieron en el Contador de Centelleo Líquido (TRI-CARB 2000 CA, Canberra Packard, Germany).

Las muestras de sangre se analizaron de forma similar al procedimiento seguido para órganos y tejidos, aunque con algunas variaciones:

- 100 μL de sangre total se mezclaron con l mL de agua destilada para hemolizar los glóbulos rojos.
- Se adicionaron 180 μL de peróxido de hidrógeno para decolorar las muestras. Luego fueron digeridas con lmL de solubilizador de tejidos (Solvene 350).
- Las muestras se colocaron en una estufa por una hora a 50°C para completar la digestión.
- Se adicionaron 30 μL de ácido acético glacial para acidificar las muestras y se dejó reposar por 48 horas en un lugar oscuro.
- Por último se adicionaron 2.4 mL de líquido centelleante y se mezcló en el Vortex por 1 minuto. Luego las muestras se contaron en el Analizador de Centelleo Líquido.

Las muestras de orina fueron contadas como gel. El procedimiento de análisis fue el siguiente:

- Se centrifugaron las muestras de orina radioactiva (1 mL) a 1000 rpm durante 10 minutos para remover partículas de comida o cualquier tipo de material presente en las mismas.
- Luego se mezcló con 2 mL de líquido centelleante.
- Se agitó vigorosamente en Vortex para asegurar una buena homogeneidad y posteriormente se contaron en el Analizador de Centelleo Líquido.

A las muestras de plasma sanguíneo (100 μ L) se adicionaron 2.4 mL de líquido centelleante, se mezcló bien en el Vortex y luego fueron contadas en el Analizador.

Las muestras de heces fecales (cantidad total colectada en cada intervalo de muestreo) se homogeneizaron bien con metanol, luego la mezcla fue separada por centrifugación (1000 rpm. 10 minutos) y colectada la fase líquida. Esta operación se realizó tres veces consecutivas. Posteriormente se tomó una alícuota de 1 mL (de las tres fases líquidas extraídas) y se adicionaron 2 mL de líquido centelleante, se mezcló bien en Vortex durante 1 minuto y finalmente fueron analizadas en el Contador de Centelleo Líquido.

Todos los conteos de radioactividad fueron corregidos para disminuir la posible influencia de la "atenuación".3.1.3.3.4 Análisis farmacocinético.

Los datos de concentración plasmática y sanguínea contra tiempo para el ¹⁴C-G1 administrado oralmente fueron analizados utilizando el programa WinNonlinTM Professional 2.1 (1994). Tomando en consideración las limitaciones conocidas que presentan los estudios de radioactividad total para obtener información farmacocinética, los parámetros de aclaramiento (CL/F; donde F es la biodisponibilidad), la constante de velocidad de eliminación (A._z), el volumen aparente de distribución (Vz/F), el tiempo medio de eliminación (ti/2) y el tiempo medio de residencia (MRT) fueron estimados por un análisis no compartimetal (Gibaldi y Perrier, 1982). También se estimaron el área bajo la curva concentración - tiempo (AUCo-48hX a través de la regla trapezoidal log-lineal y el área bajo la curva con extrapolación de la fase terminal (AUC_{0-∞})

3.1.3.3.4.1 Cálculo de los parámetros característicos.

Constante de velocidad de eliminación, 7. Determinado por la pendiente del ajuste lineal de la fase de eliminación.

Tiempo de vida media de eliminación. Determinado por:

 $t_{1/2} = \frac{0.693}{\lambda_2}$ (23)

Concentración máxima, C_{max}. Determinado a través del ajuste de la curva C vs. T.

Tiempo en alcanzar la concentración máxima, t_{máx}. Determinado a través del ajuste de la curva de C vs. T.

Área bajo la curva, AUC. Determinado por el método de los trapecios, a partir de la función Concentración vs.

Tiempo.

Área bajo la curva del primer momento, AUMC. Determinado por el método de los trapecios, a partir de la función Tiempo x Concentración vs. Tiempo.

Volumen aparente de distribución. Determinado por:

| $\frac{Vz}{F} = \frac{Dosis}{\lambda_z * AUC_{0-\infty}}, \qquad \text{para } F \le 1$ | (24) |
|--|------|
| Aclaramiento total. Determinado por: | |
| $\frac{Clt}{F} = \frac{Dosis}{AUC_{0-\infty}}, \qquad \text{para F} \le 1$ | (25) |
| Tiempo medio de residencia. Determinado por: | |
| $MRT_{0-\infty} = \frac{AUMC_{0-\infty}}{AUC_{0-\infty}}$ | (26) |

3.1.3.3.5 Tratamiento estadístico.

Los valores de concentración plasmática y los valores de los parámetros farmacocinéticos fueron expresados con su valor promedio y su desviación estándar (FDA, 1977a).

3.1.3.3.6 Análisis de biodistribución.

Los resultados obtenidos son incorporados al cálculo del coeficiente de distribución (CD) a través de la siguiente relación:

 $CD = -\frac{dpm/g(tejido)}{dpm/g(tejido)}$ (27) dpm/mL(sangre)

donde, dpm:. desintegraciones por minuto.

Caracterización teórica y experimental de la absorción intestinal de nuevos antibióticos

70

3.2 Resultados y Discusión.

3.2.1 Predicción teórica y corroboración experimental de propiedades físico-químicas de 2nitrovinilfuranos.

Las estructuras moleculares de los 30 derivados 2-nitrovinilfuránicos utilizados en el estudio de predicción de las propiedades físico-químicas, así como los nombres y datos experimentales de los 31 fármacos utilizados para predecir la constante de disociación (pKa) de los 2- nitrovinilfuranos se aprecian en los Anexos 8 y 9, respectivamente.

Los coeficientes de partición experimentales (Log $P_{oct-7.4}$ a 37°C) para los cuatro derivados 2nitrovinilfuránicos analizados en este trabajo, se muestran en la Tabla 5 (primera columna de datos).

Table 5. Coeficiente de partición experimental y teórico (obtenido por la aplicación de la metodología topológica-subestructural TOPS-MODE), a dos niveles de temperatura (25 y 37°C), en agua y buffer Ringer Krebs (pH = 7.4), y constante de disociación predicha y determinada experimentalmente para los derivados 2-nitrovinilfuránicos. Los valores son expresados como la media \pm DE de seis experimentos.

| Compuesto ⁵¹ | Log P _{oct-7.4} | Log Poct4 | рКа | Log P _{oct-7.4} | Log P _{oct-7.4} |
|-------------------------|-----------------------------------|---------------------|--------------------|---------------------------|----------------------------|
| | exp.° | calcd. ^d | caled ^e | Calcd ^f (25°C) | calcd. ^g (37°C) |
| Gl ^D | $\textbf{2.49} \pm \textbf{0.08}$ | 2.86 | 6.35 | 2.82 | 2.45 |
| UC-245 ^b | 2.37 ± 0.10 | 2.77 | 6.35 | 2.73 | 2.40 |
| G0 ^b | 1.56 ± 0.02 | 1.79 | 7.73 | 1.29 | 1.55 |
| UC-244 ^b | 1.92 ± 0.04 | 2.12 | 7.09 | 1.94 | 1.93 |
| MBr-A* | | 2.45 | 6.99 | 2.31 | 2.15 |
| MBr-C* | | 2.20 | 7.09 | 2.03 | 1.98 |
| NI* | | 2.69 | 6.34 | 2.65 | 2.35 |

^aCompuestos marcados con asteriscos fueron usados como un conjunto de predicción externo. ^bCompuestos utilizados en el estudio experimental. Coeficiente de partición determinado experimentalmente. ^dCalculados por la Ec. (28). ^eValores de pKa predichos por la Ec. (30). ^fCalculados por la Ec. (29). ^gCalculados por la Ec. (31). Gl: 2-bromo-5- (2-bromo-2-nitro-vinil)-furano; G0: 2-(2-nitro-vinil)-furano; UC-245: 2-bromo-5-(2-metil-2-nitro-vinil)-furano; UC-244 el 2-(2-metil-2-nitro-vinil)-furano (UC-244); MBr-A: 2-bromo-5-(2-nitro-vinil)-furano; MBr-C: 2-(2-bromo-2- nitro-vinil)-furano.

Los valores experimentales obtenidos están en correspondencia con la alta lipofilidad mostrada por estos

compuestos.

Los resultados del coeficiente de partición experimentales están relacionados con las características del sustituyente. Las moléculas con bromo en la posición R_1 y R_3 del esqueleto 2- nitrovinilfuránico, presentan los mayores coeficientes de partición. Por el contrario, cuando el

átomo de hidrógeno está en esta posición, el coeficiente de partición es menor. Obviamente, el tamaño y la lipofilidad del sustituyeme juegan un rol importante en los resultados finales.

Para la obtención de un modelo teórico del coeficiente de partición, se utilizó una data experimental de 30 derivados 2-nitrovinilfuránicos, según se muestra en el Anexo 8.

El mejor modelo teórico obtenido para el coeficiente de partición n-octanol / agua (Log $P_{oct/a}$) se refleja a continuación:

Log $P_{oct/a} = -0.29 + 0.22 \mu o + 0.13 \mu i + 0.08 m - 7.32 - 10^{-8} \mu i 4 + 1 - 64 - 10^{-8} \cdot \mu i 5 - 0.85 HB1$ (28) N = 30 R = 0.975 S = 0.154 S_Cv = 0.218 F_{exp} = 72.710

donde, N es el número de compuestos utilizados, R es el coeficiente de regresión, S es la desviación estándar de la regresión, Scv es la desviación estándar de la validación cruzada y F_{exp} es la razón de Fisher experimental, la cual demuestra que la regresión es significativa para un 95% de confianza.

El modelo anterior muestra que el coeficiente de partición de los derivados 2-nitrovinilfuránicos

es dependiente de la capacidad de las moléculas para formar puentes de hidrógeno con el solvente (HB1), disminuyendo el Log $P_{oct/a}$.

Los Log $P_{oct/a}$ experimentales y calculados, a través del modelo teórico a 25°C, de los 30 derivados 2nitrovinilfuránicos aparecen en el Anexo 8. También, a través del mismo modelo, fueron predichos los coeficientes de partición de los derivados 2-nitrovinilfuránicos utilizados en el estudio experimental y cuyos resultados aparecen tabulados en la Tabla 5 (segunda columna de datos).

Los parámetros estadísticos del modelo sugieren una alta calidad. El coeficiente de correlación fue alto (sobre 0.97), la desviación estándar fue baja (0.15) y los valores residuales estuvieron por debajo de 0.24. También, la baja desviación estándar del procedimiento de validación cruzada (0.218) evidenció el buen poder predictivo del modelo encontrado.

La ecuación 28 fue obtenida para describir el coeficiente de partición n-octanol / agua a 25°C, pero esta no es posible utilizarla para comparar estos resultados con los medidos experimentalmente en medio buffer (pH=7.4) a 37°C. Por esta razón se aplicó la siguiente ecuación (Palm y col., 1996):

 $\text{Log } P_{\text{oct-7.4}} = \text{Log } P_{\text{oct/a-}} \text{-} \text{Log } (1+10^{(\text{pKa_-74})})$

donde, el resultado final será el coeficiente de partición n-octanol / buffer (pH=7.4) a 25°C. Como se puede observar de la ecuación 29, el Log $P_{oct-7.4}$ depende del valor del pKa. Para solucionar este problema se desarrolló un modelo teórico para esta propiedad físico-química.

El mejor modelo teórico obtenido para los valores del pKa de los 31 fármacos utilizados en el estudio, aparece a continuación:

Los pKa calculados y experimentales de los compuestos analizados aparecen en el Anexo 9.

Los valores de pKa predichos por la ecuación 30, para los nuevos derivados 2-nitrovinilfuránicos determinados experimentalmente, se muestran en la Tabla 5 (tercera columna de datos).

El modelo de pKa encontrado es dependiente de la capacidad de la molécula para formar puentes de hidrógeno con el solvente (HB1), incrementando el valor del pKa. Estos resultados son lógicos ya que la transferencia de un protón entre la molécula acídica y la molécula del solvente, comienza con la formación de un puente de hidrógeno.

El alto coeficiente de correlación (R = 0.984) y la adecuada desviación estándar del modelo, mostró una calidad aceptable para el objetivo final propuesto. Las mayores desviaciones de los valores experimentales son observadas para la Ampicillina y Albuterol, para los cuáles los residuos son -1.23 y 1.10, respectivamente. Ambos compuestos tienen reportados dos valores de pKa por lo que tienen varios grupos con capacidad para donar o aceptar un protón.

Por sustitución de los valores de pK.a en la ecuación 29, se obtienen los Log $P_{oct-7.4}$ a 25°C para los fármacos en estudio. Estos resultados se muestran en la Tabla 5 (cuarta columna de datos).

Los Log $P_{oct-7.4}$ determinados experimentalmente a 37°C se correlacionaron con los valores del coeficiente de partición, obtenidos por la ecuación 29 por un método de regresión lineal, ya que los resultados obtenidos para esta propiedad físico-química fueron a 25°C. Finalmente, la ecuación obtenida fue la siguiente:

S = 0.036

 $\text{Log } P_{\text{oct-7.4}}(37^{\circ}\text{C}) = 0.591 \cdot \text{Log } P_{\text{oct-7.4}}(25^{\circ}\text{C}) + 0.787$

N = 4

R = 0.998

 $F_{exp}(1,2) = 429.060$

El coeficiente de partición predicho por esta ecuación, se muestra en la Tabla 5 (quinta columna de datos).

Caracterización teórica y experimental de la absorción intestinal de nuevos antibióticos

(31)

(32)

La alta correlación obtenida entre el coeficiente de partición obtenido por la ecuación 29 y los valores experimentales a 37 °C para esta propiedad físico-química (R = 0.998), unido a la baja desviación estándar, prueban la calidad de ambas aproximaciones teóricas desarrolladas y permiten estimar los parámetros físico-químicos para los 3 derivados 2-nitrovinilfuránicos no analizados en el presente trabajo. Los valores se muestran en la Tabla 5.

El intercepto de la ecuación de correlación (0.787) podría incluir los errores sistemáticos en la medición del Log $P_{oct-7.4}$. El valor de 0.591 muestra que el coeficiente de partición disminuye más de la mitad cuando la temperatura cambia de 25 °C a 37 °C. Como el Log **P** es una magnitud termodinámica, este resultado puede ser explicado a través de la ecuación transformada de Gibbs- Helmholtz. Por esta razón, la siguiente relación puede expresar la variación de este coeficiente con la temperatura (Guerasimov y col., 1971):

$$LogP = -\frac{\Delta H^0}{2.303RT} + \frac{\Delta S^0}{2.303RT}$$

donde, ΔH° es el cambio de entalpia bajo condiciones estándar, ΔS^{0} es el cambio de entropía bajo condiciones estándar, R es la constante de los gases y Tes la temperatura.

La relación entre las contribuciones de diferentes grupos y las propiedades físico-químicas con las constantes de Hammet y Hansch (describen los efectos electrónicos y lipofilicos de los sustituyentes respectivamente), se determinaron a través de un Análisis de Factores. El total de grupos estudiados y sus contribuciones a la propiedad, se muestran en la Tabla 6.

Las mayores contribuciones en ambas posiciones, al coeficiente de partición, correspondieron NH₂, OH, C(CH₃)₃, CóHs y CH(CH₃)₂. En el caso del pKa, los grupos que afectaron en mayor extensión a la propiedad fueron N(CH₃)₂, C(CH₃)₃, CóHs, C₂H₅ y CH(CH₃)₂.

La contribución estimada de los grupos hidrofílicos (NH₂ y OH) es negativa para el coeficiente de partición y positiva para el pKa. Esto pudiera ser explicado tomando en consideración que la interacción por los puentes de hidrógeno de estos grupos, incrementa la afinidad por el agua de las moléculas y sus aniones. Este resultado es comprobado por el hecho de que la metilación total de estos grupos, cambia el signo de la contribución, debido a que ya no ocurre la interacción con el puente de hidrógeno.

Tabla 6. Contribuciones de grupo a las propiedades físico-químicas (coeficiente de partición y constante de disociación) en las posiciones 5 del anillo furánico y p del doble enlace exocíclico en el esqueleto 2-nitrovinilfuránico. Aplicación de la metodología topológica-subestructural TOPS- MODE.

| Grupo | Log Poct/w | Log Poct/w | pKa ^a | pKa ^b | σm ^c | σ _p ^c | π^d | |
|-----------------------------------|------------|------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------------------|---------|--|
| N(CH ₃) ₂ | 0.547 | 0.508 | -2.098 | -1.928 | -0.1 | -0.63 | -0.18 | |
| NH ₂ | -2.119 | -2.152 | 1.125 | 1.290 | -0.09 | -0.57 | -1.23 | |
| OH | -1.175 | -1.217 | 0.539 | 0.470 | 0.13 | -0.38 | -0.67 | |
| OCH3 | 0.197 | 0.150 | -1.307 | -1.349 | 0.1 | -0.28 | -0.02 | |
| C(CH ₃) ₃ | 1.443 | 1.642 | -2.986 | -1.769 | -0.09 | -0.15 | 1.68 | |
| C ₂ H ₅ | 0.855 | 0.812 | -2.110 | -1.97 | -0.07 | -0.15 | 1 | |
| CH3 | 0.487 | 0.448 | -1.280 | -1.145 | -0.07 | -0.14 | 0.5 | |
| C ₆ H ₅ | 2.939 | 2.903 | -1.645 | -1.622 | 0.06 | -0.01 | 2.13 | |
| F | 0.680 | 0.626 | -0.642 | -0.943 | 0.34 | 0.15 | 0.13 | |
| CI | 0.691 | 0.577 | -0.589 | -1.025 | 0.37 | 0.24 | 0.76 | |
| Br | 0.673 | 0.619 | -0.625 | -0.955 | 0.37 | 0.26 | 0.94 | |
| 1 _ 2 | 0.628 | 0.577 | -0.731 | -1.025 | 0.34 | 0.28 | 1.15 | |
| COOCH3 | 0.165 | 0.185 | -1.062 | -1.332 | 0.35 | 0.44 | -0.01 | |
| COCH3 | 0.644 | 0.651 | -0.869 | -1.149 | 0.36 | 0.47 | -0.55 | |
| CN | -0.309 | -0.213 | 0.319 | -0.254 | 0.62 | 0.7 | -0.57 | |
| CH(CH ₃) ₂ | 1.322 | 1.279 | -2.528 | -2.396 | -0.07 | -0.15 | 1.3 | |
| NO | -0.435 | -0 380 | -0.010 | -0.654 | 0.71 | 0.81 | -0.28 | |

^{*}Contribuciones de grupo en la posición 5 del anillo furánico. ^bContribuciones de grupo en la posición β del doble enlace exocíclico. ^cConstante de Hammet tomada de March, J., 1985.Advanced Organic Chemistry, 3rd Ed., Wiley & Sons, N.Y. ^dConstantes de Hanch tomada de Roelof, F.R. and Raimund, M., 1992. Calculation of drug lipophilicity. The hydrophobic fragmental constant approach. VCH, New York.

Los grupos hidrofóbicos reducen su contribución calculada al coeficiente de partición, en ambas posiciones, en la siguiente secuencia $C_6H_s > C(CH_3)_3 > CH(CH_3)_2 > C_2H_5 > CH_3$. Esto pudiera ser explicado debido a que cuando disminuye el "tamaño" del sustituyeme es menor la posibilidad de interacciones hidrofóbicas con la cadena carbonada del n-octanol.

Como se puede observar en la Tabla 7, el Análisis de Factores mostró que dos autovalores explicaron más del 90% de la varianza. Las contribuciones de grupo, en ambas posiciones del esqueleto 2-nitrovinilfuránico estudiado, tanto al coeficiente de partición como al pKa, están muy relacionadas con la constante de Hansch.

La constante de Hansch y las contribuciones de grupo al coeficiente de partición, están fuertemente conectadas por el factor 1. Este factor determina una relación directamente proporcional, con un 97.4% y 97.3% de la varianza explicada, para la contribución al coeficiente de partición en la posición 5 del anillo furánico y en la posición β del doble enlace exocíclico, y un 81.9% para la constante de Hansch. Esto es un resultado lógico debido a que un incremento en

la constante de Hansch del sustituyeme determina un incremento en la contribución a esta propiedad. Tabla 7. Resultado del Análisis de Factores entre las contribuciones de grupo a las propiedades físicoquímicas (coeficiente de partición y constante de disociación), en las posiciones 5 del anillo furánico y p del doble enlace exocíclico con las constantes de Hammet y Hansch. El método de rotación fue *Varimax*

| Variable | Análisis de Factore | es (Varimax normalized) |
|--------------------|---------------------|-------------------------|
| | Factor 1 | Factor 2 |
| Log P ^a | 0.974 | 0.125 |
| Pka ^a | -0.941 | 0.159 |
| Log P ^b | 0.973 | 0.146 |
| Pka ^D | -0.941 | -0.089 |
| $\sigma_{\rm m}$ | -0.105 | 0.982 |
| σρ | 0.135 | 0.970 |
| π | 0.819 | -0.118 |
| Expl. Var. | 4.366 | 1.990 |
| Prp. Totl | 0.624 | 0.284 |
| | | |

^aContribución de grupo a la propiedad físico-química en la posición 5 del anillo furánico. ^bContribución de grupo a la propiedad físico-química en la posición β del doble enlace exocíclico.

En el caso de la contribución de grupo al pKa, en ambas posiciones, se encontró una fuerte relación negativa entre éstas y la constante de Hansch a través del factor 1, mientras que no hubo relación con la constante de Hammet. La varianza de la constante de Hammet se explicó en un 98.2% y 97.2% por el factor 2. Sin embargo, se observó una relación negativa entre la constante de Hansch y las contribuciones de grupo al pKa. Esto pudiera ser explicado por el hecho de que a mayor valor de la constante de Hanch menor es la estabilidad del anión en la capa acuosa.

La no influencia de efectos electrónicos a través de la cadena (constante de Hammet) en el pKa de los derivados 2-nitrovinilfuránicos estudiados, pudiera explicarse por la no conjugación del Csp2- H del enlace exocíclico con el orbital p ortogonal de la molécula.

3.2.2 Predicción teórica de propiedades de absorción de 2-nitrovinilfuranos.

Los estudios farmacocinéticos y especialmente de absorción de 2-nitrovinilfuranos han sido limitados, por lo que se carecen de datos experimentales que puedan ser utilizados en la obtención de modelos teóricos para estas propiedades. Debido a esta situación, se utilizó un amplio y variado conjunto de datos experimentales de valores de *absorción intestinal en humanos* (AIH). El mejor modelo de clasificación obtenido para la serie de entrenamiento, para los fármacos con

baja absorción intestinal (AIH_B), se muestra a continuación junto con los parámetros estadísticos del análisis discriminante.

AIHB = $-10.681 + 0.096 - \mu_{1.PA} - 0.0006 \cdot \mu_{0}\mu_{1.PA}$

(33)

N = 89 $\lambda = 0.479$ D² = 6.59 F_{cxp} (2, 86) = 46.76

donde, λ es el estadístico de Wilks, D² es el cuadrado de la distancia de Mahalanobis y F_{exp} es la razón de Fisher. Los parámetros estadísticos muestran que la ecuación anterior fue apropiada para discriminar entre compuestos con pobre absorción intestinal de aquellos con moderada-alta. Como se puede apreciar, dentro de las variables del modelo aparecen los momentos espectrales totales ponderados con el área superficial polar. En este caso, el momento espectral μ_0 (relativo al número de átomos en la molécula sin considerar los átomos de hidrógeno), μ_1 (relativo al área superficial polar de la molécula-PSA) y sus interacciones ($\mu_0\mu_1$) juegan un rol importante en la función de clasificación.

En el Anexo 10 se muestran los resultados obtenidos en la clasificación de los compuestos de la serie de entrenamiento.

El modelo clasificó correctamente el 97.18 % de los fármacos de la serie de entrenamiento con valores altos y moderados de AIH y el 83.33 % de los compuestos con pobre AIH. para una clasificación global de 94.38 %. El porcentaje de *falsos positivos* y *falsos negativos* en la serie de entrenamiento fue de 3.4 % (3/89) y 1.2 % (2/89), respectivamente, según se muestra en el Anexo 10. Los falsos positivos son aquellos compuestos con pobre AIH que son clasificados como de moderada-alta, y los falsos negativos son aquellos compuestos con alta-moderada AIH que el modelo los clasifica como de pobre AIH. Desde un punto de vista práctico, en el desarrollo de los modelos de clasificación se considera más importante la predicción de falsos negativos ya que estos son compuestos que serán rechazados por su pobre absorción predicha y por lo tanto, ellos nunca serán evaluados experimentalmente, y su verdadera absorción no sería descubierta. Por el contrario, los compuestos falsos positivos serán detectados en algún momento.

El criterio más importante para evaluar la calidad de un modelo discriminante se basa en los estadísticos de la serie de predicción externa. La ecuación 33 clasifica correctamente el 100 % y el 83.33 % de los compuestos con alta-moderada y con pobre AIH, respectivamente, para una clasificación global de un 94.44 %. No hay falsos negativos y el porcentaje de falsos positivos es de un 5.5 % (1/18). En el Anexo 10 se muestra la clasificación de los compuestos en la serie de

predicción externa. Solamente 5 compuestos fueron mal clasificados con la ecuación 33, donde uno de ellos es la Cefalexina la cual presenta un mecanismo de transporte activo (Clark, 1999).

Los dos descriptores de la ecuación 33 contienen diferente información, uno de ellos (μ_{1-PA}) acerca del área superficial polar y el otro ($\mu_0\mu_{1-PA}$), refleja la interacción entre el área superficial polar y el número de átomos de las moléculas, sin considerar los átomos de hidrógeno, µo-PA - Este último descriptor tiene una información parcial acerca del tamaño de las moléculas. El momento espectral correspondiente al área superficial polar tiene una contribución positiva al valor de AIH, el cual está en correspondencia con la influencia reportada de la capacidad de formación de puentes de hidrógeno sobre esta propiedad biofarmacéutica (Palm y col., 1996; Clark, 1999; Stenberg y col., 2000; Palm y col., 1997). Sin embargo, en nuestro caso, contrario a los estudios publicados, la relación entre el PSA y la AIH es lineal (Palm y col., 1996; Clark, 1999; Palm y col., 1997; Testa y col., 1996). Clark (1999) desarrolló una metodología basada en el cálculo del PSA y obtuvo un método de clasificación adecuado, a través de una relación sigmoidal, principalmente para fármacos pobremente absorbidos. En este estudio Clark estableció un criterio de clasificación que es el siguiente: cuando el fármaco tenía un valor de PSA menor que 61 Å tenía buenas propiedades de absorción y cuando el PSA era mayor de 140 Å los compuestos tenían una baja absorción. Sin embargo, hay varias razones que reducen el poder predictivo de esta aproximación, tales como: de 36 compuestos con valores de AIH ≥90 % (sin incluir compuestos con transporte activo) solamente el 36.1 % tuvo un PSA < 61 Å. También, si los valores del PSA del Loracarbef (117.9), Cefalexina (115.5), Cloranfenicol (118.3), Fenoximetilpenicilina (107.6) y Enalaprilato (115.1) son analizados, podemos apreciar que son prácticamente los mismos, mientras que los valores de AIH están entre 100 y 0 %. Los resultados antes mencionados sugieren y reafirman que es necesario considerar otros factores además del PSA.

Como se observa en la ecuación 33, la segunda variable se caracterizó por la interacción entre el número de átomos de las moléculas y el área superficial polar. Su contribución al valor de AIH fue negativa. Este resultado coincide con la influencia que el tamaño molecular tiene sobre la permeabilidad intestinal (Oprea y Gottfries, 1999). También es conocido que la lipofilidad y la capacidad de formación de puentes de hidrógeno, son dos importantes factores físico-químicos relacionados con la absorción pasiva (Conradi y col., 1996); mientras que el valor del PSA explica

preferentemente la capacidad de formación de puentes de hidrógeno y no se relaciona de forma simple con la lipofilidad. el número de átomos de la molécula sí está directamente relacionado con el tamaño molecular y consecuentemente con la lipofilidad (Egan y col., 2000). Si embargo, como en este estudio el número de átomos fue considerado sin incluir los de hidrógeno, solamente una información parcial del tamaño molecular fue considerada, evitando así un posible efecto redundante de este descriptor, como es señalado por Egan y col. (2000).

En este punto sería lógico preguntarse ¿son los valores de PSA o sus interacciones, apropiados para diferenciar compuestos con alta absorción intestinal (≥ 90 %) de otros con moderada-baja absorción (≤ 90 %), de la misma manera en que estos descriptores son capaces de clasificar los fármacos con pobre AIH?. Para poder responder esto, se desarrolló un segundo análisis discriminante, donde el criterio de selección fue: fármacos con altos valores de AIH (≥ 90 %) y moderado-bajos (≤ 90 %). Además, la aplicación de este modelo después del primero, nos ayudaría a obtener una metodología de clasificación más completa ya que los compuestos clasificados como de alta-moderada absorción por el primer modelo (Ecuación 33), podrían ser diferenciados.

El mejor modelo de clasificación obtenido en la serie de entrenamiento (para fármacos con alta AIH_a) se da a continuación:

 $AIH_{A} = 3.629 - 1.308 \cdot \mu_{1-H} - 0.125 \cdot \mu_{1-PA} + 0.041 \cdot \mu_{1-AM} - 0.001 \cdot \mu_{2-AM} + 0.033 \cdot \mu_{0} \mu_{1-H} + 0.003 \cdot \mu_{0} \mu_{1-PA} - 0.011 \cdot \mu_{0} \mu_{0-PA}$ (34)

N = 89 $\lambda = 0.640$ D² = 2.20 F_{exp}(7, 81) = 6.50

En este modelo se puede ver la influencia de otros tactores, en la clasificación de los compuestos, tales como: hidrofobicidad, área de la superficie polar y masa atómica.

En el Anexo 10, también se aprecian los resultados obtenidos con el segundo modelo de clasificación para los compuestos de la serie de entrenamiento. El modelo clasifica correctamente el 79.55 % de los fármacos con altos valores de AIH y el 80 % de los compuestos con moderada- baja AIH, para una clasificación total de 79.78 %; mientras que la exactitud general obtenida (cuando son excluidos los compuestos no clasificados) es del 83.53 % (71/85). Los porcentajes de compuestos falsos positivos y negativos en la serie de entrenamiento fue de un 10.1 % (9/89) para cada grupo.

La ecuación 34 clasifica correctamente el 83.33 % y 72.73 % de los compuesto con alta AIH y moderada-baja AIH para la serie de predicción externa. La clasificación global fue 77.78 %, lo

cual evidencia la adecuada predictibilidad de la función discriminante. El porcentaje de falsos negativos y positivos fue de un 5.5 % (1/18) y 16.7 % (3/18), respectivamente.

De los compuestos mal clasificados podemos mencionar la Cefalexina, la cual también fue mal clasificada con el primer modelo, corroborando el proceso de transporte activo. También el Prazocin y el Terazozin, con excelentes propiedades de absorción, fueron mal clasificados coincidiendo con lo reportado por Oprea y col. (1999); aunque para el primero ha sido reportado una alta variabilidad que podría afectar los resultados de predicción final, ya que otros autores han reportado un valor de AIH de 68 % (Benet y col., 1996).

En el segundo modelo discriminante (ecuación 34), junto con las variables del primero, aparecen algunos descriptores relacionados con el coeficiente de partición (μ_{1-H}); el peso molecular, sin considerar los átomos de hidrógeno (μ_{1-AM} y μ_{2-AM}); y sus interacciones con el número de átomos de la molécula (μ_0). En la ecuación 34, las variables μ_{1-PA} y μ_0 μ_{1-PA} tienen una contribución contraria a los valores de AIH, si se comparan con las obtenidas por la ecuación 33. Estos resultados son lógicos ya que la segunda función discriminante fue para diferenciar entre compuestos con altos valores de AIH de los de moderado-bajo, contrariamente al primer modelo. Si analizamos la ecuación 34, cuando el valor de PSA (μ_{1-PA}) se incrementa hay una tendencia a disminuir la absorción de compuestos; lo mismo ocurre con el descriptor (μ_{1-H}) que está relacionado con el coeficiente de partición. Por otro lado, el peso molecular ((μ_{1-AM} y μ_{2-AM}) tiene una contribución positiva. Sin embargo, podemos considerar el peso molecular como un simple descriptor que brinda información relacionada tanto con el valor del PSA como con el coeficiente de partición de las moléculas.

Una segunda validación de la calidad de ambos modelos discriminantes, se llevó a cabo sobre 174 compuestos con valores de biodisponibilidad (F) reportados (Benet y col., 1996; Bertz y Granneman, 1997) y cuyos resultados se muestran en el Anexo 11. De estos compuestos, se seleccionaron aquellos con valores de F mayor de un 30 %, ya que los valores de AIH serían también igual o mayores que el 30 %. Con estas condiciones de selección, ambas funciones de clasificación pueden ser validadas; la ecuación 33 solamente detectaría los fármacos con valores de AIH moderados-altos y los compuestos falsos negativos, mientras la ecuación 34 diferenciaría éstos de aquellos con valores bajos de AIH.

La ecuación 33 (modelo para fármacos con pobre AIH) clasifica correctamente el 85.06 % de los fármacos con moderada-alta AIH, mientras que cuando se consideraron los compuestos no clasificados, la exactitud general del modelo fue del 86.05 %. El porcentaje de compuestos falsos negativos en el conjunto de datos fue de un 14.9 % (26/174). Sin embargo, dentro de los compuestos mal clasificados se encuentran 14 fármacos con un mecanismo de transporte activo (ver Anexo 11 en negritas). Si estos compuestos son rechazados del conjunto de datos (considerando que el modelo predictivo fue obtenido de esta forma), el porcentaje de buena clasificación es de un 93.10 % y la exactitud general, de un 94.19 %.

Para validar la ecuación 34 (modelo de alta AIH) se consideraron 89 compuestos con valores de F mayores al 80 %, del conjunto total de 174 compuestos. El porcentaje de buena clasificación fue del 69.66 % (62/89) y la exactitud, de 73.8 % (62/84). De los compuestos mal clasificados 9 son eliminados por presentar transporte activo (ver Anexo 11), por lo que el porcentaje de buena clasificación del modelo fue de un 79.77 % y la exactitud general, de un 84.52 %.

La mala clasificación de 14 compuestos con transporte activo (Cefadroxilo, Minociclina, Cefamandol. Cefradina, Cefazolina, Digitoxina, Doxiciclina, Cefprozil, Cefmetazol, Digoxina, Ampicilina, Cefpodoxima proxetil, Cefaclor y Cefíxima) por la ecuación 33 y los primeros 9 por la ecuación 34 (Benet y col., 1996; Egan y col., 2000; Snyder y col., 1997; Tsuji y Tamai, 1996; Tsuji, 1987; Meshali y Attia, 1978), sugieren que estos fármacos no pueden ser predichos con los descriptores utilizados en este estudio. Otros fármacos pertenecientes a la familia de los macrólidos, tales como: Eritromicina, Claritromicina, Azitromicina y Rifampicina, fueron mal clasificados. Aunque todos estos compuestos tienen una apropiada absorción intestinal, sus valores de PSA y peso molecular (> 500) fueron similares a los de aquellos fármacos con pobre absorción intestinal, por lo que podría pensarse que estos compuestos pueden ser activamente transportados, como señalan Egan y col. (2000) en el caso de la Rifampicina. También estos compuestos con grandes estructuras cíclicas fueron considerados excepciones en el estudio predictivo desarrollado por Sakaeda y col. (2001).

Los resultados obtenidos por la aplicación combinada de los dos modelos discriminantes evidencian, que cuando son considerados procesos de absorción pasiva, no solamente los valores de PSA son predictores eficaces de la AIH, sino que el peso molecular y el coeficiente de partición también deben ser considerados.

El aporte más importante de la aproximación TOPS-MODE al diseño molecular, es la posibilidad de obtener contribuciones cuantitativas, a la propiedad estudiada, de cualquier tipo de subestructura. Varios métodos *silico*" para la predicción de la absorción intestinal, han sido desarrollados (Clark, 1999; Wessel y col., 1998; Palm y col., 1997; Kansy y col., 1998; Oprea y Gottfries, 1999), pero con ninguno de ellos se han evaluado la influencia de fragmentos estructurales sobre las propiedades de absorción. A través de la presente aproximación fueron generados un número de fragmentos estructurales de interés y se determinaron sus contribuciones negativas o positivas al valor de AIH.

En la Figura 2, se muestran las estructuras de los 56 fragmentos seleccionados y sus contribuciones a la AIH. La contribución de estos fragmentos se determinó por la ecuación 34, debido a que este modelo predictivo fue desarrollado para discriminar compuesto con alta AIH de aquellos con valores moderado-bajos de AIH.

F2=0.236 F3=0.858 F4=-0.409 F5=-1.885 F6=-0.232 F7=-0.317 N QNJO N F10=-0.268 F11=-1.421 F12=0.865 F13=1.470 F14=1.959 F8= -0.663 F20=0.871 F16=0.236 F18=0.997 F19=2.257 F15= -1.398 F17=0.339 F24=1.445 F25= -1.053 F23=1.687 F27=1.195 F21=0.098 F22= -0.301 F26=1.711 F30=0.250 F31=1.084 F32=1.706 F33= -1.458 F28=0.224 F29=1.936 o'Yo 0. ~~ F34=1.813 F35=0.692 F37=1.457 F39= -1.126 F36=1.813 F38=1.722 S.N. F44=0.658 F45=0.981 F46= -2.016 F40=0.729 F41=1.162 F42= -1.533 F43=1.961 F51=2.201 F52=1.543 F50=1.455 F56=1.457 F54= -0.396 F55=1.463 F53=1.892

Figura 2. Estructuras y contribuciones de los fragmentos seleccionados a los valores de AIH.

En el diseño de nuevas moléculas, la inclusión o no de fragmentos teniendo una contribución negativa, debe ser evaluada cuidadosamente. A veces, la introducción de un fragmento específico disminuye una propiedad biofarmacéutica y éste debe ser eliminado de las estructuras de los nuevos compuestos; en otros casos este fragmento podría tener una alta contribución a la propiedad biofarmacéutica, pero su contribución a una actividad biológica específica es negativa. Tomando en consideración los aspectos antes mencionados, un balance en la selección de un apropiado fragmento, considerando la relación cinética-dinámica, debe ser alcanzado durante el diseño de nuevas entidades moleculares. Algunos ejemplos de la importancia de la contribución de fragmentos sobre la propiedad estudiada serán discutidos a continuación.

El Aztreonan, un compuesto P-lactámico monocíclico no utilizado en la serie de entrenamiento, tiene una biodisponibilidad oral menor al 1% (Benet y col., 1996).



Figura 3. Estructura química del Aztreonan

En la Figura 3 pueden ser identificados algunos fragmentos como son: F6, F7, F8, F42 y F46 que tienen una contribución negativa al valor de AIH (ver Figura 2). Aunque es evidente que solamente estos fragmentos no son los responsables del bajo valor de AIH, ya que el efecto global es la suma de las contribuciones de todos los fragmentos; sus contribuciones específicas tienen una alta influencia en el efecto negativo. Este resultado podría sugerir que la baja biodisponibilidad del fármaco se debe a una muy pobre absorción intestinal. Otro hecho que confirma este resultado puede ser visto a través del fragmento 46, perteneciente al grupo sulfonamida, debido a que el mismo tiene un efecto significativamente alto en la reducción de la biodisponibilidad oral por reacciones metabólicas de N-acetilación y N-acetiltransferasa (Yoshida y Topliss, 2000).También analizamos el caso de tres 6-fluoroquinolonas utilizadas en este estudio (Ciprofloxacina, Norfloxacina y Trovafloxacina), cuyos valores de AIH y actividades contra *Streptococcus pnuemoniae* (Turnidge, 1999) se muestran en la Figura 4.

Como se puede apreciar en la Figura 4, todos los compuestos tienen una base estructural similar y por esta razón centraremos nuestra discusión solamente en el efecto de diferentes sustituyentes sobre las propiedades biofarmacéuticas y farmacológicas. La mínima concentración inhibitoria (MIC₉₀) disminuye de la Norfloxacina a la Trovafloxacina, indicando un incremento de la actividad farmacológica, y en la misma dirección, el valor de AIH se incrementa.





Figura 4. Estructura química de tres compuestos 6-fluoroquinolónicos y sus valores de AIH y MCI₉₀.

Estos resultados están relacionados con la contribución de diferentes fragmentos por ejemplo: los fragmentos 36 y 50 de la Norfloxacina tienen una contribución positiva sobre el valor de AIH (+ 1.81 y +1.45, respectivamente), en el caso de la Ciprofloxacina hay un ligero incremento positivo cuando el fragmento 50 es cambiado por el 49 (+1.81 y +1.74), y para la Trovafloxacina hay varios fragmentos tales como el 52, 53, 56, 51, 12 y 27 (+1.54, +1.89, +1.46, +2.20, +0.86 y + 1.19) cuyas contribuciones incrementan el valor de AIH (ver Figura 5). Aparentemente, hay una relación entre los fragmentos analizados para los valores de AIH y para las actividades biológicas. Finalmente, con los dos modelos discriminantes obtenidos se predijo el rango de AIH para una serie de compuestos de la familia de los 2-nitrovinilfuranos con marcadas propiedades biológicas. Los resultados alcanzados se muestran en la Tabla 8.

Como puede ser visto, la aproximación TOPS-MODE no solamente permite la correcta clasificación de un amplio conjunto experimental de acuerdo al valor de la AIH, sino que también facilita la determinación de subestructuras que son importantes en el desarrollo de esta propiedad biofarmacéutica.

Tabla 8. Valores de la absorción intestinal en humanos (AIH), determinados teóricamente a partir de dos modelos de clasificación, para nuevos compuestos pertenecientes a la familia de los 2- nitrovinilfuranos. Aplicación de la metodología topológica-subestructural TOPS-MODE.

| Compuesto | Modelo de baja AIH" | Modelo de alta AIH ^b | Rango final de AIH |
|-----------|---------------------|---------------------------------|--------------------|
| Gl | A-M | А | А |
| GO | A-M | А | А |
| UC-244 | A-M | M-B | М |
| UC-245 | A-M | M-B | М |
| MBr-A | A-M | M-B | М |
| MBr-C | A-M | А | А |

Gl: 2-bromo-5-(2-bromo-2-nitro-vinil)-ftirano; GO: 2-(2-nitro-vinil)-furano; UC-245: 2-bromo-5-(2-metil-2-nitro-vinil)-furano; UC-244 el 2-(2-metil-2-nitro-vinil)-furano (UC-244); MBr-A: 2-bromo-5-(2-nitro-vinil)-furano; MBr- C: 2-(2-bromo-2-nitro-vinil)-furano. ^aModelo teórico de predicción de AIH_B, a través de la ecuación (33); ^bModelo teórico de predicción de AIH_a, a través de la ecuación (34); A-M: absorción moderada-alta; M-B: absorción moderada-baja; A: Alta absorción y M: Moderada absorción.

3.2.3 Corroboración experimental de las propiedades de absorción del Gl.

3.2.3.1 Estudio "in vitro" de la absorción intestinal del Gl.

3.2.3.1.1 Cuantificación de Gl por Espectrofotometría UV-VIS

La ecuación de la curva de calibración de la forma y = a + bx se describe por $a = 2.439 \cdot .10^{-5}$ y b = 0.0640. El

intercepto no difiere significativamente de cero. La Figura 5 muestra la curva de calibración obtenida.



Figura 5. Curva de calibración de Gl/n-Hexano en el rango de concentración de 0.05-0.9 fig/mL.

Los parámetros de linealidad calculados para la curva de calibración Gl/n-Hexano cumplen con los criterios de aceptación establecidos (coeficiente de determinación $r^2 = 0.9959$, desviación estándar relativa de la pendiente Sb = 0.97 % < 2 % y coeficiente de variación de los factores de respuesta CVf = 4.74 % < 5 %), pudiendo concluirse que la técnica espectrofotométrica para la

determinación de GI en estudios de absorción intestinal y mecanismo de transporte, es lineal para los rangos de concentraciones establecidos.

La l abia 9 recoge el diseño experimental utilizado (cuatro experiencias posibles: Ta=2 y Tc=2; Ta=5 y Tc=2; Ta=2 y Tc=5; Ta=5 y Tc=5, etiquetados el menor valor como -1 y el mayor como 1), así como los resultados observados en los doce ensayos (réplicas). Los tiempos de agitación y centrifugación seleccionados fueron 2 y 5 minutos pues a tiempos superiores a los 5 minutos no se observaron variaciones significativas en los valores de absorbancia (estudios preliminares).

Tabla 9. Valores de absorbancia obtenidos en el diseño factorial 2² para evaluar los efectos del tiempo de agitación (Ta) y de centrifugación (Te) sobre la absorción del Gl en sacos intestinales de rata.

| - 1 | 2 | 3 | Media ± D.E. |
|-------|---------------------------------------|---|---|
| 0.033 | 0.022 | 0.037 | 0.031 ±0.008 |
| 0.034 | 0.033 | 0.036 | 0.034 ± 0.002 |
| 0.030 | 0.021 | 0.031 | $\boldsymbol{0.027 \pm 0.005}$ |
| 0.039 | 0.044 | 0.057 | $\textbf{0.047} \pm \textbf{0.009}$ |
| | 1 0.033 0.034 0.030 0.039 | Absorbancia 1 2 0.033 0.022 0.034 0.033 0.030 0.021 0.039 0.044 | Absorbancia ^o (Réplicas) 1 2 3 0.033 0.022 0.037 0.034 0.033 0.036 0.030 0.021 0.031 0.039 0.044 0.057 |

"Los valores experimentales de la absorbancia fueron obtenidos según el método de saco intestinal evertido de Wilson-Wiseman. 1954.

Según los resultados del ANOVA (verificando efectos sobre la media) que aparecen en la Tabla 10, observamos que el Ta tiene un efecto significativo sobre la media de la absorbancia.

La Figura 6 nos muestra que a mayor Ta, mayor valor de absorbancia. El tiempo de centrifugación no

presenta un efecto significativo lo cual nos permite considerar cualquiera de sus dos niveles.

 Tabla 10. Resultados del ANOVA, analizando los efecto del tiempo de agitación, tiempo de centrifugación así como sus interacciones, sobre la media de la absorción.

| Fuente de Variación | Suma de Cuadrados | G.L. | Cuadrado medio | Relación-F | Р |
|-----------------------|--------------------------|------|--------------------------|------------|--------|
| Efectos Principales | 4.575 x 10 ¹⁴ | 2 | 2.287 x 10 ¹⁴ | 5.102 | 0.0373 |
| Та | 3.967 x 10 ^{,4} | 1 | 3.967 x 10 ^{,4} | 8.849 | 0.0177 |
| Te | 6.075 x 10' ⁵ | 1 | 6.075 x 10 ^{,5} | 1.355 | 0.2779 |
| Factor de Interacción | 1.841 x 10'4 | 1 | 1.841 x 10'4 | 4.106 | 0.0773 |
| Та-Тс | 1.841 x 10 ⁴ | 1 | 1.841 x 10 ⁴ | 4.106 | 0.0773 |
| Error Experimental | 3.587 x 10 ⁴ | 8 | 4.483 x 10 ¹⁵ | | |
| TOTAL | 0.001 | 11 | | | |

En los resultados del ANOVA (verificando efectos sobre la dispersión) que aparecen en la Tabla 11 no notamos ningún efecto simple significativo, aunque sí se observa que la interacción entre los factores es significativa.



Figura 6. Intervalos LSD para el factor tiempo de agitación, en el análisis de los efectos sobre la media, en la

absorbancia.

La Figura 7 nos muestra que la combinación tiempo de agitación a nivel (+) y tiempo de centrifugación a nivel

(-) produce una reducción sensible en la varianza de la variable absorbancia.





análisis de los efectos sobre la dispersión, en la absorbancia.

De forma general se constató que los niveles óptimos de los factores son tiempo de agitación (nivel +) y tiempo de centrifugación (nivel -) ya que a estos niveles la media no se afecta y la varianza disminuye sensiblemente. En el análisis de los residuos de los modelos no se observa la presencia de algún dato anómalo. El análisis del porcentaje de recuperación, obtenido con los Ta y Te establecidos, mostró un valor de 95.09 ±

3.93 %.

| Fuente de Variación | Suma de Cuadrados | G.L. | Cuadrado medio | Relación-F | Р |
|-----------------------|-------------------|------|----------------|------------|--------|
| Efectos Principales | 2.253 | 2 | 1.126 | 2.940 | 0.1103 |
| Та | 0.861 | 1 | 0.861 | 2.250 | 0.1720 |
| Те | 1.391 | 1 | 1.391 | 3.631 | 0.0932 |
| Factor de Interacción | 2.383 | 1 | 2.383 | 6.221 | 0.0373 |
| Та-Те | 2.383 | 1 | 2.383 | 6.221 | 0.0373 |
| Error Experimental | 3.064 | 8 | 0.383 | | |
| TOTAL | 7.70 | 11 | | | |

Tabla 11. Resultados del ANOVA, analizando los efecto del tiempo de agitación, tiempo de centrifugación

así como sus interacciones, sobre la dispersión de la absorción

3.2.3.1.2 Determinación de Gl en segmentos intestinales.

Del análisis comparativo de los valores de Papp (ver Tabla 12) para cada segmento del tracto utilizado (estómago, duodeno, yeyuno e íleon) no se obtuvieron diferencias significativas, lo que es indicativo de que el transporte del Gl ocurre con la misma intensidad a través de cada porción. **Tabla 12.** Valores del coeficiente de permeabilidad aparente (Papp), en diferentes regiones intestinales de ratas, determinados por el método *"in vitro"* de saco evertido a 37°C y utilizando buffer Ringer Krebs (pH = 7.4). La cuantificación del principio activo fue por espectrofotometría UV-VIS a 360 nm. Los resultados son

expresados como la media \pm D.E. de 4 experimentos.

| Región | Papp (x 10 ⁴ cm/s) | |
|---|--|--|
| Estómago | 1.87 ± 0.12 | |
| Duodeno | $\textbf{2.38} \pm \textbf{0.18}$ | |
| Yeyuno | 2.24 ±0.21 | |
| Ileon | 1.96 ± 0.13 | |
| El método "in vitro" de saco intestinal de ra | tas fue le reportado por Wilson y Wiseman, 1954. | |

Aunque la anatomofisiología del estómago y el intestino delgado difieren, por ser el primero un órgano donde las paredes no están especializadas para la absorción, y en el segundo encontramos vellosidades intestinales que favorecen el contacto del G1 con la mucosa, la similitud del Papp del fármaco entre ambos pudiera atribuirse a la considerable lipofilidad del Gl.

La Tabla 13 muestra los valores promedios del coeficiente de permeabilidad aparente (Papp) del Gl para las diferentes condiciones establecidas en la determinación del mecanismo de transporte.

Tabla 13. Transporte de la dispersión sólida de Gl en PEG_{6000} a través de sacos intestinales evertidos de duodeno de rata, con y sin envenenamiento de los transportadores de membrana, a 37°C y utilizando buffer Ringer Krebs (pH = 7.4). La cuantificación del principio activo fue por espectro fotometría UV-VIS a 360 nm. Los resultados son expresados como la media \pm D.E. de 3 experimentos.

| Condiciones Experimentales | Papp (x 10^{4} cm/s) | |
|------------------------------|------------------------|--|
| Control (Evertido) | 2.66 ± 0.22 | |
| No Evertido ^{a)} | 3.09±0.20 | |
| Evertido (KCN) ^{b)} | 1.19 ± 0.08 | |

a) Transporte serosal a mucosal, b) Superficie mucosal del saco pre-tratada con KCN por 10 minutos.

Como se puede apreciar, el Gl parece atravesar la membrana intestinal del duodeno con relativa facilidad. Los valores de Papp obtenidos son altos, típicos de principios activos fácilmente absorbidos (Sasaki y col., 1994). Los coeficientes de permeabilidad para el control y el segmento evertido (con y sin envenenamiento de los transportadores) fueron similares y no significativos desde el punto de vista estadístico, lo que permite inferir que no existen diferencias direccionales en el transporte de Gl a través de la membrana lipídica, y que fundamentalmente este proceso puede ocurrir por difusión pasiva transcelular.

3.2.3.2 Estudio "in situ" de la absorción intestinal del Gl.

Los resultados de la absorción del Gl en intestino delgado completo y en colon de ratas, a través de la aplicación de la Técnica de Doluisio, se muestran en la Tabla 14.

Tabla 14. Valores de las constantes de velocidad de absorción intestinal del Gl, determinadas "*in situ*" en el intestino delgado y colon de ratas Wistar, a 37° C y utilizando buffer fosfato Sorensen (pH = 7).

| Ratas | Constante de velocidad de absorción | (Ka) h' ¹ |
|------------|-------------------------------------|----------------------|
| 0. | Colon | Intestino delgado |
| 1 | 3.90 | 3.72 |
| 2 | 4.80 | 4.06 |
| 3 | 3.67 | 3.27 |
| 4 | 4.19 | 3.89 |
| 5 | 3.65 | - |
| 6 | 4.03 | |
| Media ± DE | 4.04 (± 0.43) | 3.73 (± 0.34) |

Los resultados anteriores muestran que los valores de la constante de velocidad de absorción son propios de

fármacos con altos valores de absorción (Sánchez-Castaño y col., 2000), por lo que

cabe esperar que el Gl presente un valor de biodisponibilidad cercano al 100 %, si no se ve sometido a un fuerte metabolismo intestinal o hepático. Además, entre los valores medios de Ka obtenidos en las regiones del tracto gastrointestinal evaluadas no se aprecian diferencias significativas, lo cual reafirma los resultados alcanzados en los estudios "m *vitro*" sobre un posible mecanismo de absorción intestinal para el Gl por difusión pasiva transcelular. Esta conclusión se basa en que en el intestino delgado existen dos posibles caminos para el transporte de compuestos, uno a través de la membrana lipoide y otro por poros acuosos de la membrana, mientras que en el colon sólo hay paso a través de la membrana (Plá-Delfina y Moreno, 1981; Martín-Villodre y col., 1986).

3.2.4 Estudios farmacocinéticos y de biodistribución del ¹⁴C-G1.

3.2.4.1 Análisis farmacocinético del ¹⁴C-G1.

Los resultados de las mediciones individuales de radioactividad total presentes en plasma y sangre, después de la administración oral de dosis única de ¹⁴C-G1 en Miglyol[®] 810 N (100 mg/Kg), son mostrados en el Anexo 12. Algunos parámetros farmacocinéticos se muestran en la Tabla 15.

Tabla 15. Parámetros farmacocinéticos del ¹⁴C-G1, en sangre y plasma, posterior a la administración oral (lOOmg/Kg) a ratas Sprague Dawley machos. Los valores son las medias \pm DE de cuatro ratas. La programateca utilizada fue WinNonlinTM 2.1.

| Fluido | Tmáx (h) | Cmáx (µg/mL) | λz (h ^{,1}) | t _{i/2} (h) | AUC _{0-48h} (µgh/mL) | AUC _{0-∞} (µgh/mL) | Vz/F (mL) | Cl/F (mL/h) | MRT (h) |
|--------|----------------|------------------|--------------------------------|-------------------------|----------------------------------|--------------------------------|-----------------------|---------------------|-------------------|
| Plasma | 2.5 (± 0.6) | 9.77 (±2.03) | 0.06 (± 0.01) | 11.86 (±1.67) | 124.49 (± 20.16) | 132.11 (± 20.29) | 3324.26 (± 882.84) | 192.83 (±31.42) | 16.41 (± 1.49) |
| Sangre | 3.7 (±1.5) | 6.91 (± 1.45) | 0.03 (± 0.003) | 25.73 (±2.87) | 147.71 (± 9.32) | 213.26 (± 32.39) | 4373.18 (± 246.26) | 140.07 (± 47.69) | 39.16 (± 6.80) |

tmáx: Tiempo en el cual se alcanza la concentración máxima; Cmáx: Concentración máxima; Xz: Constante de velocidad de eliminación; $t_{1/2}$: Tiempo de vida media de eliminación; $AUC_{0.48}$: Área bajo la curva entre tiempo 0 y 48 horas; $AUC_{0.\infty}$: Área bajo la curva de tiempo 0 a infinito con extrapolación de la fase terminal; Vz/F: Volumen aparente de distribución; Cl/F: Aclarainiento total aparente; MRT: Tiempo medio de residencia.

Las concentraciones medias máximas de la radiactividad total en plasma se alcanzaron a las 2.5 h, mientras que el pico de concentración media en sangre se obtuvo a las 3.7 h, como puede ser visto en la Tabla 15. Este resultado fue similar al obtenido por Ramírez y col. donde el t_{max} de la dispersión sólida de G1 en PEG 6000, administrado por vía oral, se obtuvo a las 2 horas (Ramírez y col., 1994).

Las diferencias entre los perfiles de radioactividad en plasma y sangre podrían atribuirse a una posible captación del Gl por el eritrocito, lo que crearía un nuevo compartimento cinéticamente distinguible que explicaría la diferencia en los perfiles de eliminación. Del análisis de este resultado se aprecia que no existe una correspondencia entre ambos fluidos y que se debe profundizar en el estudio de la captación del Gl por los eritrocitos, reportándose los parámetros farmacocinéticos, de forma específica, para uno de los dos fluidos (preferentemente plasma por ser un fluido más homogéneo). Además la razón entre los valores de las áreas bajo la curva para ambos fluidos (AUC_{plasma}/AUC_{Sangre}) fue de 0.76, indicando de que la radioactividad fue preferencialmente acumulada en eritrocitos.

El tiempo de vida media plasmática del Gl y/o sus metabolitos en la fase final de eliminación ($t_{1/2}$) fue de 11.86 h. Si consideramos este valor, el fármaco debe eliminarse totalmente del organismo cercano a las 80 horas (de 5 a 7 vidas medias), estando en correspondencia con la cantidad de fármaco eliminado (~ 51%) en el último intervalo de tiempo experimental (48h).

El fármaco presenta una considerable distribución en el organismo que se observa a través del valor del volumen aparente de distribución (Vz/F), que fue 3324.26 mL. Este resultado se confirmará posteriormente con el análisis en órganos y tejidos. Como se puede ver, el valor del Vz calculado es mucho mayor que los volúmenes fisiológicos de la rata (Francis y James, 1991), estando esto relacionado con las marcadas características lipofílicas de este fármaco y con un posible enlazamiento de la molécula a las proteínas.

Aunque en el presente trabajo no se realizó un estudio sobre el enlazamiento de Gl a proteínas plasmáticas y tisulares (factores que influyen en la distribución del fármaco en el organismo), en investigaciones anteriores sobre estudios del mecanismo de acción antimicrobiana del Gl (Hoban, 1998) se ha demostrado la capacidad de enlace no específico entre este principio activo y las proteínas, fundamentalmente de la pared celular (en un 75%) y a fracciones citoplasmáticas (en un 18%), lo que explicaría la no coincidencia de este parámetro con los volúmenes fisiológicamente definidos.

Si analizamos el alto valor de aclaramiento plasmático (Cl/F) obtenido de 192.83 mL/h (ver Tabla 15), éste no se corresponde con el volumen sanguíneo de la rata (~ 16 mL), por lo tanto este resultado puede estar influenciado por fuertes procesos metabolicos que conlleven a la eliminación

del metabolito y no del Gl y además a la amplia distribución de la radioactividad por todo el organismo.

3.2.4.2 Análisis de biodistribución del ¹⁴C-G1.

En el Anexo 13 aparecen los valores de concentración de Gl y/o sus metabolitos (radioactividad total) en órganos, tejidos y fluidos después de la administración oral de ¹⁴C-G1 en Miglyol ®810 N en ratas.

Los tejidos seleccionados representan órganos importantes en el proceso de absorción (estómago e intestino delgado) y órganos asociados con la eliminación (riñón, hígado e intestino grueso). Otros órganos (corazón, pulmón, bazo y cerebro) fueron seleccionados debido a su alta irrigación sanguínea, lo que puede provocar que gran cantidad del fármaco llegue a los mismos. El tejido adiposo se analizó tomando en consideración las características poco polares del fármaco bajo investigación, que puede tener una marcada acumulación en este tejido.

El resto de los órganos y fluidos (piel, nodos linfáticos, contenido intestinal y estomacal) se analizaron para completar la distribución del Gl y/o sus metabolitos en el organismo.

Si hacemos un análisis de los datos que aparecen en el Anexo 13 vemos que a los 30 minutos de la administración de la dosis se aprecian niveles de radioactividad en todos los órganos y tejidos estudiados. Estos resultados están en concordancia con los resultados *"in vitro "* e *"in situ "* discutidos anteriormente, donde se evidencia la alta absorción intestinal del Gl. El pico de concentración de ¹⁴C-G1 se alcanzó a las 3 horas en casi todos los tejidos. La mayor cantidad de radioactividad aparece en el estómago e intestino delgado (en las tres primeras horas), resultados que son lógicos ya que la administración fue por canulación oral.

Los valores iniciales de radioactividad detectados en riñón y vejiga urinaria deben corresponderse a la presencia del metabolito y no del Gl, ya que el riñón capta fundamentalmente estructuras polares, para luego almacenarlas en la vejiga y posteriormente eliminarlas a través de la orina. Estos resultados se relacionan con los valores de excreción que se expondrán más adelante y concuerdan con los altos valores de aclaramiento obtenidos.

Los elevados niveles de radioactividad detectados en riñón fueron probablemente debido a una concentración renal del metabolito antes de ser eliminado a través de la orina y el elevado contenido de radioactividad en la vejiga pudo estar causado por una retro-difusión o

contaminación del tejido por la orina, aunque la causa de su alta variabilidad es desconocida (Mast y col., 1983). Los picos de concentración de radioactividad para el bazo, pulmón, corazón y cerebro fueron inferiores al de los otros órganos analizados. Estos resultados pudieran estar dados por un fuerte efecto de primer paso intestinal y un acentuado metabolismo hepático que provocan una marcada pérdida del fármaco génesis durante su distribución en el organismo y que conlleva a que sólo el fármaco libre que escape de ambos procesos metabólicos, pudiera alcanzar estos órganos. Es significativo señalar que la mayoría de los tiempos de vida media de eliminación de los diferentes órganos son superiores al t_{1/2} plasmático, con excepción del intestino delgado, intestino grueso y vejiga urinaria, lo que da criterio de una posible unión a proteínas tisulares.

En el caso específico del tejido cerebral se presentaron los menores valores de concentración de radioactividad, sin embargo la eliminación desde este tejido fue bastante lenta ($t_{1/2} = 19.08$ horas). Este comportamiento al parecer contradictorio puede estar relacionado con un transporte del Gl al parénquima cerebral a través del líquido cefalo-raquídeo, ya que se ha demostrado que la formación y movimiento de este fluido es relativamente más lento en comparación con la rápida velocidad del flujo sanguíneo-cerebral. Las sustancias que son transportadas al cerebro por este mecanismo, su entrada y salida de este tejido es extremadamente lenta ($t_{1/2}$ de varias horas) en relación con las que pasan a través de los capilares sanguíneos ($t_{1/2}$ de minutos) (Teorell y col., 1974).

Los coeficientes de distribución correspondientes a los 12 tejidos y glándulas estudiadas se muestran en la Tabla 16 como una función del tiempo luego de la dosis.

El coeficiente de distribución calculado en el tiempo, en función de la actividad intrínseca incorporada en los órganos más importantes de captación, permite comprobar que los órganos de más interés en la captación respecto a la sangre son estómago e intestino delgado (principalmente en las primeras 6 horas). El coeficiente de distribución de tejidos altamente metabólicos como riñón e hígado alcanzaron valores máximos entre 1 y 2 h, respectivamente, aunque en el caso del hígado, el valor alcanzado es prácticamente el mismo desde 0.5 hasta 2 h. Para el resto de los tejidos examinados los mayores coeficientes de distribución estuvieron entre 0.5-2 h. La vejiga urinaria tuvo dos picos para este parámetro, a las 0.5 h y a las 2 h, sugiriendo la presencia de dos compuestos diferentes.

Tabla 16. Coeficiente de distribución (razón de dpm/g de tejido a dpm/mL de sangre) de la radioactividad del ¹⁴C-G1, en diferentes órganos y a diferentes tiempos. Administración de una dosis oral única de 100 mg/Kg en ratas Sprague Dawley. Los valores son las medias \pm DE de cuatro animales.

| Tejido | 0.5h | lh | 2h | 3 h | 6h | 12h | 24h | 48h |
|--------------|------------------|------------------|-----------------------------------|-----------------|---------------|----------------|---------------|----------------|
| Bazo | 2.6 ±2.2 | 1.4 ± 0.8 | 1.2 ± 0.3 | 0.9 ± 0.3 | 0.7 ± 0.1 | 0.9 ± 0.2 | 0.8 ± 0.3 | 0.9 ± 0.1 |
| Corazón | 0.7 ± 0.1 | 0.8 ± 0.5 | 0.9 ± 0.1 | 0.8 ± 0.4 | 0.5 ± 0.1 | $0.6\ \pm 0.1$ | 0.4 ± 0.1 | 0.4 ± 0.1 |
| Pulmón | 1.3 ± 0.5 | 1.9 ± 1.4 | 1.5 ± 0.2 | 1.5 ± 0.8 | 0.9 ± 0.2 | $1.2\ \pm 0.6$ | 0.9 ± 0.3 | 1.1 ± 0.3 |
| Cerebro | 0.3 ± 0.1 | 0.3 ± 0.2 | 0.5 ± 0.1 | 0.4 ± 0.2 | 0.3 ± 0.1 | 0.4 ± 0.1 | 0.3 ± 0.1 | $0.2\ \pm 0.1$ |
| TejidoAdip. | 4.6 ± 2.3 | 3.3 ± 2.5 | 2.5 ± 1.8 | 4.1 ± 2.9 | 0.5 ± 0.1 | 0.4 ± 0.2 | 0.3 ± 0.1 | 0.3 ± 0.1 |
| NodoLinfát. | 3.6 ± 2.8 | 0.9 ± 0.6 | 1.1 ± 0.1 | 0.9 ± 0.4 | 0.5 ± 0.2 | 0.9 ± 0.5 | 0.4 ± 0.1 | 0.6 ± 0.1 |
| Vejiga Urin. | 15.3 ± 8.4 | 7.8 ± 2.8 | 29.3 ± 14.0 | 7.9 ±6.6 | 6.1 ±3.3 | 4.1 ± 2.7 | 1.3 ± 0.9 | 1.2 ± 0.4 |
| Intestino G. | 2.8 ± 2.2 | 1.7 ± 0.3 | 3.8 ± 2.2 | 2.9 ± 2.4 | 2.6 ± 1.4 | 4.3 ± 1.7 | 1.4 ± 0.1 | 0.8 ± 0.2 |
| Hígado | 4.0 ± 2.2 | 3.9 ± 2.6 | 4.0 ± 2.1 | 3.7 ± 1.4 | 1.5 ± 1.4 | 1.9 ±0.8 | 1.4 ± 0.6 | 1.6 ± 0.4 |
| Riñón | 10.1 ± 3.2 | 15.1 ± 6.5 | 10.1 ± 3.5 | 7.5 ± 3.9 | 4.9 ± 0.9 | 5.3 ± 1.8 | 2.7 ± 0.9 | 3.0 ± 0.6 |
| Estómago | 63.4 ± 20.3 | 105.2 ± 67.0 | $\textbf{28.8} \pm \textbf{13.7}$ | 19.1 ± 15.0 | 7.9 ± 4.8 | 6.9 ±4.6 | 3.9 ± 0.6 | 6.8 ± 4.4 |
| Intestino D. | 110.8 ± 57.8 | 87.8 ± 33.2 | 49.6 ± 8.9 | 29.2 ± 6.0 | 4.1 ± 2.3 | 1.5 ± 0.4 | 0.7 ± 0.2 | 0.6 ±0.1 |
| | | | | | | | | |

También en la Tabla 16 se aprecia a las 12 h la aparición de un segundo pico más pequeño del coeficiente de distribución en casi todos los tejidos no-gastrointestinales. Este comportamiento puede estar dado por la presencia de compuesto génesis y metabolitos, donde diferentes tejidos podrían tener una acumulación preferencial por el Gl, mientras que otros retienen diferentes metabolitos.

3.2.4.3 Excreción de la radioactividad en orina y heces fecales.

Como se observa en la Tabla 17 la mayor parte de la radioactividad fue eliminada por la orina, y se produce fundamentalmente durante las primeras 12 horas.

Si analizamos cuidadosamente estos resultados podría esperarse que de acuerdo a las características lipofilicas del Gl, su vía de eliminación principal debería ser las heces fecales, sin embargo el fármaco fue excretado por la orina (fluido por donde se eliminan los metabolitos más polares). Esto nos reafirma lo anteriormente planteado de un posible metabolito con características estructurales similares al principio activo Gl, ya que el comportamiento de distribución tisular de la radioactividad total no sufrió ningún tipo de variación que fuera indicativa de la existencia de un metabolito muy diferente al compuesto original.

| Período de colección | | $(X \pm D.E.)$ | | | |
|--------------------------|-------|----------------|-------|-------|------------------|
| (hr) | | | | | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| Heces | | | | | |
| 0 12 | 2.36 | 2.95 | - | 5.60 | 2.73 ± 2.30 |
| 12-24 | 5.51 | 4.85 | 6.96 | 10.18 | 6.88 ± 2.37 |
| 24-36 | 7.60 | 6.05 | 7.81 | 11.38 | 8.22 ± 2.25 |
| 36-48 | 7.70 | 6.14 | 8.27 | 11.57 | 8.43 ± 2.29 |
| Orina | | | | | |
| 0-4 | . 50 | C C C C C | 15.79 | 6.23 | 11.01 ± 6.76 |
| 4 O 4 - 5 8.12 | 34.10 | 39.95 | 36.37 | 21.87 | 33.08 ± 7.84 |
| 12-24 | 37.28 | 45.06 | 42.80 | 26.79 | 37.99 ± 8.14 |
| 24-36 | 39.07 | 47.22 | 44.27 | 27.71 | 39.58 ± 8.59 |
| 36-48 | 39.68 | 47.69 | 44.77 | 28.24 | 40.11 ± 8.56 |
| Tejidos | 1.10 | 0.82 | 0.78 | 0.66 | 0.84 ±0.19 |
| Tracto gastroint. | 0.49 | 0.35 | 0.47 | 0.28 | 0.40 ± 0.10 |
| Jaula Metabólica | 0.59 | 4.26 | 0.29 | 1.16 | 1.56 ± 1.83 |
| Total | 100 | 1 28 | A. A. | | |
| 48 | 49.56 | 59.26 | 54.58 | 41.91 | 51.32 ± 7.42 |

Tabla 17. Excreción acumulada de la radioactividad total por heces, orina y tejidos, posterior a la

administración oral de 100mg/Kg de¹⁴C-Glen Miglyol 8ION, en ratas Spragüe Dawley macho.

La no total recuperación de la radioactividad luego de la administración oral puede ser debido a la baja actividad específica del ¹⁴C-G1 (8 jiCi/mL por rata), lo cual limitó el conteo de la radioactividad, o a la formación de dióxido de carbono radioactivo u otra especie volátil.

3.3 Conclusiones Parciales

1- Los modelos teóricos obtenidos para la predicción del coeficiente de partición y de la constante de disociación de los derivados 2-nitrovinilfuránicos evidencian la interrelación entre estas propiedades con la capacidad de las moléculas para formar puentes de hidrógeno. Además el coeficiente de partición está directamente relacionado con el factor lipofílico (constante de Hansch) y la constante de disociación de forma indirecta, no existiendo evidencias del efecto electrónico de los sustituyentes sobre estas propiedades.

2- El área superficial de las moléculas y sus interacciones con el número de átomos de la molécula (sin incluir átomos de hidrógeno), evidenciaron su capacidad para discriminar los compuestos con baja absorción intestinal de aquellos que tienen valores moderado-altos; sin embargo estos factores no fueron apropiados para diferenciar los compuestos con alta absorción de otros con moderada-

baja. La incorporación, a los descriptores anteriores, de la hidrofobicidad y la masa atómica permitió solucionar la problemática planteada.

3- Los modelos discriminantes obtenidos mostraron su adecuado poder predictivo en el tamizaje virtual desarrollado sobre 174 compuestos con valores de biodisponibilidad reportados.

4- Los estudios de absorción "*in vitro*" e "*in situ*" para el Gl evidencian que el compuesto presenta una alta absorción intestinal y que el proceso ocurre por difusión pasiva transcelular, corroborando los resultados teóricos propuestos para este compuesto.

5- El estudio *"in vivo*" de caracterización farmacocinética y biodistribución del ¹⁴C-G1 puso de manifiesto la buena capacidad de absorción de este producto al obtenerse los picos de concentración plasmática entre las 2 y 3 horas y valores de concentración de radioactividad en todos los órganos y tejidos analizados desde los 30 minutos de su administración.



-DiscusionGeneral

CAPITULO IV. DISCUSIÓN GENERAL

De forma general, podemos plantear que los momentos espectrales, obtenidos con el TOPS- MODE. son descriptores estructurales que describen adecuadamente las propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas-farmacológicas evaluadas para una familia de fármacos con cierta similitud estructural y que ha sido ampliamente estudiada como es el caso de las 6- fluoroquinolonas. Para estas propiedades se observó una influencia marcada de la lipofilidad y la capacidad de formación de puentes de hidrógeno en los valores alcanzados, aunque no debemos dejar de señalar que el factor electrónico puede modular el proceso de absorción. La calidad estadística de los modelos teóricos obtenidos se demostró a partir de la determinación experimental de estas propiedades para algunos miembros de la familia.

En concordancia con estos resultados la predicción teórica de las propiedades físico-químicas de los 2nitrovinilfuranos arrojó que la capacidad de formación de puentes de hidrógeno de la molécula con el solvente incrementa el valor del pKa e influye negativamente sobre el coeficiente de partición, sin embargo, el tamaño molecular, estrechamente vinculado con la lipofilidad del fármaco, disminuye el valor del coeficiente de partición. Todo lo anterior demuestra la influencia de estas propiedades en los procesos físicos que gobiernan la absorción (Egan y col., 2000) y reafirma que para estimar la habilidad de un compuesto para penetrar las membranas biológicas se debe considerar tanto el efecto hidrofóbico como el hidrofílico (Conradi y col., 1996).

Para la predicción de la absorción intestinal de los 2-nitrovinilfuranos se utilizó un amplio conjunto de datos experimentales debido a que para esta nueva familia prácticamente no se reportan datos farmacocinéticos. En este caso también quedó evidenciada la influencia del coeficiente de partición, el área superficial polar y sus interacciones con el número de átomos de la molécula en el proceso de absorción, además la combinación de modelos discriminantes permitió separar los compuestos con transporte activo de aquellos con absorción pasiva.

No obstante, como la finalidad de los modelos teóricos desarrollados para la predicción de propiedades físico-químicas y de absorción es poder identificar dentro de una gran base de datos, aquellas moléculas con mejores posibilidades, fueron evaluados varios representantes de la familia de los 2-nitrovinilfuranos con marcada actividad biológica. Los resultados experimentales de determinación del coeficiente de partición (octanol-buffer salino a 37°C) para los cuatro 2-

-Discusión General

nitrovinilfuranos (GO, Gl, UC-244 y UC-245) demostraron que los valores teóricos predichos eran adecuados.

Debido a la imposibilidad de realizar estudios en humanos con fármacos que todavía se encuentran en estudios preclínicos para su posible administración por la vía oral, los altos valores de absorción en humanos predichos por los modelos discriminantes para un compuesto de esta familia (Gl) fueron corroborados experimentalmente por métodos *"in vitro"*, *"in situ"* e *"in vivo*

Los coeficientes de permeabilidad intestinal aparente del Gl fueron independientes de la región gastrointestinal y sus valores ($\geq 2 \cdot 10^{-4}$ cm/s) corresponden a compuestos que son bien absorbidos en humanos (Stewart y col., 1995; Amidon y col., 1988; Fagerholm y col., 1996; Sasaki y col., 1994). Además, la no diferencia significativa entre los valores de Papp cuando el segmento intestinal está o no evertido es una evidencia que el compuesto presenta un posible mecanismo de transporte pasivo transcelular, hecho que concuerda con los resultados alcanzados con los modelos teóricos.

Los resultados de la constante de velocidad de absorción aparente, en experimentos "*in situ*", para el Gl (Ka = 3.73 h^{-1}) también son indicativos de que el compuesto presenta una alta absorción intestinal (Sánchez-Castaño, 2000). La similitud entre los valores de Ka en intestino delgado y en colon es otra prueba del posible mecanismo de transporte intestinal por difusión pasiva transcelular. Finalmente, se desarrolló un estudio farmacocinético y de biodistribución para el ¹⁴C-G1 administrado oralmente con el objetivo de evaluar su comportamiento "*in vivo*". Los resultados concuerdan con los experimentos anteriores, pues el pico de absorción se alcanzó a las 2.5 horas y los valores del volumen de distribución evidenciaron las marcadas características lipofílicas de este compuesto ($L_{og} P_{oct/7.4} = 2.49$). Además si observamos el Anexo 8 desde los 30 minutos aparecen valores de radioactividad en todos los tejidos analizados, lo cual reafirma la rápida absorción y extensa distribución del producto.

Todos estos estudios experimentales han permitido confirmar la validez de los resultados "*in silico*". Sin embargo, los hallazgos encontrados en el presente trabajo deben ser posteriormente evaluados en un estudio farmacocinético más profundo, para de esta forma identificar posible formación de metabolitos y evaluar su incidencia sobre la respuesta farmacológica del producto.



-Conclusiones

CONCLUSIONES GENERALES

Luego de concluido el trabajo experimental y atendiendo a los resultados obtenidos, se ha llegado a las siguientes conclusiones:

- 1- Los modelos teóricos de predicción de propiedades físico-químicas y farmacocinéticasfarmacológicas de 6-fluoroquinolonas revelaron que la lipofilidad, así como la presencia de grupos polares y no polares en la estructura son factores determinantes en el proceso de absorción intestinal, no siendo tan marcada la influencia de factores electrónicos y estéricos. La corroboración experimental de las predicciones "*in silico*" de las propiedades anteriores evidenció la robustez y calidad de los modelos teóricos encontrados.
- 2- Los modelos teóricos de predicción de propiedades fisicoquímicas de 2-nitrovinilfuranos evidenciaron la estrecha relación de estas propiedades con las características lipofílicas y la capacidad de formación de puentes de hidrógeno de los compuestos estudiados. La validación experimental de las predicciones teóricas demostró la capacidad de estimación de estas propiedades para nuevos derivados 2-nitrovinilfuránicos.
- 3- Se demostró a través de los modelos discriminantes generales obtenidos para la predicción de la absorción intestinal de fármacos en humanos, la influencia del área superficial polar, el tamaño molecular y la lipofilidad en la diferenciación de compuestos con baja, moderada y alta absorción intestinal.
- 4- Se demostró, a partir de la determinación del coeficiente aparente de permeabilidad intestinal y la constante aparente de velocidad de absorción, que el producto Gl presenta una alta absorción intestinal y un mecanismo de transporte por difusión pasiva transcelular, lo que concuerda con las propiedades fisicoquímicas predichas y determinadas experimental mente para este compuesto.
- 5- Se encontró, luego de la caracterización farmacocinética no compartimental y el estudio de biodistribución, que el ¹⁴C-G1 después de la administración oral en Miglyol ® 810 N, presenta una rápida absorción gastrointestinal con valores máximos entre las 2 y 3 horas; una amplia distribución a tejido y una lenta eliminación, fundamentalmente a través de la orina; alcanzándose los mayores niveles de concentración de la radioactividad (Gl y/o metabolitos) en el tracto gastrointestinal (estómago e intestino delgado) y tejidos

-Conclusiones

altamente irrigados y con alta capacidad de eliminación como hígado, riñón y vejiga urinaria.

- 6- Se comprobó que los resultados alcanzados en los estudios de absorción "in vitro", "in situ" e "in vivo" del Gl avalan los estudios "in silico", lo que demuestra la fiabilidad y calidad de los modelos teóricos.
- 7- Se evidenció que la metodología propuesta de interrelación entre los modelos "*in vitro*", "*in situ*", "*in vivo*" e "*in silico*", proporciona una valiosa herramienta en el estudio de procesos biológicos de absorción de fármacos, permitiendo de forma muy rápida obtener resultados confiables que de ser evaluados en modelos biológicos, representaría un gasto considerable de recursos humanos y financieros, con el consecuente retraso comercial de aquellos compuestos con mayores potencialidades.

irecció IICM I


-Recomendaciones

RECOMENDACIONES

- 1. Realizar los ensayos biológicos de absorción intestinal de los otros derivados 2-nitrovinilfuránicos que resultaron tener una alta absorción intestinal, por los métodos " *in silico*", y que presentan una marcada actividad biológica.
- Desarrollar un tamizaje "*in silico*", a través de los modelos teóricos de absorción intestinal obtenidos, a los más de 700 nuevos compuestos con los que cuenta el CBQ e identificar tempranamente los más adecuados desde el punto de vista de la absorción.
- 3. Realizar un estudio particular de metabolismo del Gl, con un enfoque farmacocinético, para de esta forma identificar mas profundamente los posibles pasos de formación de metabolitos, expresando las posibles incidencias sensitivas y temporales con la respuesta farmacológica, para de este modo ahondar en la relación beneficio-riesgo de este compuesto.
- 4. Desarrollar nuevos modelos "*in silico*", con la utilización de la aproximación TOPS-MODE, para la predicción de propiedades farmacocinéticas de distribución, metabolismo y eliminación, en aras de extender la metodología utilizada en el presente trabajo al resto de los procesos farmacocinéticos.



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- 1. Acra S.A., Ghishan F.K. Methods for investigating intestinal transport. J. Parent. Ent. Nut., 15:93S-98S, 1991.
- Aïache J.M., Devissaguet J.Ph., Guyot-Hermann A.M. Biofarmacia. El Manual Moderno. México, 1983.
- Ajay W., Walters P., Murcko M.A. Can we learn to distinguish between "drug-like" and "nondruglike" molecules?. J. Med. Chem., 41:3314-3324, 1998.
- Alonso I.G., Lanao J.M., Domínguez-Gil A. "Evaluación histórica de la Biofarmacia y Farmacocinética, una nueva disciplina farmacéutica". Industria Farmacéutica. 2:151-156, 1990.
- Ambudkar S.V., Dey S., Hrycyna C.A., Ramachandra M., Pastan I., Gottesman M.M. Biochemical, cellular, and pharmacological aspects of the multidrug transporter. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 39:361-398, 1999.
- Amidon G.L, Yalkowsky S.H., Anik S.T. and Valvani S.C. Solubility of nonelectrolytes in polar solvents. V. Estimation of solubility of aliphatic monofunctional compounds in water using a molecular surface area approach. J. Phys. Chem., 79:2239-2246, 1975.
- Amidon G.L., Leesman G.D., Elliott R.L. Improving Intestinal Absorption of Water- Insoluble Compounds: A Membrane Metabolism Strategy. J. Pharm. Sci., 69(12): 1363-1368, 1980.
- Amidon G.L., Sinko P.J., Fleisher D. Estimating Human Oral Fraction Dose Absorbed: A Correlation Using Rat Intestinal Membrane Permeability for Passive and Carrier- Mediated Compounds. Pharm. Res., 10(5):651-654, 1988.
- Andrews C.W., Bennett L., Yu L.X. Predicting human oral bioavailability of a compound: Development of a novel quantitative structure-bioavailability relationship. Pharm Res., 17:639-644, 2000.
- Ansel HC, Popovich NG. Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Quinta edición. Philadelphia, London: Lea & Febiger, 1990.
- 11. Arlintong S. Pharma 2005-An Industrial Revolution in R & D. Pharma. Exec., 20:74-84, 2000.

- Arreche A., García M., Rodríguez A., Panadero F.J. Nuevos medicamento comercializados en España. Grepafloxacina y Levofloxacina, Panorama Actual Med., 22:610-613, 1998.
- Artursson P., Borchardt R.T. Intestinal drug absorption and metabolism in cell cultures: Caco-2 and beyond. Pharm. Res. 14:1655-1658, 1997.
- Artursson P., Karlsson J. Correlation between oral drug absorption in humans and apparent drug permeability coefficients in human intestinal epithelial (Caco-2) cells. Biochem. Biophys. Res. Commun., 175:880-885, 1991.
- 15. Artursson P. Epithelial Transport of Drug in Cell Culture I: A Model for Studying the Passive Diffusion of Drugs over Intestinal Absorption (Caco-2) Cells. J. Pharm. Sci., 79:476, 1990.
- 16. Balaz S., Sturdik E., Drobnica L. Biochemically important reactions of 2-furylethylenes. Characterization of the reactivity towards thiol. Coll. Czech. Chem. Commun., 47: 1659-1666, 1982.
- Balaz S., Sturdik E., Rosenberg M., Augustin J., Skara B. Kinetics of drug activities as influenced by their physicochemical properties: Antibacterial effects of alkylating 2- furylethylenes. J. Theor. Biol., 131:115-134, 1988.
- Ball J.W., Jurs P.C. Simulation of Polysaccharide ¹³C Nuclear Magnetic Resonance Spectra Using Regression Analysis and Neural Networks. Anal. Chem., 65:3615-3621. 1993.
- Barlow D., Satoh T. The design of peptide analogues for improved absorption. J. Contr. Rel. 29:283-291, 1994.
- Barr W.H., Riegelman S. Intestinal Drug absorption and Metabolism I: Comparison of Methods and Models to Study Physiological Factors of In Vitro and In Vivo Intestinal Absorption. J. Pharm. Sci., 59(2): 154-163, 1970.
- Barthe L., Woodley J., Houin G. Gastrointestinal absorption of drugs: methods and studies. Fundam. Clin. Pharmacol. 13:154-168, 1999.
- Barthe L., Woodley J.F., Kenworthy S., Houin G. An improved everted gut sac as a simple and accurate technique to measure paracelullar transport across the small intestine. Eur. J Drug Metabol. Pharmacok., 23(2):313-323, 1998.

- 23. Benet L.Z., Galeazzi R.L. Noncompartmental determination of the steady-state-volume of distribution. J. Pharm. Sci., 68:1071-1074, 1979.
- Benet L.Z., Øie S., Schwartz J.B. Design and optimisation of dosage regiments; pharmacokinetic data. In: Hardman J.G., Limbird L.E., Gilman A.G. (eds.). Pharmacological Basis of Terapeutics, 9th ed., McGraw-Hill: New York, pp. 1707-1793, 1996.
- Bergan T. Pharmacokinetics of the fluoroquinolonas. In vitro properties of the quinolones. In: Andriole V.T. (ed.) The Quinolones, 2nd edition. San Diego: Academic Press, pp. 143-182, 1998.
- Bermejo M.V, Merino M., Garrigues T.M, Plá-Delfma J.M., Mulet A., Vizet P., Trouiller P., Mercier C. Validation of a drug absorption biophysical model by the PATQSAR system, J. Pharm. Sci. 88:398-405, 1999.
- Bermejo M.V., Ruiz-Garcia A. Oral permeability predictions-from in silico to in vivo models. Business Briefing Pharmatech 2002, 175-180, 2002.
- Bertz R.J., Granneman G.R. Use of In Vitro and In Vivo data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions. Clin. Pharmacokinet., 32:210-258, 1997.
- Blondeau J.M., Castañedo N., González O., Medina R., Silveira E. In vitro evaluation of GI: A novel antimicrobial compound. Int. J. Antimicrob. Agents, 11(2): 163-166, 1999.
- Bohets H., Annaert P., Mannes G., van Beijsterveldt L., Anciaux K., Verboven P., Meuldermans W., Lavrijsen K. Strategies for Absorption Screening in Drug Discovery and Development. Curr. Topics Med. Chem., 1:367-383, 2001.
- Bonal J., Domínguez G.A. "Farmacia Hospitalaria". Ed. Medicina Internacional SA, pp.436-38, 1992.
- 32. Borst P., Evers R., Kool M., Wijnholds J. A family of drug transporters: the multidrug resistanceassociated proteins. J. Natl. Cancer Inst. 92:1295-1302, 2000.
- Bravi G., Wikel J.H. Application of MS-WHIM descriptors: 3. Prediction of molecular properties. Quant. Struct.- Act. Relat. 19:39-49, 2000.
- Broddie B.B. Kinetics of absorption, distribution, excretion and metabolism of drug. J. Pharmacol. Tech. Drug Eval., 7:69-88, 1989.
- 35. Brown S.A. Fluoroquinolones in animal health, J. Vet. Pharmacol. Ther. 19:1-14, 1996.

- Bryskier A., Chantot J.F. Classification and structure-activity relationship of fluoroquinolonas. Drugs 49:16-28, 1-995.
- Buchwald P. and Bodor N. Octanol-water partition: searching for predictive models. Curr. Med. Chem. 5:353-380, 1998.
- **38.** Burton P.S., Conradi R.A., Hilgers A.R., Ho N.N.F., Maggiora L.L. The relationship between peptide structure and transport across epithelial cell monolayers. J. Contr. Rel. 19:87-98, 1992.
- Busto U.E., du Souich P., Erill S., Naranjo C.A., Ogilvie R.I. Farmacocinética Clínica: absorción de fármacos. In: Naranjo C.A., du Souich P., Busto U.E., (Eds.). Métodos en la Farmacología Clínica. Toronto:OPS, pp. 95-103, 1992.
- Buur A., Trier L., Magnusson C., Artursson P. Permeability of 5-fluorouracil and prodrugs in Caco-2 cell monolayers. Int. J. Pharm. 129:223-231, 1996.
- 41. Cabrera M.A., Fernández E., Bécquer M.A., Pérez J., Castañedo N. Estudio de la permeabilidad del ³H-l-(5-bromofur-2-il)-2-bromo-2-nitroeteno luego de su administración percutánea en ratas. Act. Farm. Bonaeren. 20:181-184, 2001.
- 42. Caldwell G.W. Compound optimisation in early-and late-phase drug discovery: Acceptable pharmacokinetic properties utilizing combined physicochemical, in vitro and in vivo screens. Curr. Opin. Drug Discovery Dev., 3:30-41, 2000.
- 43. Carr K.E., Toner P.G. Morphology of the Intestinal Mucosa. In: Csaky JZ, (Ed.). Pharmacology of the Intestine. New York: Spriger-Verlag, pp. 1-50, 1984.
- 44. Casabó V.G., Núñez-Benito E., Martínez-Coscollá A., Miralles-Loyola E., Martín- Villodre A., Plá-Delfina J.M. Studies on the reliability of a bihyperbolic functional absorption model. II. Phenylalkylamines, J. Pharmacokin. Biopharm. 15:633-643, 1987.
- 45. Castañedo N., Goizueta R., Pérez J., González J., Silveira E., Cuesta M., Martinez A., Lugo E., Estrada E., Carta A.C., Navia O., Delgado M.S. Procedure for the obtainment of l-(5-bromofur-2-yl)-2 bromo-2-nitroethene and its microcide action. Cuban patent 22446. European patent, 0920804. Canadian patent, 2,147,594. Japan patent, 3043003 and 2875969, 1994.
- 46. Castañedo N y Gaitán E. Nuevo procedimiento para la obtención del 2-bromo-5-(2- bromo-2nitrovinil)-furano. Patente cubana, solicitud 2000-0008. Patente PCT, solicitud PCT/CU01/00001. Patente Europa, solicitud 01942623.8. Patente Japón, solicitud 2001 -

553758. Patente India, solicitud IN/PCT/2002/00746. Patente México, solicitud 2002- 007064. Patente Brasil, solicitud PI 0107723-6, 2000.

- Castañedo N., Díaz G., Ramírez A., Martín E.L., Salazar E., Machado R.M., González M.M., González C.M., Cueto M. Composición microcida para el control de contaminantes en el proceso de producción de vitroplantas. Patente Cuba, 22676. Patente USA, 6,316,014. Patente Australia, 738787. Patente Singapur, 60898. Patente Europa, 0920804. Patente solicitada Japón, 502032/98. Patente solicitud Canadá, 2,258,911. Patente solicitud Brasil, PI 9709932-5. Patente solicitada Corea del Sur, 1998-710470. Patente solicitada México, 990060, 1996.
- 48. Cheng H., Jusko W.J. Mean residence time concepts for pharmacokinetics systems with nonlinear drug elimination describe by the Michaelis Menten equation. Pharm. Res., 5(3): 156-64, 1988.
- 49. Chien Y.W. Biopharmaceutics basis for transmucosal delivery. S.T.P. Pharm. Sci., 5(4):257-275, 1995.
- 50. Chou M.H., Huangfu M., Chou H. Clinical evaluation of F30066 in treatment of acute schistosomiasis. Chin. Med. J., 82:250-257, 1963.
- 51. Chowhan Z.T. and Amaro A.A. Everted rat intestinal sacs as an in vitro model for assessing absorptivity of new drugs. J. Pharm. Sci., 66:1249-1253, 1977.
- 52. Clark D.E. Rapid calculation of polar molecular surface area and its application to the prediction of transport phenomena. 1. Prediction of intestinal absorption. J. Pharm. Sci., 88:807-814, 1999.
- Clark D.E., Pickett S.D. Computational methods for the prediction of drug-likeness. Drug Discov. Today. 5:49-58, 2000.
- 54. Conradi R.A., Burton P.S., Borchardt R.T. Physicochemical and Biological factors that influence a Drug's Cellular Permeability by Passive Diffusion. In: Lipophilicity in Drug Action and Toxicology, Pliáka V., Testa B., van de Waterbeemd H, (Eds.), VCH: Weinheim, pp. 233-252, 1996.
- 55. Conradi R.A., Hilgers A.R., Burton P.S., Hester J.B. Ephitelial-cell permeability of a series of peptidic Hiv protease inhibitors-aminoterminal substituent effects. J. Drug Target. 2:167-171, 1994.

- Cortés R.R. "Algunos aspectos toxicológicos del Gl". Pérez J.A., Silveira E.A., tutores. Tesis de Doctorado; Centro de Bioactivos Químicos. Universidad Central de Las Villas; 1997.—95p.
- Cortés R.R., Pérez J.A., Reiner T. Some toxicological issues of ophtalmic ointment Queratofural. J. Vet. Pharm. Ther., 20:292-293.55, 1997.
- 58. CPMP Working Party of Efficacy of Medical Products. Investigation of bioavailability and bioequivalence, 1992.
- 59. Craig B. Mutagenicity and genotoxicity studies of Gl. York Medical Inc., Toronto, Canada, 1998.
- 60. Cruciani G., Crivori P., Carrupt P.A., Testa B. Molecular fields in quantitative structurepermeation relationships: the VolSurf approach. J. Mol. Struct.-Teochem. 503:17-30, **2000**.
- 61. Cutler D.J. Theory of the mean absorption time, an adjunct to conventional bioavailability studies.J. Pharm. Pharmacol., 30:476-478, 1978.
- 62. Dalton Chemical Laboratorios Inc. Estudio de degradación del Gl, Canadá, 1999.
- 63. Davis G.R., Santa Ana C.A., Morawski S.G. and Fordtran J.S. Permeability characteristics of human jejunum, ileum, proximal colon and distal colon: results of potential difference measurements and unidirectional fluxes. Gastroenterology 83:844- 850, 1982.
- 64. Diamond J.M. Twenty-first Bowditch lecture. The ephitelial junction: bridge, gate, and fence. Physiologist., 20:10-18, 1977.
- 65. Diamond J.M., Wright E.M. Molecular forces governing non-electrolyte permeation through cell membranes Proc. R. Soc. Lond. B., 172:273-316, 1969.
- Dimasi J.A. Risks in New Drug Development: Approval Success Rates for Investigational Drugs. Clin. Pharmacol.Ther., 69:297-307, 2001.
- 67. Doluisio J.T., Billups N.F., Dittert L.W., Sigita E.T., Wintosky J.V. Drug absorption. I. An in situ rat gut technique yielding realistic absorption rates, J. Pharm. Sci., 58:1196-1199, 1969.
- 68. Doluisio J.T., Crouthamel W.G., Tan G.H., Swintosky J.V., Dittert L.W. Drug absorption. III. Effect of membrane storage on the kinetics of drug absorption, J. Pharm. Sci. 59:72-76, 1970.

- 69. Domagala J.M. Structure-activity and structure-side-effect relationship for the quinolone antibacterials, J. Antimicrob. Chemother. 33:685-706, 1994.
- Domagala J.M., Bridges A.J., Culbertson T.P., Gambino L., Hagen S.E., Karrick G., Porter K., Sánchez J.P., Sesnie J.A., Spense F.G., Szotek D., Wemple J. Synthesis and Biological Activity of 5-Amino- and 5-Hydroxyquinolones, and the Overwhelming Influence of the Remote N-Substituent in Determining the Structure-Activity Relationship, J. Med. Chem. 34:1142-1154, 1991.
- Dore J.Ch., Viel C. Antitumoral chemotherapy: X. Cytotoxic and antitumoral activity of β nitrostyrenes and nitrovinyl derivatives. *Farmaco*. 30:81-109, 1975.
- 72. Dost F.H. Der Blutspiegel. Georg Thieme, Leipzig, East Germany, pp.252-255, 1953.
- 73. Egan W. Lauri G. Prediction of intestinal permeability. Adv. Drug Deliv. Rev., 54:273-289, 2002.
- Egan W.J., Merz K.M., Baldwin J.J. Prediction of drug absorption using multivariate statistics, J. Med. Chem., 43:3867-3877, 2000.
- 75. Ekins S., Waller C.L., Swaan P.W., Cruciani G., Wrighton S.A, Wikel J.H. Progress in predicting human ADME parameters in silico. J. Pharmacol. Toxicol. Methods. 44:251-272, 2001.
- 76. Ertl P., Rohde B., Selzer P. Fast calculation of molecular Polar Surface Area as a sum of fragmentbased contributions and its application to the prediction of drug transport properties. J. Med. Chem., 43:3714-3717, 2000.
- 77. Escribano E., Calpena A.C., Garrigues T.M., Freixas J., Domenech J., Moreno J. Structure-Absorption Relationships of a Series of 6-Fluoroquinolones, Antimicrob. Agents Chemother. 41:1996-2000, 1997.
- 78. Estrada E. Spectral moments of edge adjacency matrix in molecular graph. 1. Definition and application to the prediction of physical properties of alkanes, J. Chem. Inf. Comput. Sci., 36:844-849, 1996.
- 79. Estrada E. Spectral moments of edge adjacency matrix in molecular graph. 2. Molecules containing heteroatoms and QSAR applications, J. Chem. Inf. Comput. Sci., 37:320-328, 1997a.

- 80. Estrada E. Spectral moments of edge adjacency matrix in molecular graph.3. Molecules containing cycles, J. Chem. Inf. Comput. Sci., 38:23-27, 1998a.
- 81. Estrada E. Structure-mutagenicity relationships in 2-furylethylene derivatives. A molecular orbital study of the role of nitro groups. Mut. Res., 420:67-75, 1998.
- 82. Estrada E., Castañedo N., Pomés R. Análisis estructural del Gl. En: Queratofural. Registro de Medicamentos de Uso Veterinario Nº 211. Laboratorio de Control Estatal. Instituto de Medicina Veterinaria. Ministerio de la Agricultura, La Habana, 1993.
- 83. Estrada E., Gutiérrez Y. Modelling chromatographic parameters by a novel graph theoretical substructural approach. J. Chromatographic A, 858:187-199, 1999a.
- 84. Estrada E., Gutiérrez Y., González H. Modeling diamagnetic and magnetooptic properties of organic compounds with the TOSS-MODE approach. J. Chem. Inf. Comput. Sci., 40:1386-1399, 2000b.
- 85. Estrada E., Molina E. Novel local (fragment-based) topological molecular descriptors for QSPR/QSAR and molecular design. J. Mol. Graphics Model., 20:54-64, 2001a.
- 86. Estrada E., Molina E., Perdomo I. Can 3D structural parameters be predicted from 2D (topological) molecular descriptors?. J. Chem. Inf. Comput. Sci., 41:1015-1021, 2001b.
- 87. Estrada E., Molina E., Uriarte E. Quantitative structure-toxicity relationship using TOPS-MODE.2. Neurotoxicity of a non-congeneric series of solvents, SAR QSAR Environ. Res., 12:445-459, 2001a.
- 88. Estrada E., Peña A. In Silico studies for the rational discovery of anticonvulsant compounds. Bioorg. Med. Chem., 8:2755-2770, 2000a.
- 89. Estrada E., Peña A., García-Domenech R. Designing sedative/hynotic compounds from a novel substructural graph-theoretical approach, J. Comput. - Aided Mol. Design. 12:583- 595, 1998.
- 90. Estrada E., Perdomo I., Torres-Labandeira J. Combination of 2D-; 3D-connectivity and quantum chemical descriptors in QSPR. Complexation of a- and p-ciclodextrin with benzene derivatives. J. Chem. Inf. Comput. Sci., 41:1561-1568, 2001c.
- 91. Estrada E., Uriarte E. Quantitative structure-toxicity relationship using TOPS-MODE. 1. Nitrobenzene toxicity to Tetrahymena Pyriformis, SAR QSAR Environ. Res., 12:309- 324, 2001a.

- Estrada E., Uriarte E., Montero A., Teijeira M., Santana L., De Clercq E. A novel approach for the virtual screening and rational design of anticancer compounds, J. Med. Chem., 43:1975-1985, 2000a.
- 93. Estrada, E. and Molina E. Chapter 5 QSPR/QSAR by graph theoretical descriptors beyond the frontiers. In QSAR/QSPR studies by molecular descriptors. M. Diudea (Ed.); Nova Science. New York. 91:83-107, 2000a.
- 94. Estrada, E. Estudio sobre nuevos modelos grafo-teóricos para el diseño molecular en Química Orgánica. Tesis de Doctorado. Santa Clara. Cuba, 1997b.
- 95. Estrada. E. The method was originally introduced with the name TOSS-MODE that is now changed to TOPS-MODE: Estrada, E. On the topological sub-structural molecular design (TOSS-MODE) in QSPR/QSAR and drug design research. SAR QSAR Environ. Res., 11:55-73, 2000a.
- Fagerholm U., Lennernas H. Experimental estimation of the effective unstirred water layer thickness in the human jejunum, and its importante in oral-drug absorption. Eur. J. Pharm. Sci., 3:247-253, 1995.
- 97. Fagerholm U., Johansson M., Lennernas H. Comparison between permeability' coefficients in rat and human jejunum. Pharm. Res., 13:1336-1342, 1996.
- 98. FDA. "Guidelines for pharmacokinetic study". 1977a.
- 99. FDA. Bioavailability and bioequivalence requirements. Fed. Reg. 1977; 42:1624-1638.
- 100. Fenoglio-Preiser C.M., Noffsinger A.E., Stemmermann G.N., Lantz P.E., Listrom M.B., Rilke F.D. The normal anatomy of the small intestine. In: Gastrointestinal Pathology-An Atlas and Text; lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Baltimore, new York, London, Buenos Aires, Hongkong, Sydney, Tokyo, Edn. II: 275-308, 1999.
- 101. Ferraito B.L., Gloff C.A., Mohler M.A. Protein Pharmacokinetics and Metabolism. New York: Plenum, 1992.
- 102. Fitton A. The Quinolones. An overview of their pharmacology. Clin. Pharmacokin., 22:1-11, 1992.
- 103. Francis L.S., James M.J. Preclinical Drug Disposition: A Laboratory Handbook. Marcel Dekker Inc. New York, pp. 17-69, 1991.
- 104. French l.W. An overview of reports relating to the genotoxicity of Gl. 1WF Consulting Services,

Ontario, Canada, 1996.

- 105. Frimurer T.M., Bywater R., Naerum L., Lauritsen L.N. Brunak S. Improving the odds in discriminating "Drug-like" from "Non Drug-like" compounds. J. Chem. Inf. Comput. Sci., 40:1315-1324, 2000.
- 106. Gabus-Sannié S., Buri P. Étude comparative des méthodes de determination du volume d'eau absorbé lors de la perfusion de l'intestin grêle du rat, S.T.P. Pharma, 3:856-860, 1987.
- 107. Gan L.S., Yanni S., Thakker D.R. Modulation of the tight junctions of the Caco-2 cell monolayers by H2-antagonists. Pharm. Res., 15:53-7, 1998.
- 108. Gems F.R., Timberlake L,D. US Patent 5,138,076. Agosto 11, 1992.
- 109. Ghuloum A.M., Sage C.R. and Jain A.N. Molecular haskeys: A novel method for molecular characterization and its application for predicting important pharmaceutical properties of molecules. J. Med. Chem., 42:1739-1748, 1999.
- 110. Gibaldi M. y Perrier D. "Farmacocinética". Reverté. Barcelona, 1982.
- 111. Gillet V.J., Willett P., Bradshaw J. Identification of biological activity profiles using substructural analysis and genetic algorithms. J. Chem. Inf. Comput. Sci., 38:165-179, 1998.
- 112. Goldfinger S.E. Celiac disease: A cereal mystery. Harvard Health Setter. 17:6-8. Feb. 1992.
- 113. Goodwin J.T., Mao B., Vidmar T.J., Conrado R.A., Burton P.S. Strategies toward predicting peptide cellular permeability from computed molecular descriptors J. Pept. Res., 53:355-369, 1999.
- 114. Grisafe J.A., Hayton W.L. Intestinal Absorption of Griseofulvin from a Triolein Digestion Mixture in Rats. J. Pharm. Sci., 67(7):895-899, 1978.
- 115. Gudzinowics B., Younkin B.T., Gudzinowics M.J. Drug Dynamics for Analitical, Clinical and Biological Chemiss. Marcel Dekker. New York; 1984.
- 116. Guerasimov, Y.A., Dreving, V., Eriomin, E., Kiseliov, A., Lebedev, V., Panchenkov, G., Shliguin, A., Curso de Química Fisica, MIR, Moscow, 1971.
- 117. Gutiérrez Y., Estrada E. TOPS-MODE for Windows'95, version 3.0. Universidad Central de Las Villas, Santa Clara, Cuba, 1997.

- 118. Gutiérrez Y., Estrada E., Modeslab, version 1.0b. Universidad de Santiago de Compostela, España, 2002.
- Hall L.H., Mohney B., Kier L.B. The electrotopological State: An atoms index for QSAR.Quant. Struct.-Act. Relat., 10:43-51, 1991b.
- 120. Hall L.H., Mohney B., Kier L.B. The electrotopological State: Structure Information at the Atomic Level for Molecular Graphs. J. Chem. Inf. Comput. Sci., 31:76-82, 1991a.
- 121. Hansch C., Steward A.R., Iwasa J. The correlation of localization rates of benzeneboronicacids in brain and tumor tissue with substituent constants. Mol. Pharmacol., 1:87-92, 1965.
- Harms P.G., Ojeda S.R. A rapid and simple procedure for chronic cannulation of the rat yugular vein. J. Applied Physiol., 36:391-392, 1974.
- 123. Harvey A.C. Estimating regression models with multiplicative heterocedasticity. Econometrica, 4:461, 1976.
- 124. Hidalgo I.J., Raub T.J., Borchardt R.T. Characterization of the human colon carcinoma cell line (Caco-2) as a model system for intestinal epithelial permeability. Gastroenterology. 96:736-749, 1989.
- 125. Hillgren K.M., Kato A., Borchardt R.T. In Vitro Systems for Studying Intestinal Drug Absorption. Med. Res. Rev., 15(2):83-109, 1995.
- 126. Hisatochi E., Shigeharu Y., Toshiaki N. Small Intestinal Absorption of Bropirimine in Rats and Effect of Bile Salt on the Absorption. J. Pharm. Pharmacol. 47:487-492,1995.
- 127. Hoban D.J. "Preliminary Study on the Mechanism of Antimicrobial Activity of Gl" York Medical Inc; Informe Técnico 1998.
- Hulbert P.B., Bueding E., Robinson C.H. Structure and antischistosomal activity in the nitrofuryl series. J. Med. Chem., 16:72-78, 1973.
- 129. Hunter J., Hirst B.H. Intestinal secretion of drugs. The role of P-glycoprotein and related druf efflux systems in limiting oral drug absorption. Adv. Drug Deliv. Rev., 25:129-157, 1997.
- 130. ICII Steering Committee. Note for guidance on Toxicokinetics: The assessment of systemic exposure in toxicity studies. International Conference on Harmonisation of Technical Requeriments for Registration of Pharmaceutical for Human Use; 1994.

- 131 Ishigai M., Kato M., Kinoshita H., Nakagawa T., Ohkubo K., Okazaki A., Okutomi T. Pharmacokinetics of the new fluoroquinolone balofloxacin in mice, rats and dogs, Arzneimittelfur., 45:719-722, 1995.
- 132. Jackson E.J. A user guide to Principal Components, Wiley, New York, 1991.
- 133. Jacobs R.E., White S.E. The nature of the hydrophobic binding of small peptides at the bilayer interfaces: implications for the insertion of transbilayer helices. Biochemistry. 28:3421-3437, 1989.
- 134. Jaehde U., Langemeijer M.W... de Boer A.G., Breimer D.D. Cerebrospinal fluid transport and disposition of the quinolones ciprofloxacin and perfloxacin in rats, J. Pharmacol. Exp. Ther., 263:1140-1146, 1992.
- JiménezE., Rodríguez R. Informe técnico de validación de la técnica analítica de determinación de Gl, por HPLC. Registro del Dermofural, 1999.
- 136. Jiménez-Torres N.V., Plá-Delfina J.M., Martín-Villodre A. Factores fisiológicos en la absorción gastrointestinal (I). En: Domenech, J., Martínez Lanao, J. y Plá Delfina. J.M. (Ed). Biofarmacia y Farmacocinética. Vol. II. "Biofarmacia". Editorial Síntesis. Madrid, pp. 145-161, 1998.
- 137. Jorge E., Jiménez I., Bravo L.R., Díaz M., Diduk N., Morales S. y col. "Estudio de la estabilidad de la materia prima para medicamentos Gl". En: Queratofural. Registro de Medicamentos de Uso Veterinario N° 211. Laboratorio de Control Estatal. Instituto de Medicina Veterinaria. Ministerio de la Agricultura, La Habana; 1993b.
- 138. Jorge E., Jiménez I., Calvo A.M., Morales S., Bravo L.R., Carta A. y col. "Gl materia prima. Métodos de Control". En: Queratofural. Registro de Medicamentos de Uso Veterinario N° 211. Laboratorio de Control Estatal. Instituto de Medicina Veterinaria. Ministerio de la Agricultura, La Habana; 1993a.
- Kanfer I. Report on the international workshop on the Biopharmaceutics Classification System (BCS): Scientific and regulatory aspects in practice, J. Pharm. Pharmaceut. Sci., 5:1-4, 2002.
- Kansy M., Senner F., Gubernator K. Physicochemical High Throughput Screening: Parallel Artificial Membrane Permeation Assay in the Description of Passive Absorption Processes. J. Med. Chem., 41:1007-1010, 1998.

- 141. Karali T. Comparison of the gastrointestinal anatomy, physiology and biochemistry of humans and commonly used laboratory animals. Biopharm. Drug Dispos., 16:351-380, 1995.
- 142. Kelder J., Grootenhuis, P.D.J., Bayada D.M., Delbressine L.P.C., Ploemen J. Polar Molecular Surface as a Dominating Determinant for Oral Absorption and Brain Penetration of Drugs. Pharm. Res., 16:1514-1519, 1999.
- 143. Kelloval G.E., Sturdik E., Stibrany L., Drobnica L., Augustin J. Antimicrobial effect of esters and amides of 3-(5-nitro-2-furyl) acrylic acid. Folia Microbiol., 29:23-34, 1984.
- 144. Kennedy T. Causes of Attrition. DDT, 2:436-444, 1997.
- 145. Kier L., Hall L.H. An electrotopological state index for atoms in molecules. Pharm. Res., 7:801-807, 1990.
- 146. Kier, L. B. and Hall, L. H., In *Topological Indices and Related Descriptors in QSAR and QSPR*;Devillers, J.; Balaban, A. T. (Eds.), Gordon and Breach Sci. Pub.: Amsterdam. 491, 1999a.
- 147. Kier, L. B. and Hall, L. H., *Molecular Structure Descriptors. The Electrotopological State*; Academic Press: New York. 1999b.
- 148. Koga H., Itoh A., Murayama S., Suzue S., Irukura T. Structure-activity relationship of antibacterial 6,7and 7,8-disubstituted 1-alkyl-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic acids, J. Med. Chem., 23:1358-1363, 1980.
- 149. Kramer S.D. Absorption prediction from physicochemical parameters. Pharm. Sci. Technol. Today.2:373-380, 1999.
- 150. Krarup L.H., Christensen I.T., Hovgaard L., Frokjaer S. Predicting drug absorption from molecular surface properties based on molecular dynamics simulations. Pharm. Res., 15:972-978, 1998.
- 151. Kubinyi H. Lipophilicity and biological activity. Drug transport and drug distribution in model systems and in biological systems. Arzneim. Forsch., 29:1067-1080, 1979.
- 152. Kubinyi H. QSAR: Hansch Analysis and Related Approaches. VCH, New York, NY, 1993.
- 153. Lachman L. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, pp. 221-23, 1986.
- 154. Lanao J.M. "Bases cinéticas en la distribución de fármacos. Revista de Farmacología Clínica y Experimental". 4(3): 143-7, 1987.

- 155. Landry F. "Estudio de estabilidad preliminar del Gl, compuesto furánico". González M.M., tutora. Trabajo de Diploma; Universidad Central de Las Villas; 1990.—73p.
- 156. Lee B. and Richards F.M. The interpretation of protein structures: Estimation of Static Accessibility. J. Mol. Biol., 55:379-400, 1971.
- 157. Lee K., Thakker D.R. Saturable transport of H2-antagonists ranitidine and famotidine across Caco-2 cell monolayers. J. Pharm. Sci., 88:680-687, 1999.
- Le-Ferrec E.. Chesne Ch., Artursson P., Brayden D., Fabre G., Gires P., Guillou F., Rousset M., Rubas W., Scarino M-L. In vitro models of the intestinal barrier. ATLA 29: 649-668, 2002.
- 159. Lennernas H. Human jejunal effective permeability and its correlation with preclinical drug absorption model. J. Pharm. Pharmacol., 49:627-638, 1997.
- Leo A., Jow P.Y.C., Silipo C., Hansch C. Calculation of hydrophobic constant (Log P) from Y and F constants. J. Med. Chem., 18:865-868, 1975.
- 161. Leppert P.S. and Fix J.A. Use of everted intestinal rings for in vitro examination of oral absorption potential. J. Pharm. Sci., 83:976-998, 1994.
- 162. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings. Adv. Drug Deliv. Rev., 23:3-25, 1997.
- 163. Lundahl P., Beigi F. Immobilized liposome chromatography of drugs for model analysis of drug-membrane interactions. Adv. Drug Deliv. Rev., 23:221-227, 1997.
- 164. Madara J.L. Loosening tight junctions. Lessons from the intestine. J. Clin. Invest., 83:1089-1094, 1989.
- 165. Madara J.L., Trier J.S. Funcional Morphology of the Mucosa of the Small Intestine. In: Johnson L.R., (Ed.). Physiology of the Gastrointestinal Tract. New York: Raven, pp.1271-1289, 1987.
- 166. Marcos R. Informe de evaluación de la possible genotoxicidad del Gl. Barcelona, España, 1999.
- 167. Marrink S.J., Berendsen H.J.C. Simulation of water transport through a lipid membrane. J. Phys. Chem., 98:4155-4168, 1994.
- Martini L.G., Avontuur P., George A., Willson R.J., Crowley P.J. Solubility parameter and oral absorption. Eur. J. Pharm. Biopharm., 48:259-263, 1999.

- Martin Y.C. A practioner's perspective of the role of quantitative structure-activity analysis in medicinal chemistry. J. Med. Chem., 24:229-237, 1981.
- 170. Martín-Villodre A., Plá-Delfma J.M., Moreno J., Pérez-Buendía J., Miralles-Mir E., Collado F., Sánchez-Moyano E., Del Pozo A. Studies on the reliability of a bihyperbolic functional absorption model. I. Ring-substituted anilines, J. Pharmacokin. Biopharm., 14:615-633, 1986.
- 171. Mast R.W., Jeffcoat A.R., Sadler B.M., Kraska R.C., Friedman M.A. "Metabolism, Disposition and Excretion of ¹⁴C-Melamina in male Fisher 344 rats". Ra. Chem. Toxic., 21(6):807-10, 1983.
- 172. McCalla D.R. Mutagenicity of nitrofuran derivatives. Environ. Mut., 5:745-765, 1983.
- McCallaD.R. Nitrofurans. In: Hahn F.C., (Ed.). Antibiotics, Vol. 5, Berlin: Springer- Verlag; pp. 176-213, 1979.
- 174. McGee V.E., CarletonW.T. Piecewise regression. J. Amer. Statis. Assoc., 65:1109-1124, 1970.
- 175. Merino V., Freixas J., Bermejo M.V., Moreno J., Garrigues T.M., Plá-Delfina J.M. Biophysical models as an approach to studying passive absorption in drug development: 6fluoroquinolones, J. Pharm. Sci., 84:777-782, 1995.
- 176. Meshali M.M., Attia I.E. Transport Mechanism of Some Naturally Occurring Tetracyclines Across Everted rat Gut. Can. J. Pharm. Sci., 13:42-45, 1978.
- 177. Mirchandani H.L., Chien Y.W. Intestinal Absorption of Dideoxynucleosides: Charaterization Using a Multiloop in Situ Technique. J. Pharm. Sci., 84(1):44-48, 1995.
- 178. Miyaji T. Nitrofurans compounds as food additives. In: Kardi N.T., (Ed.). Mechanism of toxicity and metabolism. Vol. 6, Oxford: Pergamon; pp. 127-136, 1976.
- Molina F.T., Peris-Ribera J.E., Carbonell M.C., Aristorena J.C., Plá-Delfina J.M. Nonlinearities in amoxycillin pharmacokinetics. II. Absorption studies in the rat. Biopharm. Drug Dispos., 13:39-53, 1992.
- 180. Molina R., Rosado A. Estudio de los productos de degradación del 2-bromo (5-bromofur- 2il)-2-nilroeteno en medio acuoso. In: Queratofural. Registro de Medicamentos de Uso Veterinario Nº 211. Laboratorio de Control Estatal. Instituto de Medicina Veterinaria. Ministerio de la Agricultura, La Habana; 1993.

- 181. Muranishi S. Absorption enhancers. Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst., 7:1-33, 1990.
- 182. Murishita T., Yamazaki M., Yata N., Kamada A. Studies on absorption of drugs. Physicochemical factors affecting the absorption of sulfonamides from the rat small intestine. Chem. Pharm. Bull., 21:2309-2322, 1973.
- 183. Naranjo C.A., Busto U.E., Du-Souich P. "Métodos en la Farmacología Clínica". Ed. Organización Panamericana de la Salud; 1992.
- 184. Norinder U., Osterberg T., Artusson P. Theoretical calculation and prediction of intestinal absorption of drugs in humans using MolSurf parametrization and PLS statistics, Eur. J. Pharm. Sci., 8:49-56, 1999.
- 185. Norinder U., Osterberg T., Artusson P. Theoretical calculation and prediction of Caco-2 cell permeability using MolSurf parametrization and PLS statistics. Pharm. Res., 14:1785-1790, 1997.
- 186. NorinderLI., Óstesberg T. Theoretical calculation and prediction of drug transport processes using simple parameters and PLS statistic. The use of electrotopological state indices. J. Pharm. Sci., 90:1076-1085, 2001.
- 187. Nunn A.D. "Radiopharmaceutical. Chemistry and Pharmacology". Marcel Dekker. New York; 1992.
- 188. OECD, Test Guideline 107, Decision of the Council C (81) 30 final, Paris, 1981.
- 189.0'Grady J., Briggs A., Atarais S., Kobayashi H., Smith R.L., Ward C., Milatovic D. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of sitaflozaxin a new fluoroquinolone antibiotic, in healthy male and female Caucasian subjects, Xenobiotica, 31:811-822, 2001.
- 190. O'Donnell J.A., Gelone S.P. Fluoroquinolones, Infect. Dis. Clin. North. Am., 14:489-513, 2000.
- 191. Olivares S. y Aguado J.A. "Introducción a la Radioquímica". Editorial Pueblo y Educación, 1986.
- 192. Ooi T., Oobatake M., Némethy G., Scheraga H.A. Accessible surface areas as a measure of the thermodynamic parameters of hydration peptides. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 84:3086-3090, 1987.

- 193.Ooie T., Suzuki H., Terasaki T., Sugiyama Y. Comparative distribution of quinolone antibiotics in cerebrospinal fluid and brain in rats and dogs, J. Pharmacol. Exp. Ther., 278:590-596, 1996.
- 194.Oprea T. Property distribution of drug-related chemical databases. J. Comput. Aided Mol. Design. 14:251-264, 2000.
- 195.Oprea T., Gottfries J. Toward minimalistic modelling of oral drug absorption. J. Mol. Graph. Model., 17:261-274, 1999.
- 196. Osterberg T., and Norinder U. Prediction of polar surface area and drug transport processes using simple parameters and PLS statistics. J. Chem. Inf. Comput. Sci.. 40:1408-1411,2000.
- 197. Ostesberg T., Norinder U. Prediction of drug transport processes using simple parameters and PLS statistic. The use of ACD/LogP and ACD/ChemSketch descriptors. Eur. J. Pharm. Sci., 12:327-337, 2001.
- 198. Palm K., Luthman A., Ungell A.L., Strandlund G., Beigi F., Lundahl P. and Artusson P. Evaluation of dynamic polar molecular surface area as predictor of drug absorption: comparison with other computational and experimental predictors. J. Med. Chem., 41:5382-5392, 1998.
- 199. Palm K., Luthman K., Ungell A L., Strandlund G., Artursson P. Correlation of Drug Absorption with Molecular Surface Properties. J. Pharm. Sci., 85:32-39, 1996.
- 200. Palm K., Stenberg P., Luthman K., Artusson P. Polar Molecular Surface Properties Predict the Intestinal Absorption of Drugs in Human. Pharm. Res., 14:568-571, 1997.
- 201. Pant K.J., Xu J., French I.W.K., Pérez G., Sainz O., González J.I. "Evaluación del riesgo genotóxico del 2-bromo (5-bromofur-2-il) -2- nitroeteno (Gl)". Sitek Research Laboratories. Centro Nacional para la Producción de Animales de Laboratorio. Centro de Bioactivos Químicos; Informe Técnico, 1997.
- 202. Patel, D.V., Gordon, E.M. Application of small-molecule combinatorial chemistry to drug discovery. Drug Disc. Today, 1:134-144, 1996.
- 203. Paterson D.A., Conradi R.A., Hilgers A.R., Vidmar T.J., Burton P.S. A non-aqueous partitioning system for predicting the oral absorption potential of peptides. Quant. Struct.- Act. Relat., 13:4-10, 1994.

- 204. Peng, C.T. Sample preparation in liquid scintillation counting. Amersham international (Ed.), 1977, pp. 32-38.
- Peris-Ribera J.E., Torres-Molina F. Análisis compartimental. En: Domenech, J., Martinez Lanao,
 J. y Plá Delfina, J.M. (Ed). Biofarmacia y Farmacocinética. Vol. I. "Farmacocinética". J. Editorial
 Síntesis. Madrid, pp.31-38, 1997.
- 206. PhaRMA Industry Profiles, Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, 2000.
- 207. Pickerill K., Paladino J.A., Schentag J.J. Comparison of the fluoroquinolones based on Pharmacokinetic and Pharmacodynamic parameters. Pharmacotherapy, 20:417-428, 2000.
- 208. Plá-Delfina J.M., Moreno J. Intestinal absorption-partition relationships: A tentative functional nonlinear model, J. Phannacokin. Biopharm., 9:191-215, 1981.
- 209. Platts J.A., Abraham M.H., Hersey A. and Butina D. Estimation of molecular linear free energy relationship descriptors. 4. Correlation and prediction of cell permeation. Pharm. Res., 17:1013-1018,2000.
- 210. Podlogar B.L., Muegge I., Brice L.J. Computational methods to estimate drug development parameters. Curr. Opin. Drug Discovery Dev. 4:102-109, 2001.
- 211. Poelma FG, Tukker JJ, Crommelin DJA. Intestinal Absorption of Drugs I. The Influence of Taurocholate on the Absorption of Dantrolene in the Small Intestine of the Rat. J. Pharm. Sci., 78:285-289, 1989.
- 212. Potapov V.M., Stereochemistry, MIR, Moscow, 1978.
- 213. Product Information: Tequin^{IM} (gatifloxacin) tablets and intravenous solution, Bristol- Myers Squipp, Princeton, NJ rev 2/2000.
- 214. Quastel J.H. Methods of Study of Intestinal Absorption and Metabolism. In. Methods in Mediad Research, Quastel J.H. (ed.), Year Book Medical Publishers Inc., Chicago, pp. 255-259, 1961.
- 215. Raevsky O.A. In. van der Waterbeemd H., Folkers T.B. and Folkers G. (Eds.). Computer- Assisted Lead Finding and Optimization, Verlag Helvetica Chimica Acta, Basel, pp.367-378, 1997.

- 216. Raevsky O.A., Fetisov V.I., Trepalina E.P., Mcfarland J.W., Sehaper K.J. Quantitative estimation of drug absorption in humans for passively transported compounds on the basis of their physico-chemical parameters. Quant. Struct.-Act. Relat., 19:366-374, 2000.
- 217. Ramírez A., Iyarreta M., Bravo L.R., Cueto M. "Estudio preliminar de biodisponibilidad de la Dispersión Sólida de Gl en PEG 6000". Centro de Bioactivos Químicos; Universidad Central de Las Villas; Informe Técnico, 1994.
- 218. Ranaldi G., Seneci P., Guba W., Islam K., Sambuy Y. Transport of the antibacterial agent oxazolidin-2-one and derivatives across intestinal (Caco-2) and renal (MDCK) ephitelial cell lines. Antimicrob. Agents Chemother., 40:652-658, 1996.
- 219. Randic M. Generalized molecular descriptors. J. Math. Chem., 7:155-168, 1991.
- 220. Rekker R.F. The Hydrophobic Fragmental Constant, Elsevier Scientific publishing Company, Amsterdam, 1977.
- 221. Ribadeneira M.D. Effects of Structural Modifications on the Intestinal Permeability of Angiotensin II Receptor Antagonists and the Correlation of "In Vitro", "In Situ" and "In Vivo" Absorption. Pharm. Res., 13:227-233, 1996.
- 222. Riegelman S. "Shortcoming in PK analysis by conceiving the body to exhibit properties of a single compartment". J. Pharm. Sci., 57:117-123, 1968.
- 223. Ritschel W.A. Enfermedades y situaciones patológicas que influyen en la absorción gastrointestinal de fármacos. An. Real Acad. Farm., 60:289-318, 1993.
- 224. Ritschel W.A., Menon A., Sakr A. Biopharmaceutic evaluation of furosemide as a potential candidate for modified release peroral dosage form. Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol., 13(9):629-636, 1991.
- 225. Rodvold K.A, Piscitelli S.C. New oral macrolide and fluoroquinolone antibiotics: an overview of pharmacokinetics, interactions, and safety, Clin. Infect. Dis., 17:192-199, 1993.
- 226. Rosenberg M., Balaz S., Sturdik E., Kuchár A. Reactivity of 2-furylethylenes with nucleophilic groups and its biological significance. Coll. Czech. Chem. Commun., 52: 425-436, 1987.
- 227. Rosenberg M., Sturdik E., Liptaj T., Bella J., Vegh D., Povazanec F., Sitkey V. Reactions of l-(5nitro-2-furyl)-2-nitroethylene with amino and hydroxy groups. Coll. Czech. Chem. Commun., 50:470-480, 1985.

- 228. Rubas W., Cromwell M.E.M. The effect of chemical modifications on octanol/water partition (Log D) and permeabilities across Caco-2 monolayers. Adv. Drug Deliv. Rev., 23:157-162, 1997.
- 229. Ruiz-Garcia A., Bermejo M.V., Merino V., Sánchez-Castano G., Freixas J., Garrigues T.M. Pharmacokinetics, bioavailability and absorption of flumequine in the rat. Eur. J. Pharmacokinet. Biopharm., 48:253-258, 1999.
- 230. Sadowsky J., Kubinyi H. A scoring scheme for discriminating between drugs and nondrug. J. Med. Chem., 41:3325-3329, 1998.
- 231.Sakaeda T., Okamura N., Nagata S., Yagami T., Horinouchi M., Okumura K., Yamashita F., Hashida M. Molecular and Pharmacokinetic properties of 222 commercially available oral drugs in humans. Biol. Pharm. Bull., 24(8):935-940, 2001.
- 232.Sánchez-Castano G., Ruiz-Garcia A., Banön N., Bermejo M., Merino V., Freixas J., Garrigues T.M., Pla-Delfma J.M. Intrinsic Absolute Bioavailability Prediction In Rats Based on In Situ Absorption Rate Constants and/or In Vitro Partition Coefficients: 6- Fluoroquinolones, J. Pharm. Sci., 89:1395-1403, 2000.
- 233.Sandstrom R., Karlsson A., Knutson L., Lennernas H. Jejunal absorption and metabolism of R/Sverapamil in humans. Pharm. Res., 14:1655-1658, 1997.
- 234.Sasaki I., Fujita T., Murakami M., Yamamoto A. Intestinal Absorption of Azetirelin, a New Thyrotropin-Releasing Hormone (TRH) Analogue I. Possible Factors for the Low Oral Bioavailability in Rats. Biol. Pharm. Bull., 17:1256-1261, 1994.
- 235.Sasaki I., Fujita T., Murakami M., Yamamoto A. Intestinal Absorption of Azetirelin, a New Thyrotropin-Releasing Hormone (TRH) Analogue II. In Situ and In Vitro Absorption Characterics of Azetirelin From the Rat Intestine. Biol. Pharm. Bull., 18:976- 979, 1995.
- 236.Savina P., Staubus A.E., Gaginella T.S., Smith D.F. Optimal Perfusion Rate Determined for In Situ Intestinal Absorption Studies in Rats. J. Pharm. Sci., 70(3):239-243, 1981.
- 237.Seiler P. Interconversion of lipophilicities from hydrocarbon/water systems into octanol/water system, Eur. J. Med. Chem., 9:473-479, 1974.
- 238.Sharma A.K., Khosla R., Kelaand A.K. Mehta V.L. Fluoroquinolones: Antimicrobial agents of the 90's, Indian. J. Pharmacol., 26:249-261, 1994.

239, Sigma Plot 2.0, Jandel Scientific, 1997.

- 240.Singer S.J., Nicolson G.L. The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. Sciences, 175:720-731, 1972.
- 241.Sinko P.J. Drug selection in early drug development: screening for aceptable pharmacokinetic properties using combined *in vitro* and computacional approach. Curr. Opin. Drug Discov., 2:42-48, 1999.
- 242. Sjoberg P. In. van der Waterbeemd H., Folkers T.B. and Folkers G. (eds). Computer- Assisted Lead Finding and Optimization, Verlag Helvetica Chimica Acta, Basel, pp.81 92, 1997.
- 243. Smith R.N., Hansch C., Ames M.M. Selection of a reference partitioning system for drug design work. J. Pharm. Sci., 64:599-606, 1975.
- 244. Snyder N.J., Tabas L.B., Berry D.M., Duckworth D.C., Spry D.O., Dantzig A. Structure- activity relationship of carbaCephalosporines and Cephalosporines: Antibacterial activity and interaction with intestinal proton-dependent dipeptide transport carrier of Caco-2 cells. Antimicrob. Agents Chemother., 41:1649-1657, 1997.
- 245. Somerharju P., Virtanen J.A., Cheng K.H. Lateral organization of membrane lipids. The superlattice view. Biochim. Biophys. Acta., 1440:32-48, 1999.
- 246. Soska J., Kolulkalova B., Ebringer L. Mutagenic activities of simple nitrofuran derivatives. Mut. Res., 81:21-26, 1981.
- 247. SPSS 8.0 for Windows, 1997.
- 248. STATISTICA version 5.5, StatSoft, Inc., 1999.
- 249. STATGRAPHICS Plus for Windows 4.1, Statistical Graphics Corp., 1999.
- 250. Stein W.D. The molecular basis of diffusion across cell membranes. Academic Press Inc., New York, 1967.
- 251. Stenberg, P., Luthman K., Artusson P. Virtual screening of intestinal drug permeability. J.Cont. Rel., 65:231-243, 2000.
- 252. Stengerg P. Computational Models for the Prediction of Intestinal Membrane Permeability. Tesis de Doctorado, Facultad de Farmacia, Universidad de Uppsala, ISSN 0282-7484, 2001, pp. 16-17.

- 253.Stewart B.H., Chan O.H., Jezyk N., Fleisher D. Discrimination between drug candidates using models for evaluation of intestinal absorption. Adv. Drug Deliv. Rev., 23:27-45, 1997.
- 254.Stewart B.H., Chan O.H., Lu R.H., Reyner E.L., Schmid H.L., Hamilton H.W. Comparison of Intestinal Permeabilities Determined in Multiple in Vitro and in Situ Models: Relationship to Absorption in Humans. Pharm. Res., 12(5):693—699, 1995.
- 255.Sturdik E., Benova M., Miertus S., Balaz S., Rosenberg M., Sturdikova M., Ebringer L., Stibranyi L., Ilavsky D., Vegh D. Relationships between structure of 5-nitro-2- furylethylenes and their SOSinducing activities in *Eschierichia coli*. Chem. Biol. Interact., 54:69-78, 1986.
- 256.Sturdik E., Drobnica L., Balaz S. Interactions of 2-furylethylenes with thiols enzymes. Coll. Czech. Chem. Commun., 48:327-335, 1983a.
- 257.Sturdik E., Drobnica L., Balaz S. Reactions of 2-furylethylenes with thiol in vivo. Coll. Czech. Chem. Commun., 48:336-345, 1983b.
- 258.Sturdik E., Rosenberg M., Stibranyi L., Balaz S., Chreno O., Ebringer L., Ilavsky D., Vegh D. Structure-mutagenicity relationships of 5-nitro-2-furylethylenes in *Salmonella typhymurim* TA98. Chem. Biol. Int. 53:145-153, 1985.
- 259.Suzuki A., Higuchi W.I., Ho N.F.H. Theoretical model studies of drug absorption and transport in the gastrointestinal tract (I). J. Pharm. Sci., 59:644-651, 1970a.
- 260.Suzuki A., Higuchi W.I., Ho N.F.H. Theoretical model studies of drug absorption and transport in the gastrointestinal tract (II). J. Pharm. Sci., 59:651-659, 1970b.
- 261.Suzuki H., Sugiyama Y. Role of metabolic enzymes and efflux transporter in the absorption of drugs from the small intestine. Eur. J. Pharm. Sci., 12:3-12, 2000.
- 262.Swaan P.W. Recent advances in intestinal macromolecular drug delivery via receptor- mediated transport pathway. Pharm. Res., 15:826-834, 1998.
- 263.Tanaka H., Miyamoto K.I., Morita K., Haga H., Segawa H., Shiraga T., Fujioka A., Kouda T., Taketani Y., Hisano S., Fukui Y., Kitagawa K., Takeda E. regulation of the PepTl peptide transporter in the rat small intestine in response to 5-fluorouracil-induced injury. Gastroenterology. 114:714-723, 1998.

- 264. Tayar N., Testa B., Carrupt P.A. Polar intermolecular interactions encoded in partition coefficients: an indirect estimation of hydrogen-bond parameters of polyfunctional solutes. J. Phys. Chem., 96:1455-1459, 1992.
- 265. Teorell T. Kinetics of distribution of substances administered to the body. I. The extravascular modes of administration. Arch. Intern. Pharmacodyn., 57:205-225, 1937a
- 266. Teorell T. Kinetics of distribution of substances administered to the body. II. The extravascular modes of administration. Arch. Intern. Pharmacodyn., 57:226-240, 1937b.
- 267. Teorell T., Dedrick R.L., Condliffe P.G., (Ed.). Pharmacology and Pharmacokinetics. Plenum Press. New York - London; 1974.
- 268. ter Laak A.M., Tsai R.S., Donne-Op de Kelder G.M., Carrupt P.A., Testa B., Timmerman H. Lipophilicity and hydrogen-bonding capacity of Hj-antihistaminic agents in relation to their central sedative side-effects. Eur. J. Pharm. Sci., 2:373-384 1994.
- 269. Testa B., Carrupt P.A., Gaillard P., Billois F., Weber P. Lipophilicity in molecular modeling.Pharm. Res., 13:335-343, 1996.
- 270. Torres-Molina F.T., Aristorena J.C., Garcia-Carbonell C., Granero L., Chesa-Jimenez J.L., Plä-Delfina J.M., Peris-Ribera J.E. Influence of permanent cannulation of the yugular vein on pharmacokinetics of Amoxicillin and Antipyrine in the rat. Pharm. Res.. 9(12): 1587-91, 1992.
- 271. Tsuji A. Intestinal Uptake of β-lactam Antibiotics and its relationship to Peptide Transport, Adv. Biosci., 65:125-131, 1987.
- 272. Tsuji A., Tamai I. Carrier-Mediated Intestinal Transport of Drugs, Pharm. Res., 13:963-977, 1996.
- 273. Turnidge J. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Fluoroquinolones, Drugs, 58:29-36, 1999.
- 274. Ungell A.L. In vitro absorption studies and their relevance to absorption from the Gl tract. Drug Devel. Ind. Pharm., 23:879-892, 1997.
- 275.Van de Waterbeemd H., Camenisch G., Folkers G., Raevsky O.A. Estimation of Caco-2 cell permeability using calculated molecular descriptors. Quant. Struct.- Act. Relat., 15:480-490, 1996.
- 276. Van de Waterbeemd H., Kansy M. Hydrogen-Bonding Capacity and Brain Penetration. Chimia, 46:299-303, 1992.

- 277. Van de Waterbeemd H. High-throughput and in silico technique in drug metabolism and pharmacokinetics, Curr. Opin. Drug Discovery Dev., 5(1):33-43, 2002.
- 278. Wadke D.A., Serajuddin AMT, Jacobson H. Preformulation testing. En: Lieberman HA, Lachman L, Schwartz JB, editores. Pharmaceutical Dosage Forms. Tablets, v.l. 2^{da} ed., revisada y expandida: New York and Basel: Marcel Dekker Inc.; pp. 1-73, 1989.
- 279.Wagener M., van Geerestein V.J. Potential drugs and nondrugs: Prediction and identification of important structural features. J. Chem. Inf. Comput. Sci., 40:280-292, 2000.
- 280. Wagner J.G. "Farmacocinética Clínica". Reverté. Barcelona, 1983.
- 281.Wagner J.G., Sedman A.J. Quantitation rate of gastrointestinal and bucal absorption of acidic and basic drugs based on extration theory. J. Pharmacokinet. Biopharm., 1:23-50, 1973.
- 282.Walker W.A. Intestinal Transport of Macromolecules. In: Johnson LR, (Ed.). Physiology of the Gastrointestinal Tract. New York: Raven, pp.1 271-1289, 1987.
- 283. Weininger D. SMILES, a chemical language and information system. 1. Introduction to methodology and encoding rules. J. Chem. Inf. Comput. Sci., 28:31-36, 1988.
- 284.Weininger D. Smiles. 3. Depict. Graphical Depiction of Chemical Structures. J. Chem. Inf. Comput. Sci., 30:237-243, 1990.
- 285. Weininger D., Weininger A., Weininger J.L. SMILES. 2. Algorithm for generation of unique SMILES notation. J. Chem. Inf. Comput. Sci., 29:97-101, 1989.
- 286.Wessel M.D., Jurs P.C. Prediction of Reduced Ion Mobility Constants from Structural Information using Multiple Linear Regression Analysis and Computational Neural Networks. Anal. Chem., 66:2480-2487, 1994.
- 287. Wessel M.D., Jurs P.C., Tolan J.W., Muskal S.M. Prediction of Human Intestinal Absorption of Drugs Compounds From Molecular Structures. J. Chem. Inf. Comput. Sci., 38:726-735, 1998.
- 288. Weuffen W., Kramer A., Groschel D., Bulka E. Nitrofurane. In: Weuffen W., Berencsi G., Groschel D., Kemter B., Kramer A., Krasilnikov A.P., (Eds.). Handbuch der antisektik, Band II Antiseptika, Berlin: VEB Verlag; pp. 12-189, 1979.
- 289. Whitekettle W.K., Donofrio D.K. US Patent 5,158,972. October 27, 1992.

- 290.Widmark, E. M. P. Studies on the concentration of different narcotics in blood and tissue. Acta Med. Scand., 52:87-164, 1919.
- 291.Wilson T.H., Wiseman G. The Use of Sacs of Everted Small Intestine for the Study of the Transference of Sustances from the Mucosal to the Serosal Surface. J. Physiol., 123:116-125, 1954.
- 292. Winiwarter S., Bonham N.M., Ax F., Hallberg A., Lennernas H., Karlen A. Correlation of human jejunal permeability (in vivo) of drug with experimentally and theoretically derived parameters. A multivariate data analysis approach. J. Med. Chem., 41:4939-4949, 1998.
- 293. WinNonlin¹ Professional package, ver.2.1, Pharsight Corporation, 1994.
- 294. Yahagi T., Nagao N., Hara K., Matsushima T., Sugimura T., Bryan G.T. Relationships between the carcinogenic and mutagenic or DNA modifying effects of nitrofuran derivatives, including 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-furyl) acrylamide, a food additive. Cancer Res. 34:2266-2273, 1974.
- 295. Yamaoka K., Nakagawa T. y Uno T. "Statistical moments in pharmacokinetics". J. Pharmacokin. Biopharm., 6:547-588, 1978.
- 296. Yang G., Lien E.J., Guo Z. Physical factors constributions to hydrophobic constant pi. Quant. Struc.-Act. Relat., 12-18, 1986.
- 297. Yazdanian M., Glynn S.L., Wright J.L., Hawi A. Correlating partitioning and Caco-2 cell permeability of structurally diverse small molecular weight compounds. Pharm. Res., 15:1490-1494, 1998.
- 298. York Medical Proyect. "Stability testing program for Gl ointment. PharmaDerm Laboratories LTD". Jan. 1997. Project: YRK-0001 and YRK-0002.
- 299. Yoshida F., Topliss J.G. QSAR Model for drug human oral bioavailability. J.Med. Chem., 43:2575-2585, 2000.
- 300. Young R.C., Mitchell R.C., Brown T.H., Ganellin C.R. Griffiths R., Jones M., Rana K.K., Saunders D., Smith I.R. Sore N.E., Wilks T.J. Development of a new physicochemical model for brain penetration and its application to the design of centrally acting H2 receptor histamine antagonists. J. Med. Chem., 31:656-671, 1988.
- 301. Yu L.X., Gatlin L., Amidon G.L. Predicting oral drug absorption in humans. Drugs Pharm. Sci., 102:377-409, 2000.

- 302. Zhao Y.H., Le J., Abraham M.H., Ilersey A., Eddershaw P.J., Luscombe C.N., Boutina D., Beck G., Sherborne B., Cooper I., Platts J.A. Evaluation of human intestinal absorption data and subsequent derivation of a quantitative structure-activity relationship (QSAR) with the Abraham descriptors. J. Pharm. Sci., 90:749-784, 2001.
- 303. Ziegler C.B., Bitha P., Kuck N.A., Fenton T.J., Petersen P.J., Lin Y. Synthesis and structureactivity relationship of new 7 [3-(fluoromethyl)] piperazinyl quinolone, J. Med. Chem., 33:142-146, 1990.
- 304. Zlotos G., Bucker A., Kinzig-Schippers M., Holzgrabe U. Plasma protein binding of gyrase inhibitors, J. Pharm. Sci., 87:215-220, 1998.



Esquema de la liberación en el organismo de los principios activos a partir de formas orales.





Rutas de Absorción Intestinal



Lamina Propria

- A: Difusión pasiva transcelular
- B: Difusión transcelular mediada por transportadores
- C: Difusión paracelular
- D: Difusión transcelular por endocitosis
- E: Difusión transcelular e incorporación hacia partículas lipídicas
- F: Difusión paracelular con modulador de las uniones estrechas
- G: Difusión transcelular modificada por mecanismos de flujo polarizado apical

Representación del modelo de membrana celular de 4-regiones.



En la capa de agua estática (1) el soluto comienza a aproximarse a los grupos polares. La membrana alcanza su mayor densidad en la interfase (2) y las cargas presentadas por los grupos polares restringen el movimiento de moléculas de agua. En la región polimèrica (3), una cola de alta densidad restringe la difusión del soluto. Debido a su naturaleza no-polar esta región no permitirá la incorporación de moléculas de agua. La densidad de la cola disminuye en la mitad de la bicapa. En ausencia de agua y con un alto porcentaje de volumen libre, la región (4) permite la incorporación de solutos hidrofóbicos. La curva representa la resistencia que experimenta la molécula de agua durante su paso a través de la membrana.

Nombre y estructura química de las 6-fluoroquinolonas utilizadas en los estudios teóricos de predicción de propiedades físico-químicas, de absorción y farmacocinéticas- farmacológicas.



| | R ₆ Anillo 1 | 0 | | Anillo 3 | | | | | |
|----|--|--------|---|-------------------------------|----------------|-----|--------------------------------|-----------------|----------------|
| No | Nombre | X | Y | R. | R ₂ | R3 | Ra | R5 | R _t |
| 1 | Norfloxacina ^{ab,c} | С | N | C ₂ H ₅ | Н | Н | Н | Н | Н |
| 2 | Pefloxacina ^{a1b,c} | С | Ν | C ₂ H ₅ | Н | Н | CH ₃ | Н | Н |
| 3 | N-etilnorfloxacina ^a | С | Ν | C ₂ H ₅ | Н | Н | C ₂ H ₅ | Н | Н |
| 4 | N-propilnorfloxacina ^{a, b,c} | С | Ν | C ₂ H ₅ | Н | Н | C ₃ H ₇ | Н | Н |
| 5 | N-butilnorfloxacina ^a | C | N | Calls | Н | н | C4Ho | н | н |
| 6 | N-pentilnorfloxacina ^a | C | N | C,H5 | Н | H | C ₅ H ₁₁ | H | Н |
| 7 | N-hexilnorfloxacina ^a | C | N | Calls | Н | Н | CeH12 | Н | н |
| 8 | N-heptilnorfloxacina ^a | C | N | C2H5 | Н | Н | C_7H_{15} | Н | Н |
| 9 | Ciprofloxacina ^{a,b,c} | C | N | Ciclopropilo | Н | Н | H | Н | н |
| 10 | N-metilciprofloxacina ^a | C C | N | Ciclopropilo | Н | Н | CH ₂ | Н | В |
| 11 | Enrofloxacina ^a | c c | N | Ciclopropilo | Н | Н | Calle | Н | H |
| 12 | N-propilciprofloxacina ^{a b₁c} | C | N | Ciclopropilo | Н | Н | C3H7 | Н | Н |
| 13 | N-butilciprofloxacina ^a | C C | N | Ciclopropilo | Н | н | C4Ho | н | В |
| 14 | N-pentilciprofloxacina ^a | C C | N | Ciclopropilo | Н | Н | C_5H_{11} | Н | H |
| 15 | N-hexilciprofloxacina ^a | C C | N | Ciclopropilo | Н | н | C6H13 | Н | Н |
| 16 | N-heptilciprofloxacina ^a | c | N | Ciclopropilo | Н | Н | C7H15 | Н | B |
| 17 | CNV 97100 ^{a,b,c} | C | N | Ciclopropilo | Н | Н | Н | CH ₂ | H |
| 18 | CNV 8804 ^a | C | 0 | Ciclopropilo | Н | Н | - | Н | Н |
| 19 | CNV 8919 ^a | C | S | Ciclopropilo | Н | н | \sim | н | Н |
| 20 | Flumequina ^a | C C | 5 | СНаСН(С) | H.). | н | | - | - |
| 21 | Oflovacina ^{a, b,c} | c | N | *CH-CHC | 10- | н | CH. | н | н |
| 22 | Enovacina ^{a,b,c} | N | N | Colle | | н | Н | н | Н |
| 23 | Esparfloyacina ^{a, D, C} | C | N | Ciclopropilo | F | NHa | Н | СНа | (|
| 20 | Saraflovacina ^{a, b,c} | C | N | 4-FPh | н | н | 11 | н | , i |
| 25 | Lomefloxacina ^{a, b} | C C | N | Calle | F | Н | H H | СНа | H |
| 26 | CNV 8706 ^a | c c | N | Ciclopropilo | Н | н | СлЕОН | Н | н |
| 27 | CNV 9201 ^a | c | C | Ciclopropilo | Н | н | OH | н | Н |
| 28 | Grenaflovacma ^{a b c} | C C | Ň | Ciclopropilo | н | СНа | Н | СНа | н |
| 29 | Flerovacina ^{a,b,c} | с С | N | С.Н.Е | F | н | н | сн. | ц |
| 30 | Temaílovacina ^{a,b,c} | L C | N | С2п4г 2 4-diFPh | н | н | H | СПЗ | н |

| 31 | Balofloxacina ^{b,c} | С | С | Ciclopropilo | OCH, | Н | Н | Η | NHCH ₃ | |
|-----------|-------------------------------------|------------------|---------------------|--------------------------------------|------------------|-------|-----|-------------------------------|-------------------|--|
| 32 | Difloxacina ^{b,c} | С | Ν | 4-FPh | Н | Н | CH3 | Н | Н | |
| 33 | Gatifloxacina ^{b,c} | С | Ν | Ciclopropilo | ОСНт | Н | Н | Н СН3 | | |
| 34 | Rufloxacina ^{b,c} | С | Ν | -S-(CH ₂) ₂ - | Н | - | H | Η | H | |
| 35 | CNV 97102 ^b | С | Ν | Ciclopropilo | Η | Η | Н | C ₂ H ₅ | Η | |
| 36 | CNV 97104 ^b | С | Ν | Ciclopropilo | Н | Н | H | C4H9 | H | |
| 37 | Clinafloxacina ^{b,c} | С | ~ | Ciclopropilo | C1 | Η | | Anillo 1 | | |
| 38 | Moxifloxacina ^{b,c} | С | - | Ciclopropilo | OCH ₃ | Н | | Anillo 1 | | |
| 39 | Sitafloxacina ^{b,c} | С | - | F-Ciclopropilo | CI | Н | | Anillo 1 | | |
| 40 | Tosufloxacina ^{b,c} | Ν | - | 2,4diFPh | - | Н | | Anillo 1 | | |
| 41 | Trovafloxacina ^{b,c} | Ν | 77 | 2,4diFPh | 5.05 | Н | | Anillo 1 | | |
| | 2 Jall | | | Anillo 1 | 21 1 | In | | Non in | | |
| NH2 N- | | H ₂ M | H ₂ N/N- | | | NH N- | | NH2 N- | | |
| | Tosufloxacina | Trovafloxacina | | | Moxifloxa | cina | | Sitafloxacina | | |

Clinafloxacina

^a Compuestos utilizados solamente en el estudio de predicción de propiedades físico-químicas y de absorción.

^b Compuestos utilizados solamente en el estudio de predicción de propiedades farmacocinéticas.

^c Compuesto utilizados solamente en el estudio de predicción de propiedades farmacodinámicas.





Estructura de la Sitafloxaeina con posición X e Y para diferentes sustituyentes.
Estructura, valores experimentales y calculados del coeficiente de partición n-octanol / agua, a 25°C, de derivados 2-nitrovinilfuránicos utilizados en la predicción de propiedades físico-químicas de compuestos pertenecientes a esta familia.



| No | R, | \mathbf{R}_2 | R ₃ | Log P exp. ^D L | og P calcd. ^c res. ^a | |
|---------------------|------------------------|----------------------------------|---|---------------------------|--|--------|
| 1 | Н | no ₂ | СООСНЗ | 1.879 | 1.857 | 0.022 |
| 2 | ch ₃ | no ₂ | COOCH ₃ | 2.439 | 2.407 | 0.032 |
| 3 | Br | no ₂ | COOCH ₃ | 2.739 | 2.517 | 0.222 |
| 4 | COOCH ₃ | no ₂ | COOCH ₃ | 1.869 | 2.008 | -0.138 |
| 5 | no ₂ | no ₂ | COOCH ₃ | 1.599 | 1.360 | 0.239 |
| 6 | no ₂ | COOC ₂ H ₅ | COOC ₂ H ₅ | 2.504 | 2.693 | -0.189 |
| 7 | no ₂ | Н | \mathbf{NO}_2 | 1.303 | 1.294 | 0.009 |
| 8 | Н | Н | NO_2 | 1.583 | 1.792 | -0.208 |
| 9 | no ₂ | Н | CONHC ₂ H ₅ | 1.386 | 1.362 | 0.024 |
| 10 | no ₂ | Н | CONH(CH ₂) ₂ CH ₃ | 1.860 | 1.745 | 0.115 |
| 11 | no ₂ | Н | CONHCH(CH ₃) ₂ | 1.803 | 1.876 | -0.072 |
| 12 | no ₂ | Н | CONH(CH ₂) ₃ CH ₃ | 2.356 | 2.129 | 0.226 |
| 13 | no ₂ | Н | CONHCH ₂ CH(CH ₃) ₂ | 2.225 | 2.284 | -0.059 |
| 14 | no ₂ | Н | CONHCH(CH ₃)C ₂ H ₅ | 2.284 | 2.254 | 0.030 |
| 15 | no ₂ | Н | CONHC(CH ₃) ₃ | 2.333 | 2.282 | 0.050 |
| 16 | no ₂ | Н | CONHCH ₂ C(CH ₃) ₃ | 2.605 | 2.813 | -0.208 |
| 17 | no ₂ | Н | cooch ₃ | 1.652 | 1.844 | -0.192 |
| 18 | no ₂ | Н | $\mathbf{cooc}_{2}\mathbf{h}_{5}$ | 2.098 | 2.207 | -0.108 |
| 19 | no ₂ | Н | $COO(CH_2)_2CH_3$ | 2.673 | 2.589 | 0.084 |
| 20 | no ₂ | Н | COOCH(CH ₃) ₂ | 2.641 | 2.687 | -0.045 |
| 21 | no ₂ | Н | $COO(CH_2)_3CH_3$ | 2.827 | 2.973 | -0.146 |
| 22 | no ₂ | Н | COOCH ₂ CH(CH ₃) ₂ | 3.135 | 3.124 | 0.010 |
| 23 | no ₂ | Н | COOCH(CH ₃)C ₂ H ₅ | 3.091 | 3.060 | 0.031 |
| 24 | no ₂ | Н | $COOC(CH_3)_3$ | 3.060 | 2.905 | 0.154 |
| 25 | no ₂ | Н | $COO(CH_2)_4CH_3$ | 3.404 | 3.357 | 0.046 |
| 26 | no ₂ | Н | Br | 2.447 | 2.233 | 0.213 |
| 27 | no ₂ | Н | CN | 1.050 | 1.219 | -0.168 |
| 28 | no ₂ | Н | OCH ₃ | 1.591 | 1.742 | -0.150 |
| 29 | no ₂ | Н | Н | 1.611 | 1.483 | 0.127 |
| 30 | no ₂ | CN | cooch ₃ | 1.488 | 1.491 | -0.003 |
| G-l ^a | Br | no ₂ | Br | | | |
| UC-245 ⁸ | Br | no ₂ | CH ₃ | | | |
| G-0 ^a | Н | no ₂ | Н | | | |
| UC-244 ⁸ | Н | no ₂ | CH ₃ , | | | |

^aCompuestos utilizados en el estudio experimental. ^bP es el coeficiente de partición experimental 1-octanol / agua a 25°C. ^cCalculado de la expresión (28).^dObservado - calculado.

Nombre, valores experimentales y calculados de pKa para diferentes fármacos utilizados en el estudio de predicción de propiedades físico-químicas de 2-nitrovinilfuranos.

| Nombre | pKa exp.ª | pKa calcd⁵. | res. ^c |
|-----------------|-----------|-------------|-------------------|
| Acetaminofeno | 9.50 | 9.54 | -0.04 |
| Ampicilina | 2.53 | 3.76 | -1.23 |
| Carbenicilina | 2.70 | 2.15 | 0.55 |
| Cefalotina | 2.50 | 2.55 | -0.05 |
| Cefapirina | 2.15 | 2.20 | -0.05 |
| Clofibrato | 2.95 | 3.09 | -0.14 |
| Cloxacilina | 2.70 | 2.53 | 0.17 |
| Dicloxacilina | 2.80 | 2.09 | 0.71 |
| Etosuximida | 9.30 | 8.50 | 0.80 |
| Fenobarbital | 7.41 | 7.76 | -0.35 |
| Flucitosina | 10.71 | 10.86 | -0.15 |
| Ibuprofen | 5.20 | 5.62 | -0.42 |
| Indometacina | 4.50 | 4.66 | -0.16 |
| Meticilina | 3.00 | 2.89 | 0.11 |
| Nafcilina | 2.70 | 2.91 | -0.21 |
| Nitrofurantoina | 7.10 | 7.73 | -0.63 |
| Teofilina | 8.6 | 8.36 | 0.24 |
| Barbital | 7.91 | 8.41 | -0.50 |
| Butabarbital | 7.90 | 7.96 | -0.06 |
| Metabarbital | 8.15 | 7.74 | 0.41 |
| Pentobarbital | 8.11 | 7.49 | 0.62 |
| Apomorfina | 8.92 | 8.69 | 0.23 |
| Fenilbutazona | 4.50 | 4.58 | -0.08 |
| Amobarbital | 7.94 | 7.59 | 0.35 |
| Fenilefrina | 9.84 | 9.43 | 0.41 |
| Albuterol | 9.30 | 8.20 | 1.10 |
| Epinefrina | 9.90 | 10.56 | -0.66 |
| Acenocoumarol | 4.70 | 5.27 | -0.57 |
| Clorzoxazona | 8.30 | 9.07 | -0.77 |
| Dantroleno | 7.50 | 7.03 | 0.47 |
| Oxacilina | 2.84 | 2.96 | -0.12 |

^a Valor de pKa tomado del Merck Index 12.1, 1996. Merck & Co, Whitehouse station, N. J., USA. ^bpKa calculado por la ecuación (30). ^cObservado - calculado.

Compuestos utilizados y resultados cualitativos obtenidos de la predicción *"in silico"* de la Absorción Intestinal en Humanos (AIH).

| | | | Modelo baja | AIM (EC. 33) | Niodelo alta A | AIH (EC. 34) |
|----------|-------------------------------------|------------------|--------------------|-------------------|----------------|-------------------|
| No. | Fármaco | AIH (%) | Prob. | Clas ¹ | Prob. | Clas ^e |
| | | Grupe | Grupo 1 (alta AIH) | | | |
| 1 | Acido acetilsalicilico ^a | 100 | 0.99 | A-M | 0.64 | А |
| 2 | Bumetadina | 100 | 0.73 | A-M | 0.65* | M-B |
| 3 | Cafeina | 100 | 0.99 | A-M | 0.76 | Α |
| 4 | Desipramina | 100 | 0.99 | A-M | 0.96 | Α |
| 5 | Dexametasona | 100 | 0.96 | A-M | 0.56* | M-B |
| 6 | Diacepan | 100 | 0.99 | A-M | 0.93 | Α |
| 7 | Felodipina | 100 | 0.99 | A-M | 0.59 | Α |
| 8 | Ibuprofen | 100 | 0.99 | A-M | 0.90 | Α |
| 9 | Ketoprofen | 100 | 0.99 | A-M | 0.89 | Α |
| 10 | Ondansetron | 100 | 0.99 | A-M | 0.90 | Α |
| 11 | Prazocina | 100 | 0.93 | A-M | 0.60* | M-B |
| 12 | Testosterona | 100 | 0.99 | A-M | 0.85 | Α |
| 13 | Acido Valproico | 100 | 0.99 | A-M | 0.63 | А |
| 14 | Antipirina | 100 | 0.99 | A-M | 0.98 | Α |
| 15 | Corticosterona | 100 | 0.99 | A-M | 0.66 | Α |
| 16 | Loracarbef | 100 | 0.95 | A-M | 0.51 | NC |
| 17 | Lormetazepan | 100 | 0.99 | A-M | 0.77 | Α |
| 18 | Practolol | 100 | 0.99 | A-M | 0.73 | А |
| 19 | Acido Salicilico | 100 | 0.99 | A-M | 0.59 | Α |
| 20 | Fluvastatina | 100 | 0.99 | A-M | 0.83 | Α |
| 21 | Naproxeno | 99 | 0.99 | A-M | 0.90 | Α |
| 22 | Prednisolona | 99 | 0.96 | A-M | 0.50 | NC |
| 23 | Cefalexina | 98 | 0.64* | В | 0.72* | M-B |
| 24 | Warfarina | 98 | 0.99 | A-M | 0.82 | А |
| 25 | Trimetoprina | 97 | 0.87 | A-M | 0.51 | NC |
| 26 | Clonidina | 95 | 0.99 | A-M | 0.80 | Α |
| 27 | Fluconazol | 95 | 0.99 | A-M | 0.87 | A |
| 28 | Imipramina | 95 | 0.99 | A-M | 0.97 | Α |
| 29 | Labetalol | 95 | 0.94 | A-M | 0.61 | 4 |
| 30 | Metoprolol | 95 | 0.99 | A-M | 0.88 | A |
| 31 | Sotalol | 95 | 0.96 | A-M | 0.60 | A |
| 32 | Alprenolol | 93 | 0.99 | A-M | 0.83 | A |
| 33 | Terazocin | 91 | 0.93 | A-M | 0.59 | M_R |
| 34 | Hidrocortisona | 91 | 0.96 | A-M | 0.55 | A |
| 35 | Progesterona | 91 | 0.99 | A-M | 0.84 | A |
| 36 | Retavolol | 00 | 0.90 | A_M | 0.87 | A |
| 37 | Cloranfenicol | 90 90 | 0.33 | A-M | 0.86* | A M_R |
| 38 | Fonitoing | 90 00 | 0.04 | | 0.00 | 1VI-D |
| 30 | Pindolol | 90 00 | 0.77 | A_M | 0.21 | A |
| 39 40 | Facanalamina | 90 00 | 0.77 | A_M | 0.03 | A |
| 7U 41 | Escoporannila Duonuonolol | <i>2</i> 0 00 | 0.77 | A NA | 0.00 | A |
| 41 42 | r ropranoioi | 90 00 | 0.99 | A-NI | 0.90 | A |
| 42 | Uxprenoioi | 90 | 0.99 | A-M | U.81 | А |
| +3 11 | 1 IMOIOI Tonidan | 90 00 | 0.88 | A-NI | U.83 | М-В |
| 44 | гепцар | 90 | 0.0/ | A-IVI | 0.09^ | M-B |

| No. | Fármaco | AIH (%) | Modelo baja A | All 1 (Ec. 33) | Modelo alta A | AIH (Ec. 34) |
|----------|--|----------|---------------------------|-------------------|---------------|-------------------|
| | | ~ | Prob. | Cías ^e | Prob. | Cías ^e |
| 45 | A aabutalal | Grup | o 2 (moderada Al | (H) | A 774 | |
| 45 | Acebutolol | 89 | 0.99 | A-M | U./3* | A |
| 46 | Acrivastina Tura G aratian | 88 | 0.99 | A-M | 0.79* | A |
| 4/ | l rovatioxacina | 88 | 0.95 | A-M | 0.07 | M-B |
| 48 | Bupropion | 87 | 0.99 | A-M | 0.90* | A |
| 49 | Cimetidina | 85 84 | 0.76 | A-M | 0.87 | M-B M B |
| 50 | Bromazepan | 04 | 0.99 | A-M | 0.00 | M D |
| 51 | Sorivudina Matilana daisalar a | 82 | 0.65 | A-M | 0.99 | M-B |
| 52 | Methpreumsolona | 82 | 0.90 | A-M | 0.54 | NI-D |
| 53 54 | Acetaminoreno | 80 | 0.99 | A-M | 0.80* | A |
| 54 | Quinidina | 80 | 0.99 | A-M | 0.83* | A |
| 22 | Sumatriptan | 75 | 0.99 | A-M | 0.88* | A |
| 50 | Guanabenz | 75 | 0.98 | A-M | 0.89 | M-B |
| 5/ | Proplitiouracilo | /5 | 0.98 | A-M | 0.74 | M-B |
| 58 | Lamotrigina | /0 | 0.95 | A-M | 0.85 | M-B |
| 59 | Captopril | 67 | 0.90 | A-M | 0.93 | M-B |
| 60 | Hidroclorotiazida | 67 | 0.72* | В | 0.92 | M-B |
| 01 | Tinnocidono | 01 | 0.74 | A-IVI | 0.72 | М-В |
| 62 | | 60 50 | 0.99 | A-M | 0.55 | IVI-B |
| 63 | Atenolol | 50 | 0.97 | A-M | 0.66* | A |
| 04 | | 50 | 0.99 | A-M | 0.57 | NI-D |
| 65 | Kanitidina Fonovimotilnonioilino | 50 | 0.83 | A-M | 0.76 | M-B M P |
| 00 | Neglerenter | 43 | 0.09 | A-M | 0.05 | |
| 0/ | Norlioxacina \mathbf{L} operamida b | 35 35 | 0.99 | A-M | 0.57* | A |
| 00 | Loperannua | 35 | 0.99 | A-M | 0.02 | IVI-D |
| 69 70 | Nadolol Drovostotino | 34 | 0.98 | A-M | 0.73* | A |
| 70 | | 34 | 0.71 | A-M | 0.68 | М-Б М. В |
| | Domperidona | 30 Gr | 0.99 rupo 3 (baia AIH) | A-M | 0.05 | NI-D |
| 72 | Lincomicina ^{<i>n</i>} | 25 | 0.88 | В | 0.87 | M-B |
| 73 | Tacrolimus " | 15 | 0.62 | В | 0.99 | M-B |
| 74 | Manitol | 15 | 0.56 | B | 0.83 | M-B |
| 75 | Clorotiazida | 13 | 0.72 | B | 0.89 | M-B |
| 76 | Sulfasalazina | 12 | 0.76 | В | 0.81 | M-B |
| 77 | Enalaprilato | 10 | 0.88* | A-M | 0.52 | NC |
| 78 | Cefurox i ma | 5 | 0.99 | В | 0.91 | M-B |
| 79 | Doxorubicin | 5 | 0.98 | B | 0.92 | M-B |
| 80 | Albendazol ^b | 5 | 0.96* | A-M | 0.67 | M-B |
| 81 | Ganciclovir | 3.8 | 0.66 | В | 0.84 | M-B |
| 82 | Olsalazina | 2.3 | 0.72 | B | 0.94 | M-B |
| 83 | Cromolin | 0.5 | 0.86 | B | 0.82 | M-B |
| 84 | Gentamicina | 0 | 0.99 | B | 0.81 | M-B |
| 85 | Nifuroxacida ^b | Ő | 0.70* | A-M | 0.84 | M-B |
| 86 | Nifurzida b | Ő | 0.96 | B | 0.98 | M-B |
| 87 | Cefotaxima ^b | Ő | 0.99 | B | 0.94 | M-B |
| 88 | Iminenen ^b | Ő | 0.74 | B | 0.94 | M-B |
| 80 | Vancomicina ^b | ů | 0.99 | R | 0.95 | M-R |
| | v anconnenna | Conjunto | de Predicción E | xterna | 0.75 | 111-D |
| 90 | Coumarina ^c | 100 | 0.99 | A-M | 0.96 | Α |
| 91 | Nordiazepan ^d | 99 | 0.99 | A-M | 0.93 | A |
| 07 | Tigorilost ^e | 00 | 0.03 | АМ | 0.71 | МР |

| <u> </u> | 1 laci nast | ,, | 0.75 | 1 1 1 1 | 0.71 | |
|----------|------------------------|----|------|---------|------|---|
| 93 | Teofilina ^c | 98 | 0.99 | A-M | 0.67 | Α |

(continúa en la próxima página)

| No. | Fármaco | AIH (%) | Modelo baja | AIH (Ec. 33) | Modelo alta A | AIH (Ec. 34) |
|-----|---------------------------------------|---------|-------------|-------------------|---------------|-------------------|
| | | | Prob. | Clas ^e | Prob. | Clas ^e |
| 94 | Oxazepan ^a | 97 | 0.99 | A-M | 0.84 | Α |
| 95 | Verapamilo ^c | 95 | 0.99 | A-M | 0.53 | Α |
| 96 | Diltiazen ^c | 92 | 0.98 | A-M | 0.59 | Α |
| 97 | Terbutalina ^c | 73 | 0.99 | A-M | 0.78* | Α |
| 98 | Ciprofloxacina ^d | 69 | 0.99 | A-M | 0.56* | Α |
| 99 | Metolazona ^a | 64 | 0.92 | A-M | 0.63 | M-B |
| 100 | Acido Tranexamico ^{<i>d</i>} | 55 | 0.99 | A-M | 0.54 | M-B |
| 101 | Sulpiride ^{<i>a</i>} | 36 | 0.83 | A-M | 0.61 | M-B |
| 102 | Ceftriaxona ^c | 1 | 0.99 | В | 0.86 | M-B |
| 103 | Lactulosa ^d | 0.6 | 0.99 | В | 0.85 | M-B |
| 104 | Raflnosa ^a | 0.3 | 0.99 | В | 0.89 | M-B |
| 105 | Paromomicina ^b | 0 | 0.99 | В | 0.87 | M-B |
| 106 | Amfotericin B ^b | 0 | 0.99 | В | 0.79 | M-B |
| 107 | Clorhidrato Colestipol ^b | 0 | 0.97* | A-M | 0.57* | Α |

^{a,b,c,d} Datos para el conjunto de compuestos del Wessel y col., 1998 y datos no repetidos en Benet y col., 1996: Kansy y col., 1998 y Palm y col., 1997, respectivamente. *Compuestos mal clasificados. ^eClasificación de compuestos A: alta, B: baja, NC: no clasificado, A-M: alta-moderada, M-B: moderada-baja.

Resultados de la validación de los modelos de predicción de la Absorción Intestinal en

Humanos, utilizando valores de Biodisponibilidad.

| Compuestos | F | Clas" | Prob. | Clas | Prob. | Compuestos | F(%) | Clas" | Prob. | Clas | Prob. |
|------------------------|-----|-------|-------|------------|-------|--------------------|------|------------------|-------|------|-------|
| Cefadroxilo | 100 | B | 0.89' | M- | 0.84* | Cloroquina | 89 | $A-\overline{M}$ | 1.00 | A | 0.85 |
| Ofloxacina | 100 | A-M | 0.99 | А | 0.53 | Tocainida | 89 | A-M | 1.00 | А | 0.85 |
| Clordiazepoxido | 100 | A-M | 1.00 | А | 0.89 | Zalcitabina | 88 | A-M | 0.95 | NC | 0.51 |
| Isosorbide mononitrato | 100 | A-M | 0.92 | NC | 0.51 | Alprazolan | 88 | A-M | 1.00 | А | 0.93 |
| Ketorolac | 100 | A-M | 1.00 | А | 0.82 | Clorambucilo | 87 | A-M | 1.00 | А | 0.67 |
| Minoxidil | 100 | A-M | 0.99 | <u>M</u> - | 0.64* | Clindamicina | 87 | A-M | 0.60 | M-B | 0.74 |
| Fenobarbital | 100 | A-M | 0.99 | А | 0.73 | Enoxacina | 87 | A-M | 0.98 | NC | 0.51 |
| Probenecid | 100 | A-M | 0.97 | M- | 0.61* | Mexiletina | 87 | A-M | 1.00 | Α | 0.90 |
| Pirimetamina | 100 | A-M | 0.98 | A | 0.59 | Torsemida | 86 | A-M | 0.86 | Α | 0.56 |
| Sulfadiazina | 100 | A-M | 0.84 | M- | 0.57* | Felbamato | 85 | A-M | 0.84 | M-B | 0.68* |
| Sulfametoxazol | 100 | A-M | 0.87 | M- | 0.70* | Carteolol | 85 | A-M | 0.99 | A | 0.76 |
| Sulfinpirazona | 100 | A-M | 0.84 | A | 0.54 | Cicloserina | 85 | A-M | 0.99 | А | 0.54 |
| Clobazam | 100 | A-M | 1.00 | А | 0.85 | Etodolac | 85 | A-M | 1.00 | A | 0.82 |
| Metronidazol | 99 | A-M | 0.97 | M- | 0.76* | Flunitrazepan | 85 | A-M | 0.99 | A | 0.66 |
| Nordazepan | 99 | A-M | 1.00 | A | 0.91 | Lamivudina | 85 | A-M | 0.69 | M-B | 0.84 |
| Clonazepan | 98 | A-M | 0.97 | NC | 0.52 | Milrinona | 85 | A-M | 0.99 | Α | 0.86 |
| Gemfibrozilo | 98 | A-M | 1.00 | A | 0.80 | Misoprostol | 85 | A-M | 0.98 | A | 0.57 |
| Indometacina | 98 | A-M | 0.99 | А | 0.60 | Protriptilina | 85 | A-M | 1.00 | А | 0.98 |
| Lomefloxacina | 97 | A-M | 1.00 | Α | 0.91 | Estavudina | 85 | A-M | 0.98 | A | 0.60 |
| Minociclina | 97 | В | 0.86 | M- | 0.84* | Flucitosina | 84 | A-M | 0.99 | А | 0.66 |
| Oxaprozina | 97 | A-M | 1.00 | A | 0.84 | Disopiramida | 83 | A-M | 1.00 | Α | 0.82 |
| Cefamandol | 96 | В | 0.99* | M- | 0.82* | Acetilprocainamida | 83 | A-M | 1.00 | А | 0.79 |
| Sulfisoxazol | 96 | A-M | 0.88 | M- | 0.69* | Procainamida | 83 | A-M | 1.00 | Α | 0.74 |
| Clorpropamida | 95 | A-M | 0.97 | M- | 0.54* | Gliburide | 82 | A-M | 0.79 | M-B | 0.69 |
| Clofibrato | 95 | A-M | 1.00 | А | 0.82 | Carbarn azepina | 80 | A-M | 1.00 | А | 0.92 |
| Glimepirida | 95 | A-M | 0.64 | M- | 0.69* | Cefmetazol | 80 | В | 1.00* | M-B | 0.93 |
| Glipizida | 95 | NC | 0.50 | M- | 0.62* | Lansoprazol | 80 | A-M | 0.98 | А | 0.80 |
| Hexobarbital | 95 | A-M | 0.99 | A | 0.71 | Fenilpropanolamina | 80 | A-M | 1.00 | А | 0.90 |
| Isoniazida | 95 | A-M | 0.99 | А | 0.80 | Prednisona | 80 | A-M | 0.97 | Α | 0.57 |
| Tinidazol | 95 | A-M | 0.84 | M- | 0.79' | Quinidina sulfato | 80 | A-M | 1.00 | Α | 0.83 |
| Tolmetina | 95 | A-M | 1.00 | A | 0.85 | Rifampicina | 80 | В | 0.94* | M-B | 0.96 |
| Cefradina | 94 | В | 0.58' | M- | 0.64* | Tramadol | 80 | A-M | 1.00 | A | 0.95 |
| Levonorgestrel | 94 | A-M | 1.00 | Α | 0.83 | Nitrazepan | 78 | A-M | 0.97 | | |
| Cefazolina | 94 | В | 0.99* | M- | 0.89* | Glibenclamida | 77 | A-M | 0.79 | | |
| Digitoxina | 94 | В | 0.66* | M- | 1.00* | Tetraciclina | 77 | В | 0.96* | | |
| Ifosfamida | 94 | A-M | 1.00 | А | 0.62 | Etambutol | 77 | A-M | 0.99 | | |
| Flurazepan | 93 | A-M | 1.00 | А | 0.78 | Famciclovir | 77 | A-M | 0.70 | | |
| Tolbutamida | 93 | A-M | 0.97 | A | 0.57 | Metoclopramida | 76 | A-M | 0.99 | | |
| Amrinona | 93 | A-M | 0.99 | А | 0.83 | Primaquina | 75 | A-M | 1.00 | | |
| Dapsona | 93 | A-M | 0.93 | А | 0.53 | Trazodona | 75 | A-M | 1.00 | | |
| Doxiciclina | 93 | В | 0.96* | M- | 0.85* | Amlodipina | 74 | A-M | 0.94 | | |
| Isosorbide nitrato | 93 | В | 0.61* | M- | 0.84* | Alopurinol | 74 | A-M | 0.99 | | |
| Lorazepan | 93 | A-M | 1.00 | A | 0.77 | Ciclofosfamida | 74 | A-M | 1.00 | | |
| Flurbiprofeno | 92 | A-M | 1.00 | А | 0.95 | Betametasona | 72 | A-M | 0.96 | | |
| Metadona | 92 | A-M | 1.00 | A | 0.96 | Cinoxacina | 72 | A-M | 0.96 | | |
| Primidona | 92 | A-M | 1.00 | А | 0.84 | Mellalan | 71 | A-M | 0.99 | | |
| Bisoprolol | 91 | A-M | 1.00 | Α | 0.81 | Flecainida | 70 | A-M | 1.00 | | |
| Diazoxida | 91 | A-M | 0.99 | А | 0.68 | Amantadita | 70 | A-M | 1.00 | | |
| Temazepan | 91 | A-M | 1.00 | А | 0.85 | Dicloxacilina | 70 | A-M | 0.58 | | |
| Cefprozilo | 90 | В | 0.88* | M- | 0.83* | Digoxina | 70 | В | Ö.86∗ | | |
| Diflunisal | 90 | A-M | 1.00 | А | 0.82 | Fluoxetina | 70 | A-M | 1.00 | | |
| Mefloquina | 90 | A-M | 1.00 | А | 0.86 | Ritonavir | 70 | В | 0.91* | | |
| Nitrofurantoina | 90 | A-M | 0.65 | M- | 0.86* | Zolpiden | 67 | A-M | 1.00 | | |
| Nizatidina | 90 | В | 0.67* | M- | 0.91* | Risperidona | 66 | A-M | 1.00 | | |
| Penbutolol | 90 | A-M | 1.00 | А | 0.84 | Clortalidona | 64 | A-M | 0.72 | | |

| | | | | | | | (00 | ntinúa a | n la próvima pág |
|---------------|----|-----|------|----|------|--------------|-----|----------|------------------|
| Piroxican | 90 | A-M | 0.87 | NC | 0.52 | Doxazosina | 63 | A-M | 0.91 |
| Fenilbutazona | 90 | A-M | 1.00 | А | 0.91 | Noretindrona | 64 | A-M | 1.00 |

(continúa en la próxima página)

| | F(| Cías " | Prob. Cías* | * Prob. Compuestos | F(%) | Cías" | Prob. Cías |
|----------------------|----|-----------|-------------|--------------------|------|--------|------------|
| Finasterida | 63 | A-M | 1.00 | Pentazocina | 47 | A-M | 1.00 |
| Ampicillina | 62 | а | 0.64* | Quinapril | 47 | A-M | 0.97 |
| Difenhidramina | 61 | A-M | 1.00 | Amiodarona | 46 | A-M | 1.00 |
| Bepridilo | 60 | A-M | 1.00 | Famotidina | 45 | В | 1.00* |
| Granisetron | 60 | A-M | 1.00 | Ribavirin | 45 | В | 0.81' |
| Haloperidol | 60 | A-M | 1.00 | Trimetrexato | 45 | A-M | 0.80 |
| Paroxetina | 60 | A-M | 1.00 | Midazolan | 44 | A-M | 1.00 |
| Clofazimina | 57 | A-M | 1.00 | Ramipril | 44 | A-M | 0.96 |
| Cocaína | 57 | A-M | 1.00 | Triazolan | 44 | A-M | 1.00 |
| Claritromicina | 55 | В | 0.80* | Metildopa | 42 | A-M | 0.83 |
| Clozapina | 55 | A-M | 1.00 | Levodopa | 41 | A-M | 0.82 |
| Itraconazol | 55 | A-M | 0.99 | Clorpromazina | 40 | A-M | 1.00 |
| Diclofenaco | 54 | A-M | 1.00 | Fosinopril | 40 | A-M | 0.87 |
| Triamtereno | 54 | NC | 0.52 | Loperamida | 40 | A-M | 1.00 |
| Valaciclovir | 53 | В | 0.78* | Omeprazol | 40 | A-M | 0.96 |
| Cefpodoxima proxetil | 52 | В | 1.00 | Pimozida | 40 | A-M | 1.00 |
| Cefaclor | 52 | В | 0.64* | Cisapridci | 38 | A-M | 0.98 |
| Clomipramina | 52 | A-M | 1.00 | Fenilefrina | 38 | A-M | 1.00 |
| Meperidina | 52 | A-M | 1.00 | Azitromicina | 37 | В | 0.65* |
| Nortriptilina | 51 | A-M | 1.00 | Benazepril | 37 | A-M | 0.96 |
| Etinil estradiol | 51 | A-M | 1.00 | Nafcilina | 36 | A-M | 0.93 |
| Metformin | 50 | A-M | 0.93 | Losartan | 35 | A-M | 0.98 |
| Albuterol | 50 | A-M | 0.99 | Didanosida | 35 | A-M | 0.96 |
| Atropina | 50 | A-M | 1.00 | Nabumetona | 35 | A-M | 1.00 |
| Codeína | 50 | A-M | 1.00 | Clorfeniramina | 33 | A-M | 1.00 |
| Nifedipina | 50 | A-M | 0.84 | Oxacilina | 33 | A-M | 0.54 |
| Amiloride | 49 | B | 0.95* | Indinavir | 30 | A-M | 0.93 |
| Amitriptilina | 48 | A-M | 1.00 | Nicotina | 30 | A-M | 1.00 |
| Cefiving | 17 | R | 1.00 | Ritodrina | 30 | Δ_Μ | 0.99 |
| E in init | 47 | D | 1.00 | Ritourina | 50 | 71-111 | 0.77 |

Niveles plasmáticos y sanguíneos individuales de radioactividad total, posterior a la administración oral de dosis única de ¹⁴C-G1 en Miglyol 810 N, en ratas Spragüe Dawley. Dosis 100 de mg/Kg.

| Tiempo ^a | 10.11 | Concentración P | lasmática µg / mL | | |
|---------------------|----------------|-----------------------|-------------------|----------------|-----------------|
| (hr) | | Répl | icas | | |
| | \mathbf{X}_1 | X ₂ | X_3 | \mathbf{X}_4 | (X ± D.E.) |
| 0.5 | 2.62 | 3.80 | 2.49 | 1.44 | 2.59 ± 0.97 |
| 1 | 4.71 | 2.25 | 5.01 | 2.13 | 3.53 ± 1.55 |
| 2 | 4.26 | 4.07 | 8.51 | 8.41 | 6.31 ± 2.48 |
| 3 | 12.74 | 9.43 | 8.02 | 5.43 | 8.90 ± 3.05 |
| 6 | 8.10 | 6.03 | 4.78 | 6.17 | 6.27 ± 1.37 |
| 12 | 3.18 | 1.42 | 3.05 | 4.90 | 3.14 ± 1.42 |
| 24 | 2.19 | 1.42 | 2.63 | 1.47 | 1.93 ± 0.59 |
| 48 | 0.53 | 0.45 | 0.45 | 0.33 | 0.44 ± 0.08 |
| | | Concentración Sa | anguínea (µg /m | L) | |
| 0.5 | 2.00 | 1.77 | 1.35 | 0.78 | 1.48 ± 0.54 |
| 1 | 1.53 | 1.56 | 3.16 | 1.30 | 1.89 ± 0.86 |
| 2 | 2.06 | 2.33 | 3.52 | 4.02 | 2.98 ± 0.94 |
| 3 | 3.40 | 8.26 | 6.72 | 4.95 | 5.83 ± 2.11 |
| 6 | 7.69 | 7.44 | 4.49 | 4.87 | 6.12 ± 1.68 |
| 12 | 4.02 | 1.72 | 3.39 | 3.30 | 3.11 ± 0.98 |
| 24 | 2.44 | 2.49 | 3.18 | 4.03 | 3.03 ± 0.74 |
| 48 | 2.46 | 1.80 | 1.33 | 1.33 | 1.73 ± 0.53 |

^atiempo transcurrido a partir de la administración de la dosis de ¹⁴C-G1. ^bSe utilizaron 4 ratas por tiempo experimental.

Niveles de radioactividad total en tejidos, órganos y fluidos tras administración oral de ¹⁴C- G1 en Miglyol 810 N, en ratas Spragüe Dawley. Dosis de 100 mg/Kg.

| | | | | riempo despi | ues de la dosi | 13. | | |
|----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|----------------|-------------|-------------|------------|
| | 0.5 h | 1 h | 2 h | 3 h | 6 h | 12 h | 24 h | 48 h |
| Piel | $1.74 \pm$ | 2.12 ± | 3.34 ± | 8.46 | 3.81 | 3.16 | 2.17 | 1.11 |
| | 1.04 | 1.42 | 1.18 | ± 3.84 | ±0.61 | ± 0.92 | ±0.68 | ± 0.25 |
| Hígado | 12.65 | 15.08 | 22.75 | 42.25 | 18.91 ± | 13.11 | 8.82 ± | 5.75 ± |
| 00 | ± 7.93 | ± 7.84 | ± 7.09 | ± 7.86 | 1.50 | ± 6.26 | 1.67 | 1.20 |
| Bazo | 5.10 | 5.10 ± | 7.82 | 11.47 | 8.53 ± | 6.61 | 4.94 ± | $3.45 \pm$ |
| | ± 4.36 | 1.58 | ±3.72 | ± 4.43 | 1.52 | ± 2.12 | 1.03 | 1.05 |
| Riñón | $32.69 \pm$ | 60.12 ± | 68.76 ± | 79.22 ± | 64.81 ± | 35.91 ± | 16.73 | 10.66 |
| | 15.27 | 26.69 | 35.07 | 20.03 | 15.16 | 15.24 | ± 2.42 | 1.39 |
| Corazón | 2.22 | 3.12 ± | 5.70 ± | 8.39 | 6.07 | $3.90 \pm$ | 2.56 | 1.35 |
| | ± 0.70 | 1.46 | 1.86 | ± 0.94 | ±0.94 | 1.26 | ± 0.31 | ± 0.35 |
| Pulmón | 5.94 | 5.17 | 9.48 | $17.04 \pm$ | 10.66 | 8.21 | 5.88 | 3.73 |
| | ± 3.08 | ±3.65 | ± 2.84 | 3.58 | ±0.76 | ± 4.61 | ± 0.57 | ± 0.55 |
| Cerebro | 0.95 | 1.20 | 3.39 | 4.06 | 3.31 | $2.62 \pm$ | 1.78 | 0.75 |
| | ± 0.21 | ± 0.70 | ±0.99 | ±0.37 | ±0.64 | 1.11 | ± 0.38 | ±0.13 |
| Tejido | 13.64 | 13.57 | 13.82 | 28.19 | 6.64 ± | 2.99 ± | 1.80 | 1.17 |
| Adiposo | ±7.60 | ±7.96 | ±7.10 | ± 11.82 | 1.66 | 1.60 | ±0.56 | ± 0.86 |
| Nodo | 6.39 | 3.79 | 7.02 | 9.68 | 6.56 ± | $3.95 \pm$ | 2.56 | 2.05 |
| Linfático | ±2.69 | ± 2.91 | ± 2.58 | ± 2.57 | 1.23 | 1.24 | ±0.27 | ±0.52 |
| Vejiga | 50.60 | 50.44 | $101.66 \pm$ | 98.46 | 52.58 ± | 28.45 | 8.12 | $4.27 \pm$ |
| | ± 47.47 | ±40.65 | 15.32 | ± 47.54 | 10.44 | ±21.17 | ± 4.02 | 1.40 |
| 1. Delgado | 315.18 ± | $348.55 \pm$ | $328.82 \pm$ | $304.4 \pm$ | 93.73 ± | 43.05 | 4.50 | $2.45 \pm$ |
| | 150.22 | 164.92 | 147.07 | 173.73 | 86.30 | ± 67.83 | ± 0.78 | 1.04 |
| I. Grueso | 25.07 | $16.16 \pm$ | 22.49 ± | 56.85 | 32.97 | $30.41 \pm$ | 8.85 | 2.84 |
| | ±30.85 | 19.67 | 13.69 | ± 44.18 | ± 26.78 | 19.11 | ±3.00 | ±0.89 |
| Estómago | $209.44 \pm$ | 363.06 ± | $140.55 \pm$ | $204.18 \pm$ | 101.96 ± | 47.82 | 25.81 ± | 22.17 |
| | 124.58 | 186.67 | 120.51 | 138.76 | 120.12 | ± 45.46 | 26.96 | 19.44 |
| Contenido Int. | 1493.33 | 1649.46 | 1192.70 | 1716.13 | 457.39 ± | 45.56 ± | 7.01 | 1.47 |
| Delg. | ± 767.91 | ± 834.46 | ± 333.75 | ± 677.63 | 285.75 | 11.20 | ± 3.74 | ±0.12 |
| Contenido Int. | 0.09 | 1.86 | 86.94 | 103.83 | 395.84 | 462.06 | 59.79 | 5.04 |
| Grue. | ±0.06 | ±2.93 | ± 68.61 | ± 93.00 | ±65.06 | ± 39.77 | ± 20.38 | ±3.18 |
| Contenido | 1880.21 | 2344.02 | 668.06 ± | 686.96 ± | $82.53 \pm$ | 173.17 ± | 9.27 | 7.16 ± |
| Estóm. | + 345.19 | ± 344.17 | 247.26 | 187.65 | 72.46 | 175.12 | ± 6.80 | 4.26 |

btenidos de 4 ratas (media ± D.E.) Valores expresados en µg