



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Estudio farmacocinético de la cianamida en la rata, en el perro y en voluntarios sanos

Helena Colom Codina

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

70. P.N.

***ESTUDIO FARMACOCINETICO DE LA CIANAMIDA EN
LA RATA, EN EL PERRO Y EN VOLUNTARIOS SANOS***

HELENA COLOM CODINA

BIBLIOTECA DE LA UNIVERSITAT DE BARCELONA



0700084104

RESULTADOS

IV. RESULTADOS

4.1. ESTUDIO FARMACOCINETICO EN LA RATA

4.1.1. Niveles plasmáticos de fármaco

4.1.1.1. Administración intravenosa

Los valores medios \pm ESM de los niveles plasmáticos de cianamida estimados en la cinética intravenosa del fármaco en rata tras la administración de la dosis de 2 mg/kg se muestran en la Tabla 4.1.

La representación gráfica de la curva ajustada de niveles plasmáticos de cianamida, de acuerdo con un modelo monocompartmental, se muestra en la Figura 4.1.

Tabla 4.1. *Valores medios \pm ESM ($n=4$) de las concentraciones plasmáticas en función del tiempo obtenidas tras la administración intravenosa de 2 mg/kg de cianamida a la rata.*

Tiempo (min)	Concentración (ng/ml)
1	753.1 \pm 156.2
3	643.8 \pm 170.9
5	408.1 \pm 114.7
10	487.8 \pm 187.7
15	387.0 \pm 135.2
20	317.7 \pm 88.8
30	172.5 \pm 26.3
45	62.0 \pm 6.7
60	42.0 \pm 0.8
90	19.8 \pm 2.6
120	14.1 \pm 2.8

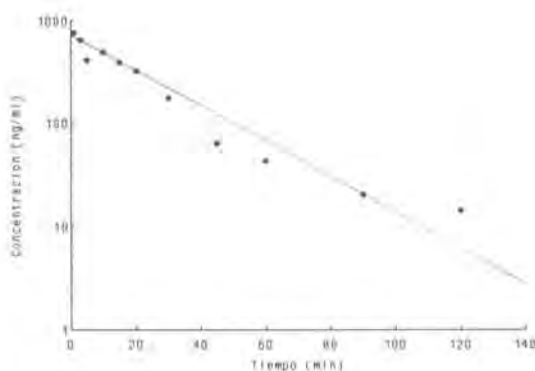


Figura 4.1. Representación gráfica de la curva ajustada a los datos experimentales de acuerdo con el modelo monocompartimental, tras la administración intravenosa de 2 mg/kg de cianamida a la rata.

4.1.1.2. Administración oral

En la Tabla 4.2 se presentan los valores medios \pm ESM correspondientes a las concentraciones plasmáticas halladas tras la administración oral de 2 mg/kg de cianamida a la rata.

En la Figura 4.2 se halla representada gráficamente, la curva ajustada de niveles plasmáticos de cianamida frente al tiempo, según una ecuación biexponencial, obtenida tras la administración oral del fármaco.

Tabla 4.2. Valores medios \pm ESM ($n=4$) de las concentraciones plasmáticas en función del tiempo obtenidas tras la administración oral de 2 mg/kg de cianamida a la rata.

Tiempo (min)	Concentración (ng/ml)
1	149.5 \pm 26.6
3	82.0 \pm 18.4
5	387.5 \pm 67.6
7	365.6 \pm 42.4
10	261.8 \pm 45.0
15	244.4 \pm 29.4
20	199.8 \pm 35.6
30	116.1 \pm 29.0
45	87.3 \pm 11.0
60	55.4 \pm 12.4
90	27.7 \pm 6.6

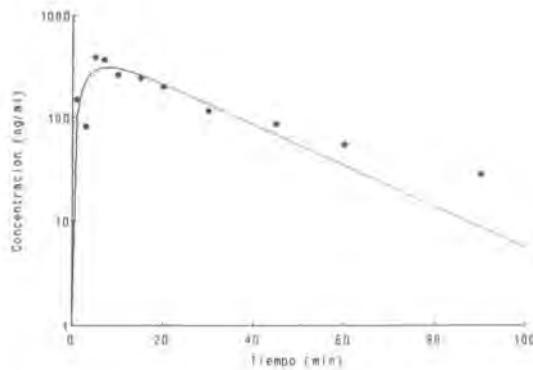


Figura 4.2. Representación gráfica del ajustado de la curva de los datos experimentales obtenidos tras la administración oral de 2 mg/kg de cianamida a la rata.

4.1.2. Tratamiento no compartimental de los datos experimentales

En las Tablas 4.3 y 4.4 se exponen los valores medios de los principales parámetros farmacocinéticos determinados después del tratamiento no compartimental de los datos experimentales de niveles plasmáticos en función del tiempo (de acuerdo con lo descrito en el apartado 3.6.1.1 de dicha Memoria), tras la administración intravenosa y oral, respectivamente, de 2 mg/kg de cianamida a la rata.

En la Tabla 4.4 se incluye el valor de la Biodisponibilidad (F %) determinado mediante la Ecuación 3.35.

Tabla 4.3. Valores medios* de los principales parámetros farmacocinéticos obtenidos después de un tratamiento no compartimental, tras la administración intravenosa de 2 mg/kg de cianamida, a la rata.

Parámetro	Valor medio	Unidades
Cl_p	0.1214	(l/kg)· min ⁻¹
$t_{1/2}$	34.5	min
MRT	28.1	min
$V_{d_{ss}}$	3.41	l/kg
$AUC_{0-\infty}$	16.28	(μg/ml)· min

* Valores hallados a partir de los valores medios de concentraciones plasmáticas (n=4) que se presentan en la Tabla 4.1.

Tabla 4.4. Valores medios* de los principales parámetros farmacocinéticos obtenidos después de un tratamiento no compartimental, tras administración oral de 2 mg/kg de cianamida, a la rata.

Parámetro	Valor medio	Unidades
Cl_p/F (Cl_{oral})	0.1754	(l/kg)· min ⁻¹
$t_{1/2}$	28.4	min
MRT	38.0	min
$V_{d_{ss}}/F$	6.01	l/kg
C_{max}	0.39	μg/ml
T_{max}	5	min
$AUC_{0-\infty}$	11.32	(μg/ml)· min
F	69.50	(%)

* Valores hallados a partir e los valores medios de concentraciones plasmáticas (n=4) que se presentan en la Tabla 4.2.

4.1.3. Tratamiento compartimental de los datos experimentales

4.1.3.1. Administración intravenosa

4.1.3.1.1. Elección del modelo farmacocinético óptimo

En la Tabla 4.5 se exponen los valores de los parámetros estadísticos, obtenidos después del tratamiento compartimental de la curva de niveles plasmáticos frente al tiempo, tras la administración intravenosa de 2 mg/kg de cianamida a la rata. El análisis de dichos valores, pone de manifiesto que el modelo monocompartimental proporciona, tras su ajustado a los datos experimentales, un valor de AIC menor ($AIC = -32.79$) que el modelo bicompartimental ($AIC = -28.80$), a pesar de que el ajustado de la curva a los datos experimentales no parece ser óptimo (Figura 4.1). Además, se observa que el modelo bicompartimental estima los parámetros farmacocinéticos con mucha peor precisión que el modelo monocompartimental a juzgar por los valores de los coeficientes de variación porcentual promedio de dichos parámetros y del ámbito de valores en que se hallan comprendidos dichos coeficientes de variación porcentual que se presentan en la Tabla 4.5.

Por otra parte, el ajustado simultáneo de los datos experimentales hallados tanto tras la administración intravenosa como oral del fármaco, haciendo uso de los modelos 24 (monocompartimental) y 28 (bicompartimental) del programa PCNONLIN mencionados en el apartado de tratamiento de datos experimentales (3.6.1.2.3.5-A) y detallados en el Apéndice I, no solventó el problema de hallar un ajustado mejor. Todo ello ha obligado a tener en mayor consideración el tratamiento no compartimental de los datos experimentales cuyos resultados se han expuesto en el apartado 4.1.2.

Tabla 4.5. Valores de AIC y de precisión de la estimación de los parámetros farmacocinéticos obtenidos tras la administración intravenosa de 2 mg/kg de cianamida a la rata.

Parámetro estadístico	Modelo Monocompartimental	Modelo Bicompartimental	Elección Modelo
SSQ	0.03528	0.03524	-
AIC	-32.79	-28.80	Monocompartimental
CV (%) Promedio (ámbito de valores)	10.26 (6.54-14.91)	147.31 (8.42-65248)	Monocompartimental

4.1.3.1.2. Parámetros farmacocinéticos

La Tabla 4.6 muestra los valores medios \pm ESM de los principales parámetros farmacocinéticos obtenidos tras el tratamiento compartimental de los datos experimentales de concentración plasmática frente al tiempo (de acuerdo con lo descrito en el apartado 3.6.1.2.2.1 de la presente Memoria), tras la administración intravenosa, de 2 mg/kg de cianamida a la rata. Dichos valores se han determinado a partir del ajustado del modelo monocompartimental a los resultados experimentales.

Resultados

Tabla 4.6. Valores medios \pm ESM de los principales parámetros farmacocinéticos* obtenidos después de un tratamiento compartimental, tras la administración intravenosa de 2 mg/kg de cianamida, a la rata.

Parámetro	Valor medio \pm ESM	Unidades
C_0	0.72 ± 0.05	$\mu\text{g/ml}$
K	0.0463 ± 0.0069	min^{-1}
V_d	2.79 ± 1.83	l/kg
$\text{AUC}_{0-\infty}$	15.50 ± 1.81	$(\mu\text{g/ml}) \cdot \text{min}$
Cl_p	0.129 ± 0.150	$(\text{l/kg}) \cdot \text{min}^{-1}$
$t_{1/2}$	14.98 ± 2.23	min

* Parámetros hallados a partir de los valores medios de concentraciones plasmáticas ($n=4$) que se presentan en la Tabla 4.1.

4.1.3.2. Administración oral

4.1.3.2.1. Elección del modelo farmacocinético óptimo

Los valores de AIC (Tabla 4.7), obtenidos tras la aplicación del criterio de MAICE, y los valores de los coeficientes de variación porcentual (CV%) promedios, así como del ámbito en que estos se hallan comprendidos, para los parámetros estimados tras el tratamiento compartimental de los datos experimentales correspondientes a la administración oral de 2 mg/kg de cianamida a la rata, concretan la elección de la ecuación biexponencial, como la más probable. puesto que proporciona mayor precisión en la estimación de los parámetros farmacocinéticos determinados por esta vía de administración. Sin embargo a pesar de ello no se dispone de un buen ajustado (ver Figura 4.2) lo cual ha obligado de nuevo a tener en más en cuenta el tratamiento no compartimental de los datos experimentales cuyos resultados ya se han expuesto en el apartado 4.1.2.

Tabla 4.7. Valores de AIC y de precisión de la estimación de los parámetros farmacocinéticos obtenidos tras la administración oral de 2 mg/kg de cianamida, a la rata.

Parámetro estadístico	Ecuación Biexponencial	Ecuación Triexponencial	Elección Ecuación
AIC	-29.17	-25.92	Biexponencial
CV (%) Promedio (ámbito de valores)	36.22 (11.83-61.99)	191188 (41.50-509728)	Biexponencial

4.1.3.2.2. Parámetros farmacocinéticos

La Tabla 4.8 muestra los valores medios \pm ESM de los principales parámetros farmacocinéticos obtenidos después del tratamiento compartimental de los datos experimentales de concentración plasmática frente al tiempo (de acuerdo con lo descrito en el apartado 3.6.1.2.2.2 de la presente Memoria), tras la administración oral de 2 mg/kg de cianamida, a la rata. Dichas estimas se han determinado a partir del ajustado de la ecuación biexponencial representativa del modelo monocompartimental a los resultados experimentales. En la Tabla 4.8 se incluye el valor de la Biodisponibilidad oral (F %) de cianamida en la rata determinado mediante la Ecuación 3.35.

4.2. ESTUDIO FARMACOCINETICO EN EL PERRO

4.2.1 Niveles plasmáticos de fármaco

4.2.1.1. Administración intravenosa

Los niveles plasmáticos de cianamida estimados en cada una de las cinéticas intravenosas individuales después de la administración de las dosis de 1, 2 y 4 mg/kg al perro Beagle, se especifican en las Tablas 4.9, 4.10 y 4.11, respectivamente.

Resultados

Las representaciones gráficas de las curvas obtenidas tras el ajustado de niveles plasmáticos de cianamida y de la correlación entre las concentraciones experimentales y teóricas, así como la distribución de residuales obtenidos tras el ajustado, se muestran en las Figuras 4.3-4.7, 4.8-4.12 y 4.13-4.17 para las dosis de 1, 2 y 4 mg/kg, respectivamente.

Tabla 4.8. Valores medios \pm ESM de los principales parámetros farmacocinéticos* obtenidos después de un tratamiento compartimental, tras la administración oral de 2 mg/kg de cianamida, a la rata.

Parámetro	Valor medio \pm ESM	Unidades
$Cl_p/F (Cl_{oral})$	0.2065 ± 0.0967	$(l/kg) \cdot \text{min}^{-1}$
$t_{1/2}$	15.2 ± 8.0	min
K_{01}	0.2750 ± 0.1706	min^{-1}
K_{10}	0.0455 ± 0.0284	min^{-1}
C_{max}	0.31 ± 0.04	$\mu\text{g/ml}$
T_{max}	7.8 ± 2.2	min
$AUC_{0-\infty}$	9.68 ± 2.64	$(\mu\text{g/ml}) \cdot \text{min}$
F	48.14 ± 39.88	(%)

* Parámetros hallados a partir de los valores medios de concentraciones plasmáticas (n=4) que se presentan en la Tabla 4.2.

Tabla 4.9. Valores individuales de concentración plasmática (ng/ml) en función del tiempo obtenidos tras la administración intravenosa de 1 mg/kg de cianamida al perro.

Tiempo (min)	Perro n°				
	1	2	3	4	5
1	1932	3002	1692	1532	1233 ^l
3	1842	1425	1711	1502	-
5	1118	1015	980	1079	904
10	924	799 ^a	979	1319	863
20	660	695	588 ^b	619	684 ^b
30	449	515 ^c	400 ^c	392 ^c	513 ^m
45	367	340	357	335 ⁱ	339 ⁿ
60	366	217 ^d	332 ^g	180 ^j	263
90	238	123 ^e	132 ^h	127 ^k	154
120	143	50 ^f	76	73	106 ^o
180	53	LD	LD	LD	43

LD Concentración plasmática < límite de detección (50 ng/ml)

(-) Muestra no extraída

a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k, l, m, n, o: muestras extraídas a 11, 21, 31, 61, 92, 121, 64, 94, 46, 62, 91, 2, 33, 49 y 122 minutos, respectivamente.

Resultados

Tabla 4.10. Valores individuales de concentración plasmática (ng/ml) en función del tiempo obtenidos tras la administración intravenosa de 2 mg/kg de cianamida al perro.

Tiempo (min)	Perro n°				
	1	2	3	4	5
1	2973	4209	6646	3985	4614 ^l
3	2563	2909	4206	3036	3517 ^m
5	2222	-	3101	2842	2530 ^a
10	1850	2166 ^c	2294	2384	2424
20	1525	2090	1846	1499	1714 ^o
30	1128	1840	1604	1303 ^h	1638 ^p
45	964	1060 ^d	1037 ^s	952 ^s	1294 ^s
60	758	861 ^e	753	677 ⁱ	940 ^a
90	478	513	458	472 ^j	575 ^r
120	269 ^a	312	306	238	349 ^s
180	149 ^b	219	133	136	128 ^b
240	63	69 ^f	56	51 ^k	62

(-) Muestra no extraída

a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k, l, m, n, o, p, q, r, s: muestras extraídas a 122, 181, 11, 44, 59, 239, 46, 31, 62, 91, 241, 2, 4, 6, 21, 32, 61, 92, y 121 minutos, respectivamente.

Tabla 4.11. Valores individuales de concentración plasmática en función del tiempo obtenidos después de la administración intravenosa de 4 mg/kg de cianamida, al perro.

Tiempo (min)	Perro n°				
	1	2	3	4	5
1	4225	7882 ^a	7594	4989	8331
3	3275	6346 ^b	6257	4756	6028 ^b
5	1790	5471 ^c	5515	4348	5763 ^x
10	2581	4030 ^d	4062	4283 ^r	5279 ^d
20	1875	3468 ^e	3126 ^m	3006	3940 ^e
30	1504	3329 ^f	2501 ⁿ	2707 ^s	3563 ⁿ
45	1681	2684 ^g	1995 ^ñ	2323 ^t	2733 ^h
60	1318	2167 ^h	1651 ^b	1924 ^u	2240 ^u
90	687	1531 ⁱ	859 ^o	1410	1620 ^v
120	437	827 ^j	1240	973 ^j	1196 ^j
180	247	349 ^k	400	460	334
240	204	135 ^l	199 ^p	239	-
360	50	LD	63 ^q	81 ^v	77 ^z

LD Concentración plasmática < límite de detección (50 ng/ml)

(-) Muestra no extraída

a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k, l, m, n, ñ, o, p, q, r, s, t, u, v, x, y, z: muestras extraídas a 2, 4, 9, 17, 22, 34, 38, 61, 91, 121, 182, 241, 21, 31, 47, 92, 363, 11, 32, 46, 62, 361, 6, 93 y 367 minutos, respectivamente.

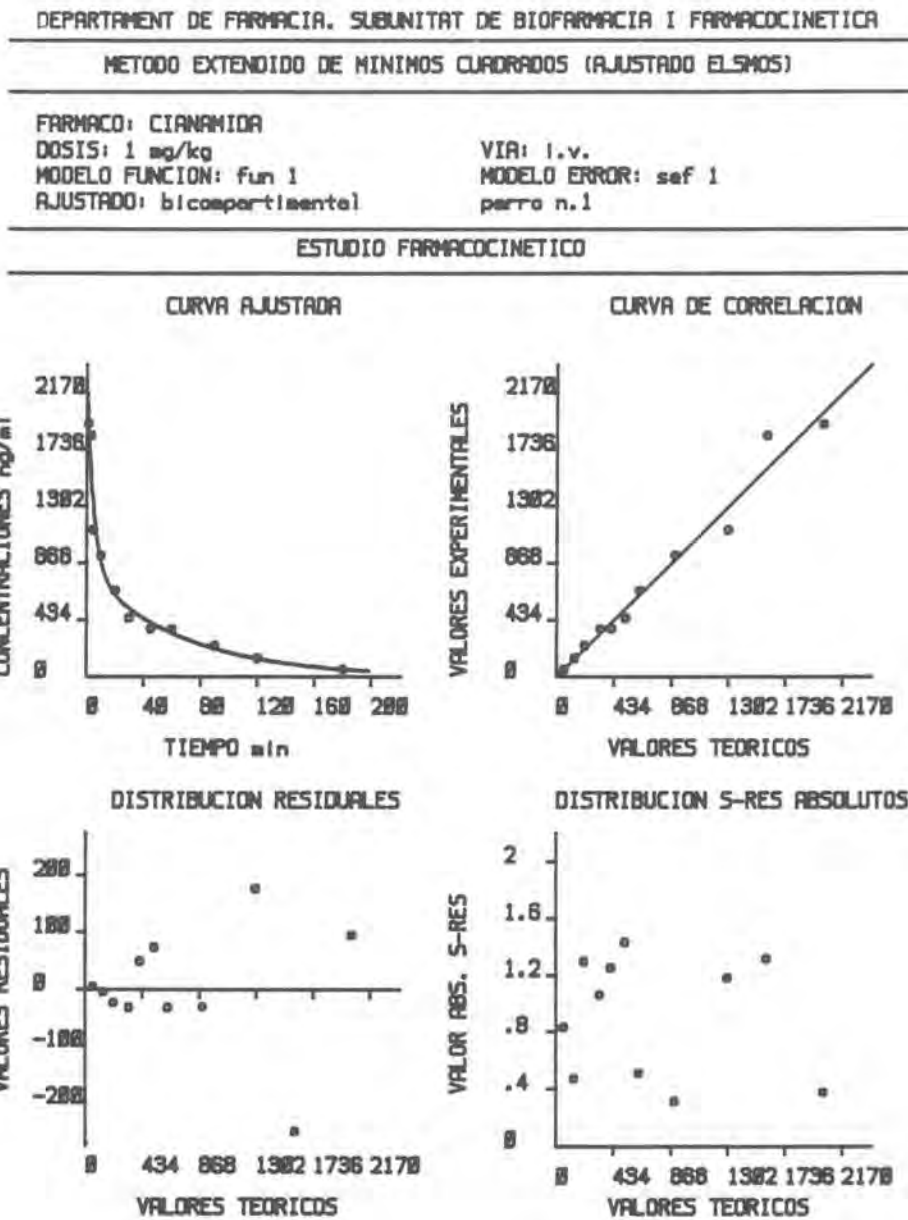


Figura 4.3. Representaciones gráficas del ajustado de la curva, correlación entre valores experimentales y teóricos y distribución de residuales, tras la administración intravenosa de 1 mg/kg de cianamida al perro n° 1.

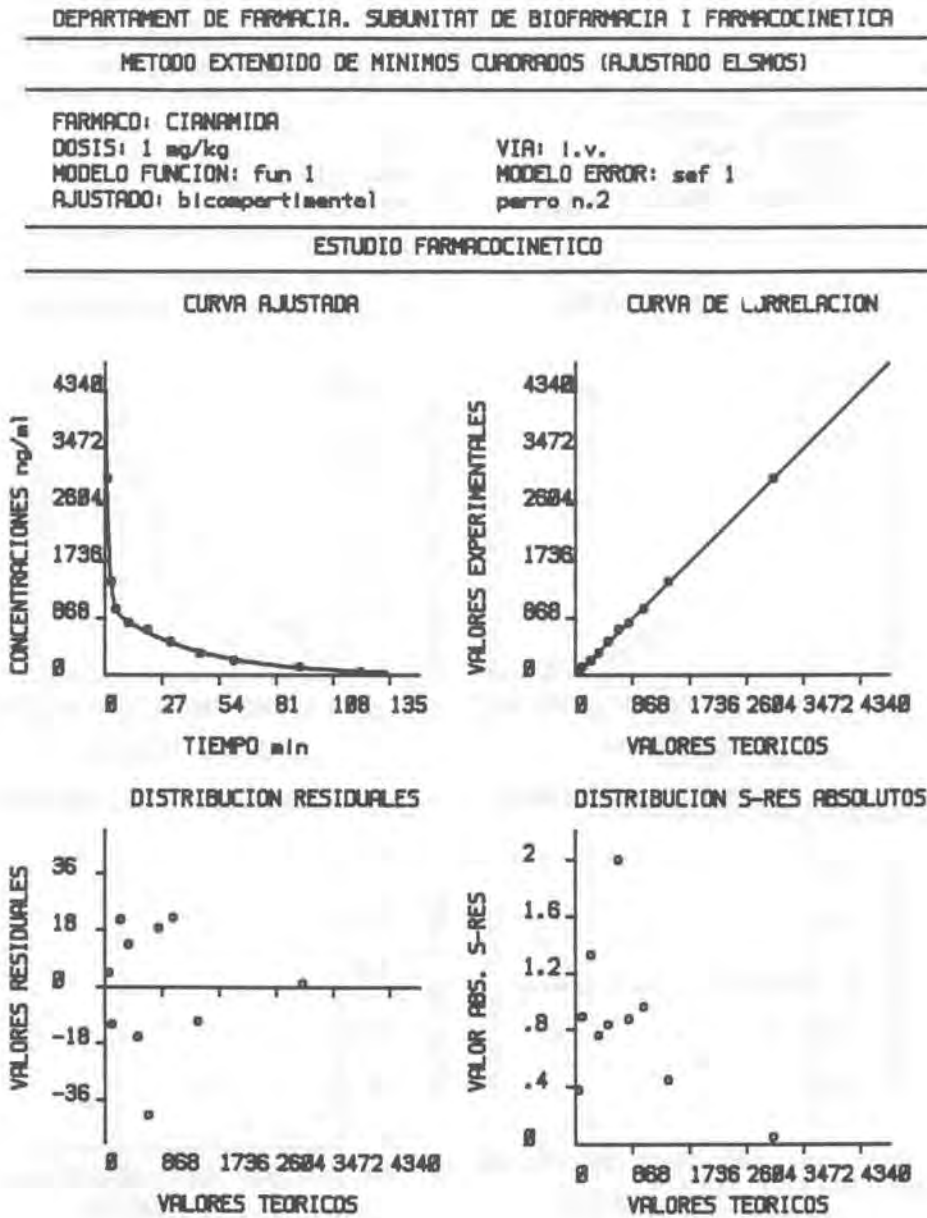


Figura 4.4. Representaciones gráficas del ajustado de la curva, correlación entre valores experimentales y teóricos y distribución de residuales, tras la administración intravenosa de 1 mg/kg de cianamida al perro n° 2.

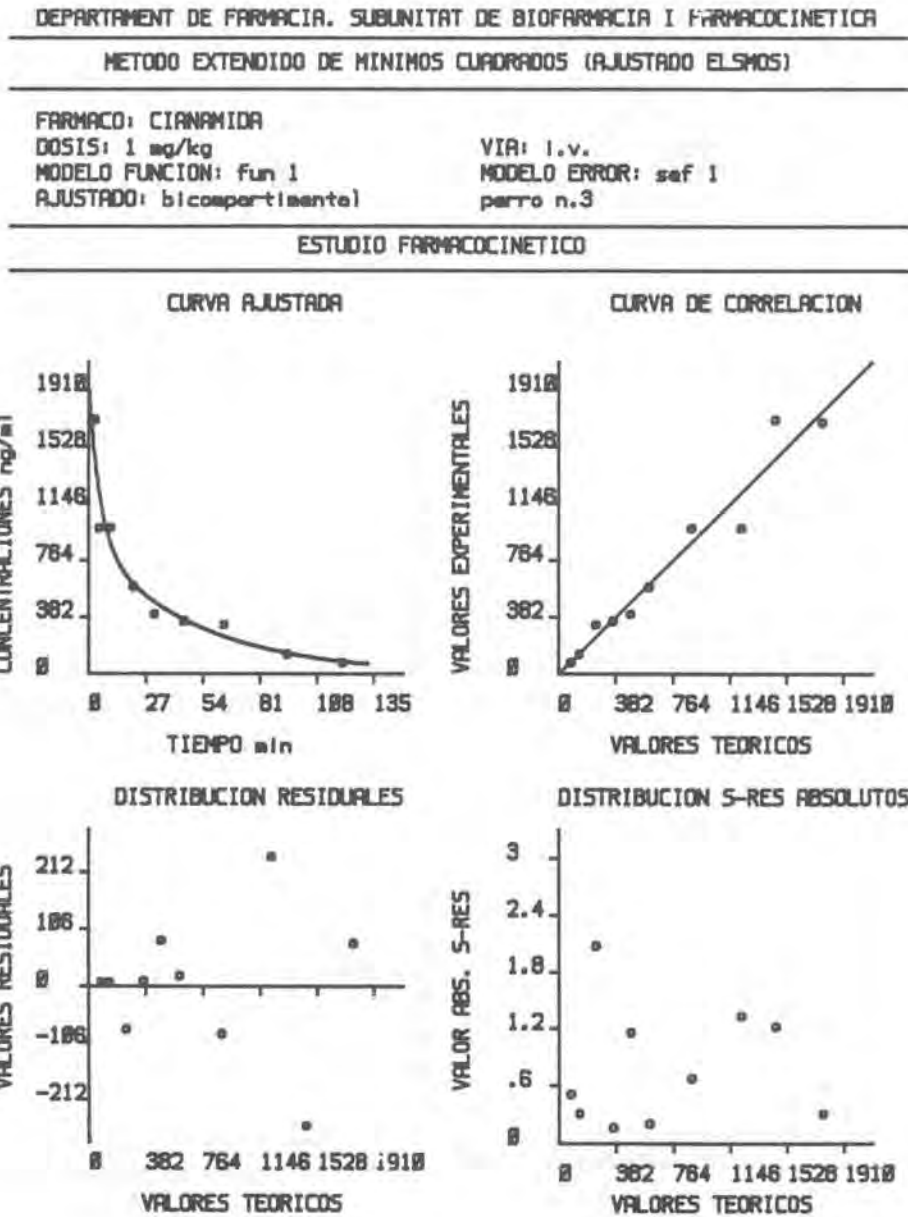


Figura 4.5. Representaciones gráficas del ajustado de la curva, correlación entre valores experimentales y teóricos y distribución de residuales, tras la administración intravenosa de 1 mg/kg de cianamida al perro n° 3.

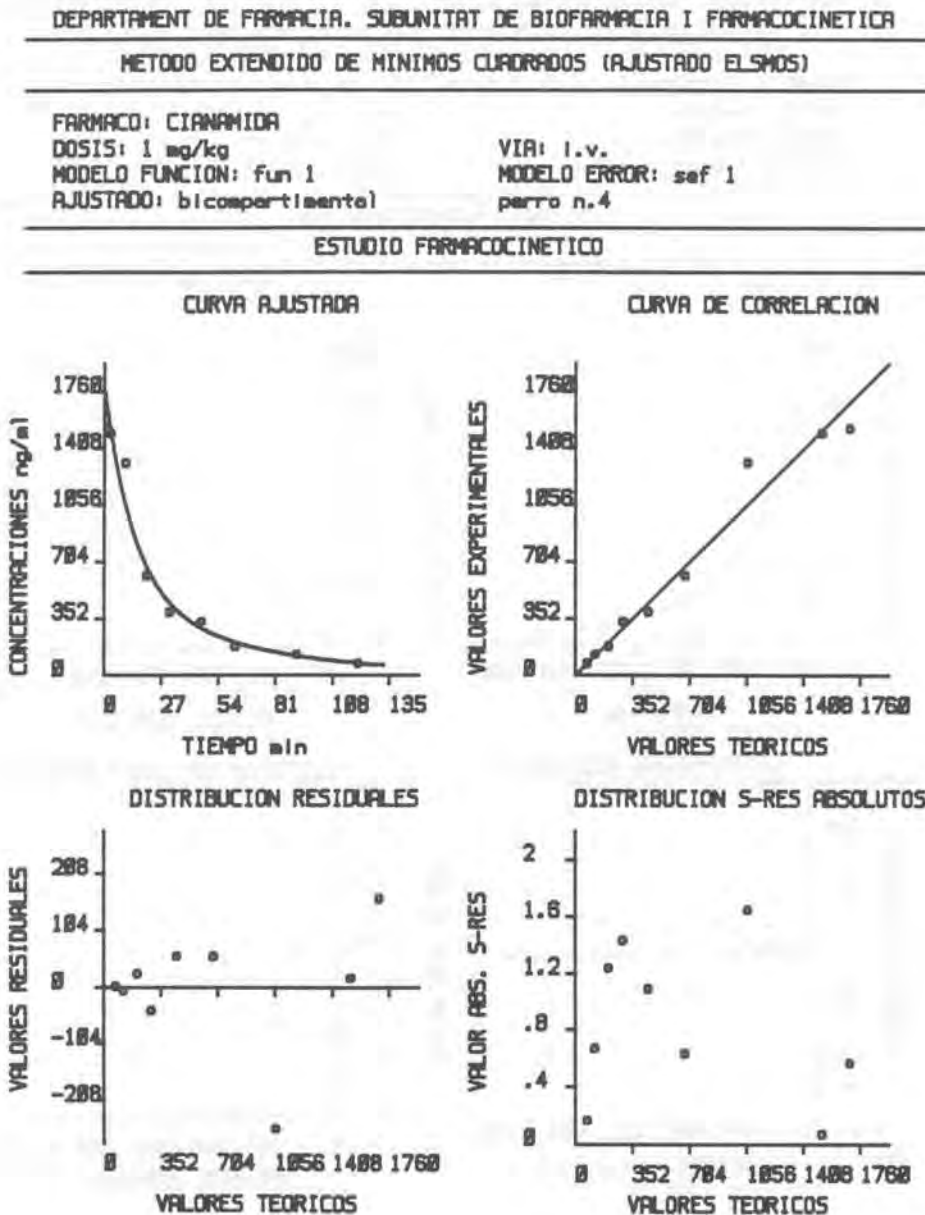


Figura 4.6. Representaciones gráficas del ajustado de la curva, correlación entre valores experimentales y teóricos y distribución de residuales, tras la administración intravenosa de 1 mg/kg de cianamida al perro n° 4.

Resultados

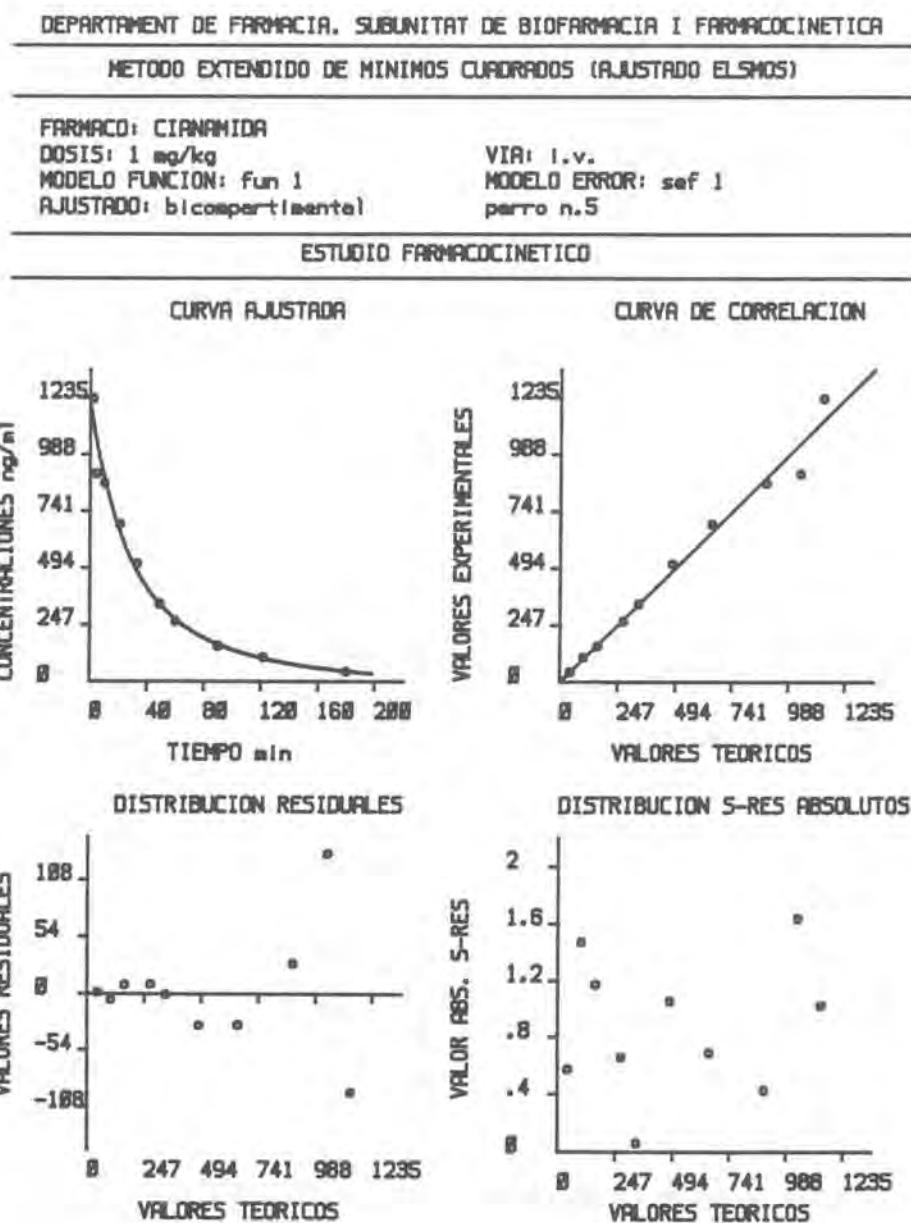


Figura 4.7. Representaciones gráficas del ajustado de la curva, correlación entre valores experimentales y teóricos y distribución de residuales, tras la administración intravenosa de 1 mg/kg de cianamida al perro n° 5.

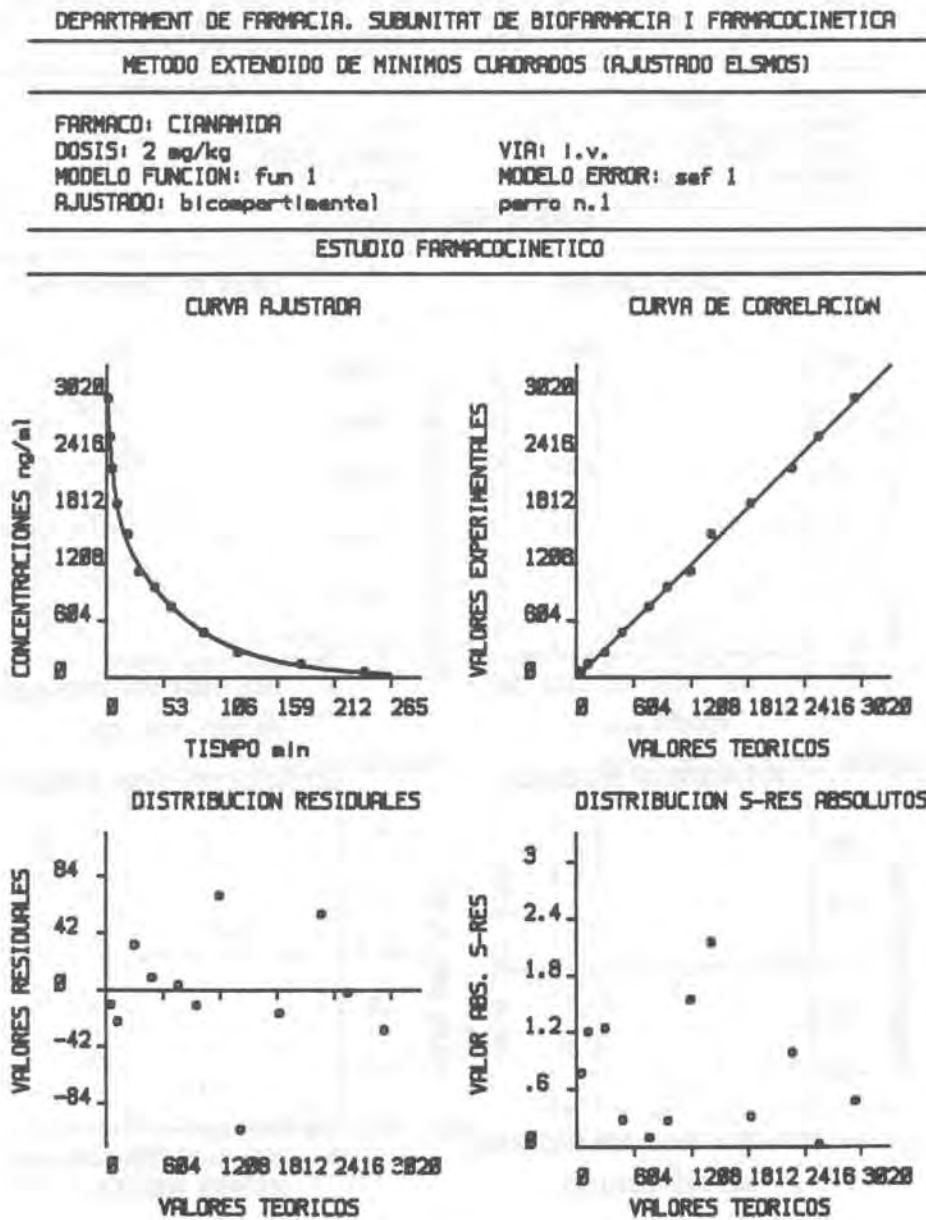


Figura 4.8. Representaciones gráficas del ajustado de la curva, correlación entre valores experimentales y teóricos y distribución de residuales, tras la administración intravenosa de 2 mg/kg de cianamida al perro n° 1.

DEPARTAMENT DE FARMACIA. SUBUNITAT DE BIOFARMACIA I FARMACOCINETICA
 METODO EXTENDIDO DE MINIMOS CUADRADOS (AJUSTADO ELSMOS)

FARMACO: CIANAMIDA
 DOSIS: 2 mg/kg
 MODELO FUNCION: fun 1
 AJUSTADO: bicompartimental

VIA: i.v.
 MODELO ERROR: saf 1
 perro n.2

ESTUDIO FARMACOCINETICO

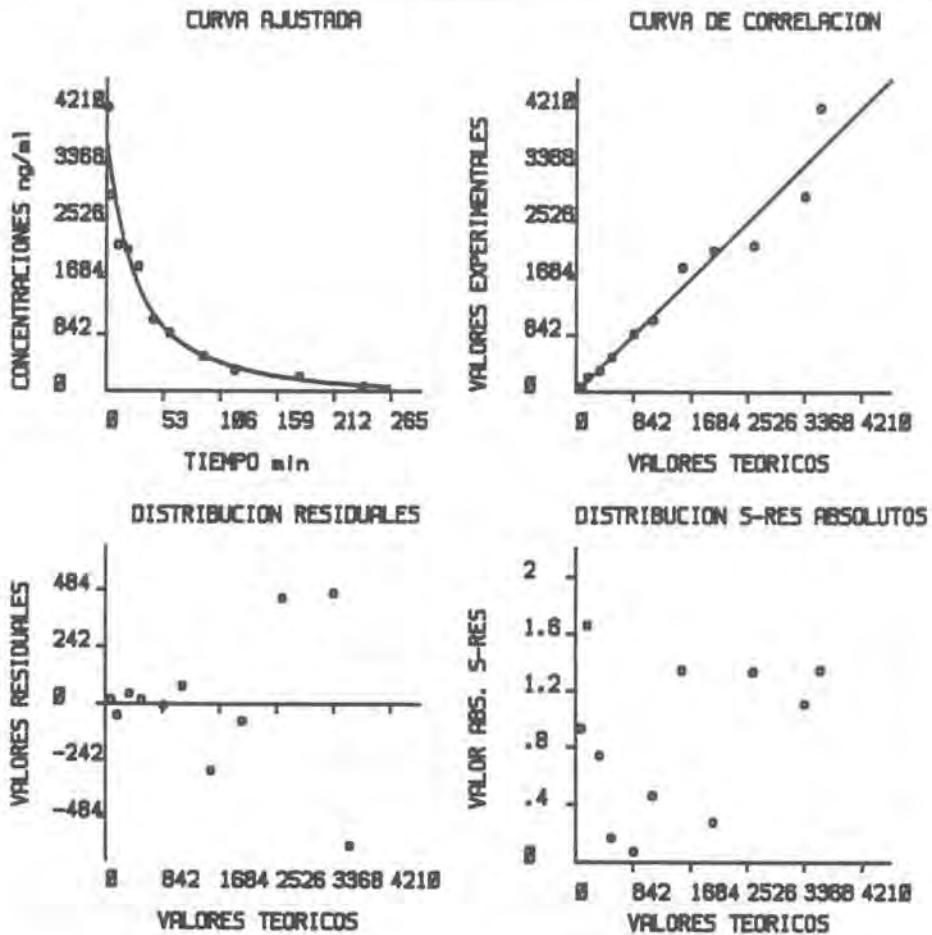


Figura 4.9. Representaciones gráficas del ajustado de la curva, correlación entre valores experimentales y teóricos y distribución de residuales, tras la administración intravenosa de 2 mg/kg de cianamida al perro n° 2.

DEPARTAMENT DE FARMACIA, SUBUNITAT DE BIOFARMACIA I FARMACOCINETICA

METODO EXTENDIDO DE MINIMOS CUADRADOS (AJUSTADO ELSMOS)

FARMACO: CIANAMIDA

DOSIS: 2 mg/kg

MODELO FUNCION: fun 1

AJUSTADO: bicompartimental

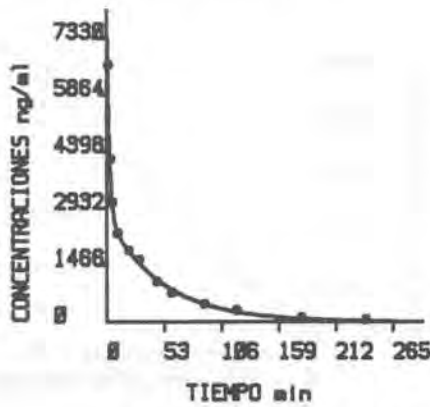
VIA: i.v.

MODELO ERROR: sef 1

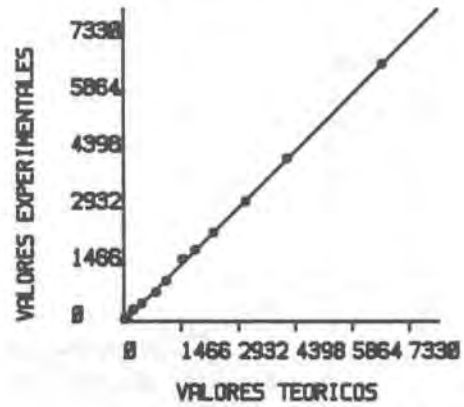
perro n.3

ESTUDIO FARMACOCINETICO

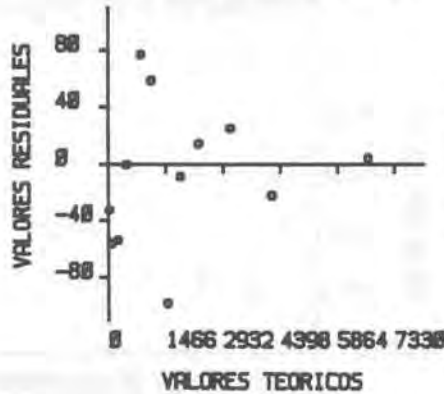
CURVA AJUSTADA



CURVA DE CORRELACION



DISTRIBUCION RESIDUALES



DISTRIBUCION S-RES ABSOLUTOS

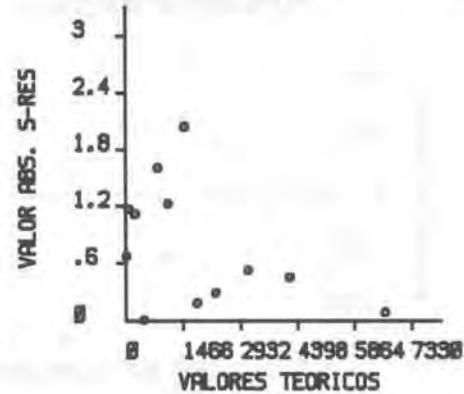


Figura 4.10. Representaciones gráficas del ajustado de la curva, correlación entre valores experimentales y teóricos y distribución de residuales, tras la administración intravenosa de 2 mg/kg de cianamida al perro n° 3.

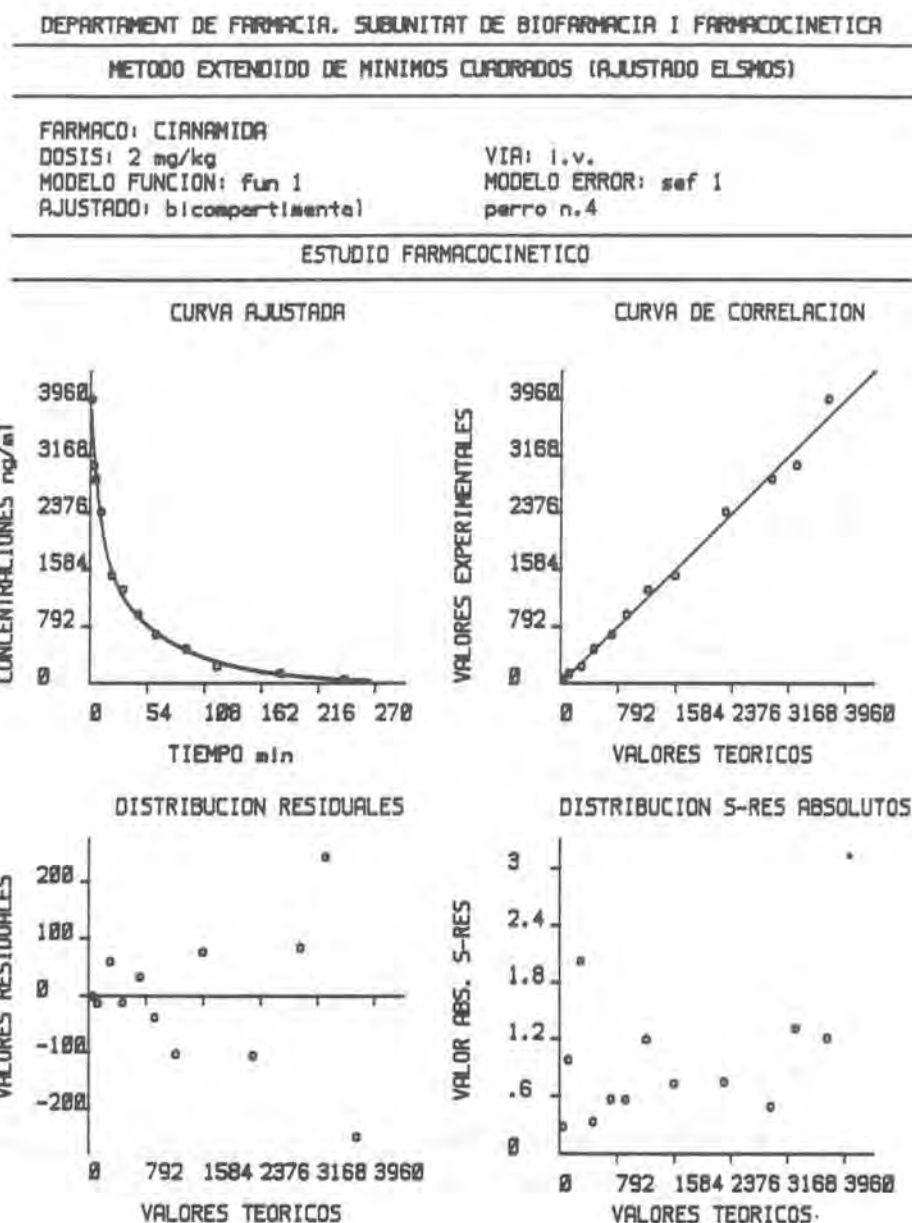


Figura 4.11. Representaciones gráficas del ajustado de la curva, correlación entre valores experimentales y teóricos y distribución de residuales, tras la administración intravenosa de 2 mg/kg de cianamida al perro n° 4.

DEPARTAMENT DE FARMACIA. SUBUNITAT DE BIOFARMACIA I FARMACOCINETICA

METODO EXTENDIDO DE MINIMOS CUADRADOS (AJUSTADO ELSMOS)

FARMACO: CIANAMIDA

DOSIS: 2 mg/kg

MODELO FUNCION: fun 1

AJUSTADO: bicompartimental

VIA: i.v.

MODELO ERROR: sef 1

perro n.5

ESTUDIO FARMACOCINETICO

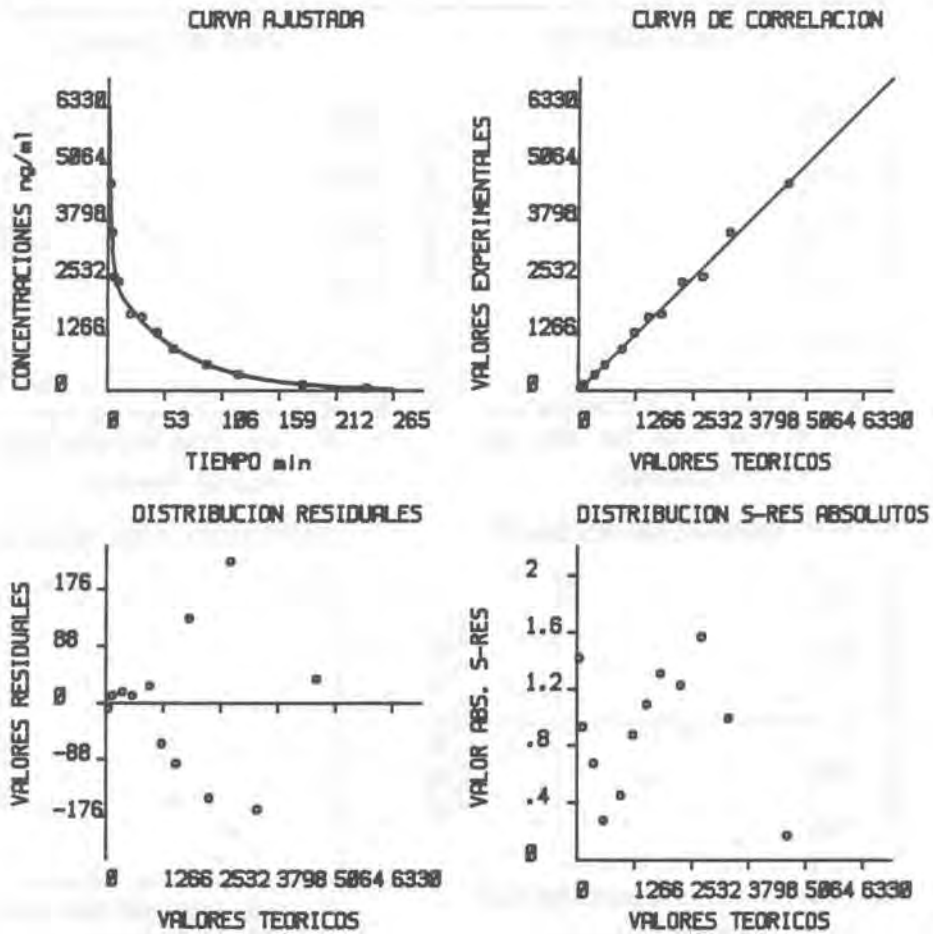


Figura 4.12. Representaciones gráficas del ajustado de la curva, correlación entre valores experimentales y teóricos y distribución de residuales, tras la administración intravenosa de 2 mg/kg de cianamida al perro n° 5.

DEPARTAMENT DE FARMACIA. SUBUNITAT DE BIOFARMACIA I FARMACOCINETICA	
METODO EXTENDIDO DE MINIMOS CUADRADOS (AJUSTADO ELSMOS)	
FARMACO: CIANAMIDA	VIA: i.v.
DOSIS: 4 mg/kg	MODELO ERROR: sef 1
MODELO FUNCION: fun 1	perro n.1
AJUSTADO: bicompartimental	
ESTUDIO FARMACOCINETICO	

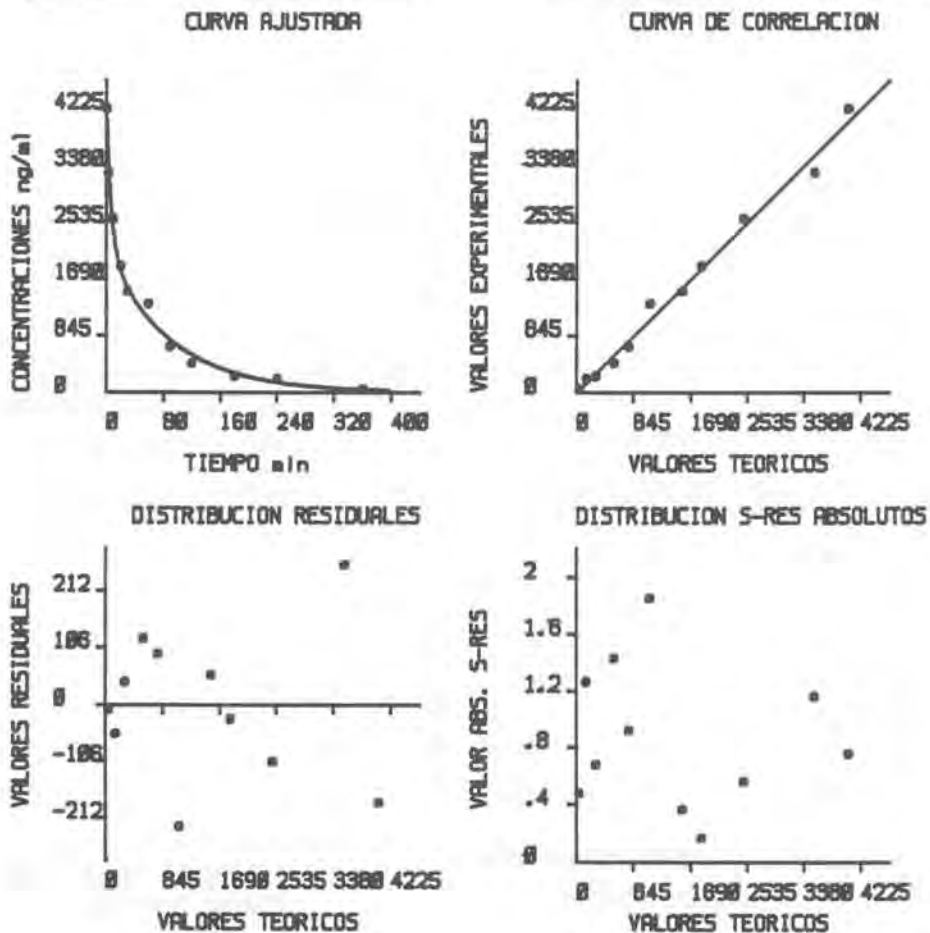


Figura 4.13. Representaciones gráficas del ajustado de la curva, correlación entre valores experimentales y teóricos y distribución de residuales, tras la administración intravenosa de 4 mg/kg de cianamida al perro n° 1.

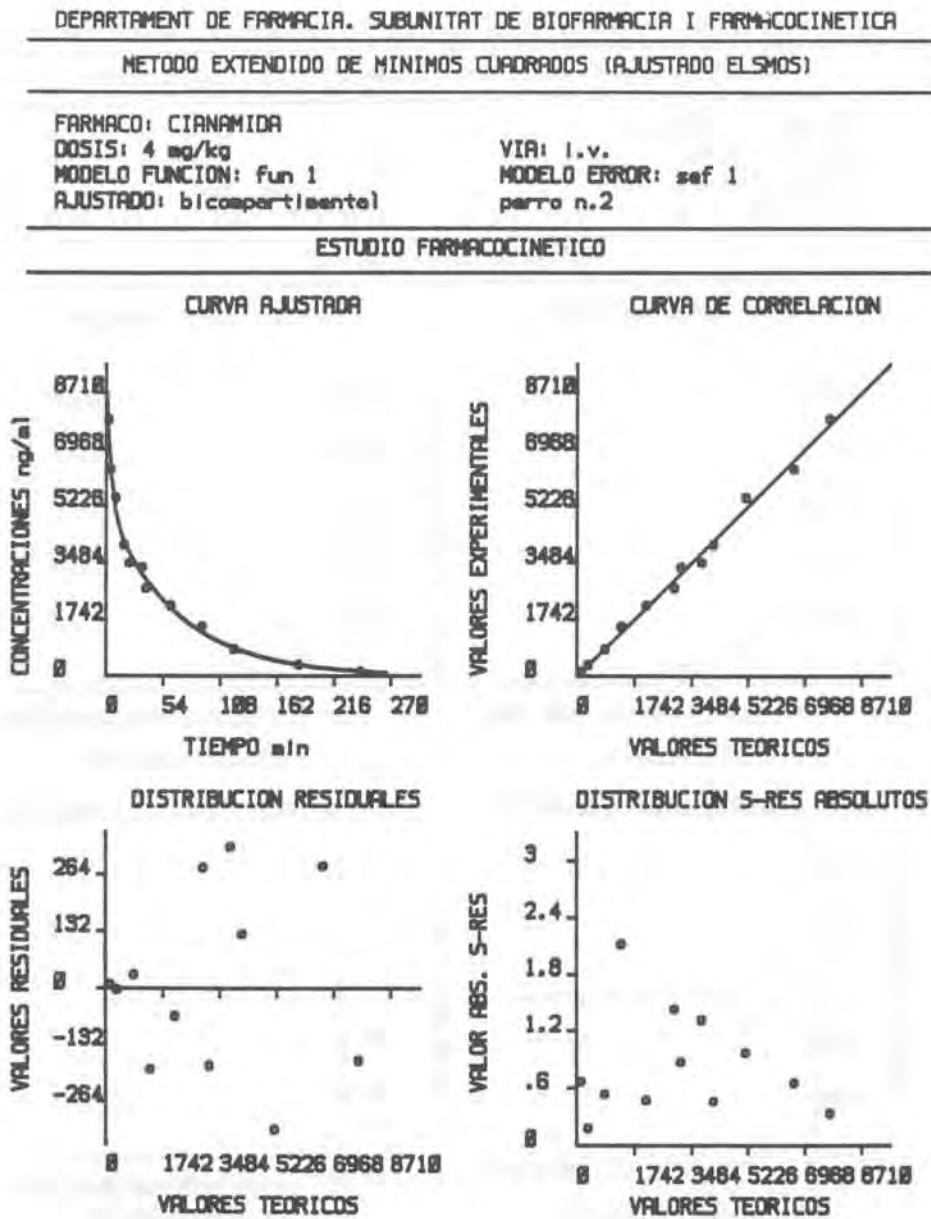


Figura 4.14. Representaciones gráficas del ajustado de la curva, correlación entre valores experimentales y teóricos y distribución de residuales, tras la administración intravenosa de 4 mg/kg de cianamida al perro n° 2.

DEPARTAMENT DE FARMACIA. SUBUNITAT DE BIOFARMACIA I FARMACOCINETICA
 METODO EXTENDIDO DE MINIMOS CUADRADOS (AJUSTADO ELSMOS)

FARMACO: CIANAMIDA
 DOSIS: 4 mg/kg
 MODELO FUNCION: fun 1
 AJUSTADO: bicompartimental

VIA: i.v.
 MODELO ERROR: sef 1
 perro n.3

ESTUDIO FARMACOCINETICO

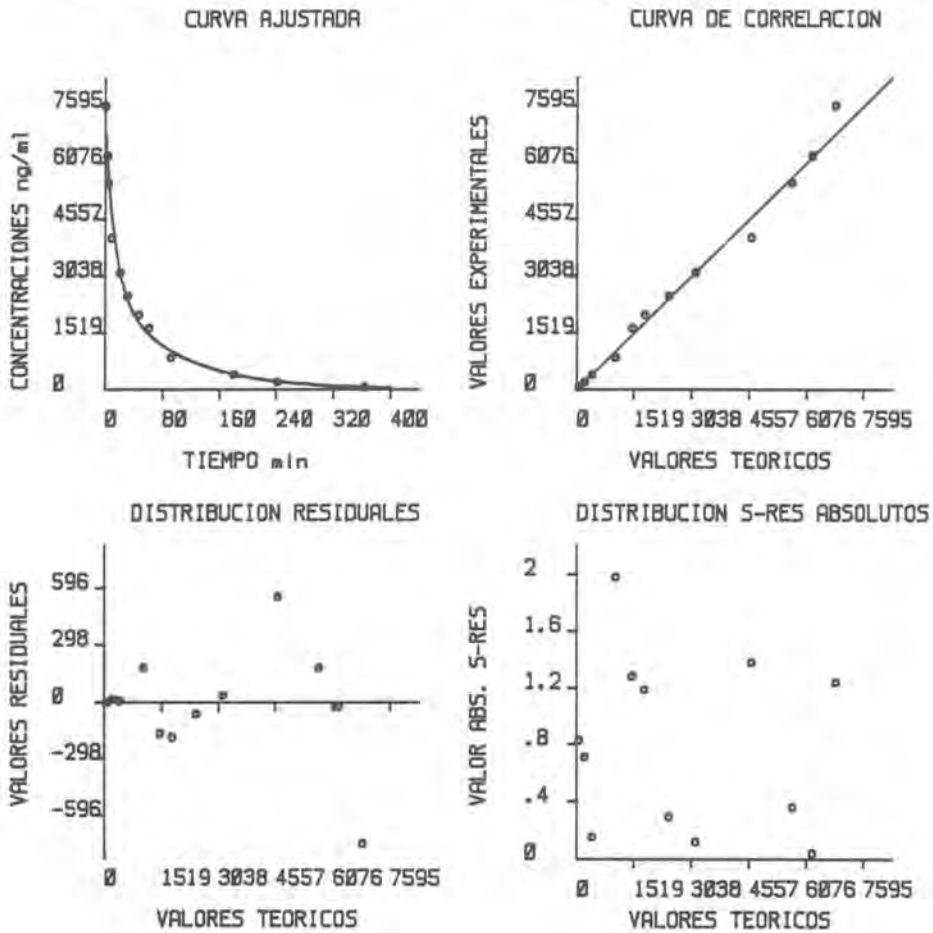


Figura 4.15. Representaciones gráficas del ajustado de la curva, correlación entre valores experimentales y teóricos y distribución de residuales, tras la administración intravenosa de 4 mg/kg de cianamida al perro n° 3.

DEPARTAMENT DE FARMACIA. SUBUNITAT DE BIOFARMACIA I FARMACOCINETICA
 METODO EXTENDIDO DE MINIMOS CUADRADOS (AJUSTADO ELSMOS)

FARMACO: CIANAMIDA
 DOSIS: 4mg/kg
 MODELO FUNCION: fun 1
 AJUSTADO: bicompartimental

VIA: i.v.
 MODELO ERROR: sef 1
 perro n.4

ESTUDIO FARMACOCINETICO

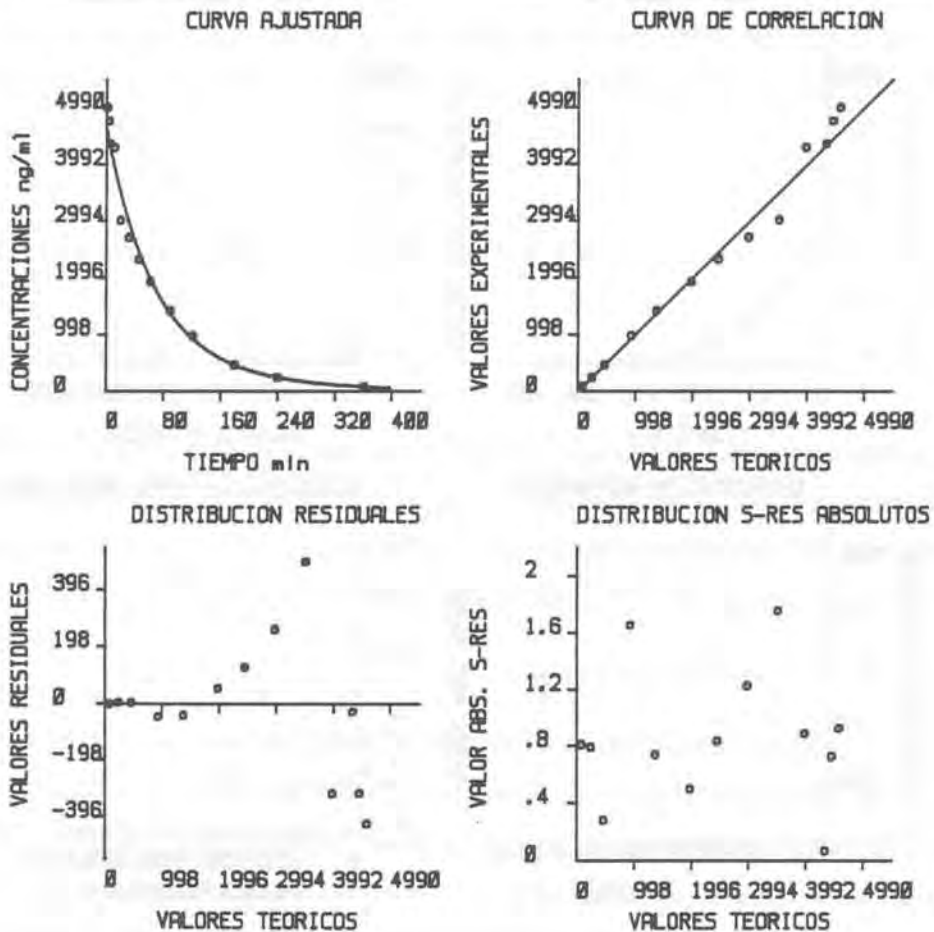


Figura 4.16. Representaciones gráficas del ajustado de la curva, correlación entre valores experimentales y teóricos y distribución de residuales, tras la administración intravenosa de 4 mg/kg de cianamida al perro n° 4.

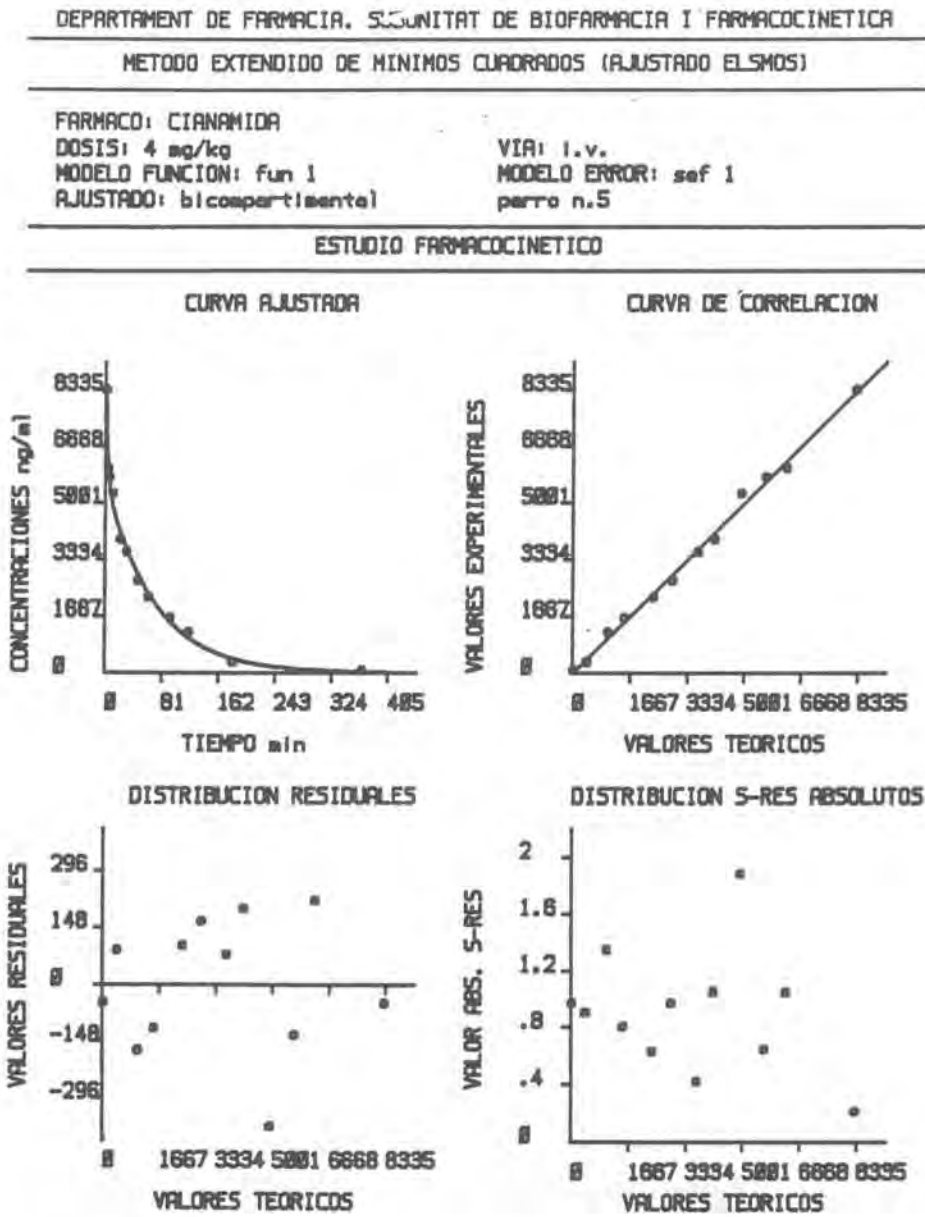


Figura 4.17. Representaciones gráficas del ajustado de la curva, correlación entre valores experimentales y teóricos y distribución de residuales, tras la administración intravenosa de 4 mg/kg de cianamida al perro n° 5.

4.2.1.2. Administración oral

Las cinéticas individuales obtenidas después del tratamiento oral de 4 mg/kg de cianamida en el perro, proporcionaron los valores de concentraciones plasmáticas que se indican en la Tabla 4.12.

Las curvas obtenidas tras el ajustado de una ecuación biexponencial a los datos experimentales, así como la curva de correlación entre las concentraciones experimentales y teóricas y la distribución de residuales se representan en las Figuras 4.18-4.22.

4.2.2. Tratamiento no compartimental de los datos experimentales

4.2.2.1. Administración intravenosa

En las Tablas 4.13-4.15 se muestran los resultados correspondientes a los valores individuales y valores medios \pm ESM ($n=5$) de los parámetros farmacocinéticos intravenosos estimados tras un tratamiento no compartimental de los datos experimentales, para las dosis de 1, 2 y 4 mg/kg de cianamida, respectivamente.

La Tabla 4.16 resume de forma comparativa los valores medios \pm ESM de dichos parámetros, junto con los resultados de las pruebas estadísticas que han permitido conocer la existencia o no de diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros farmacocinéticos no compartimentales obtenidos para cada una de las tres dosis intravenosas de cianamida ensayadas.

Resultados

Tabla 4.12. Valores individuales de concentración plasmática (ng/ml) en función del tiempo, obtenidos después de la administración oral de 4 mg/kg de cianamida al perro.

Tiempo (min)	Perro n°				
	1	2	3	4	5
1	159	9	117	61	-
3	549	-	584	281	263
5	1356	-	414	2093	607
7	1389	-	487	2621	597
9	1273	-	503	2377	761
12	1397	989	359	4089	760
15	1664	1004 ^a	578	2870 ^j	898
30	1203	3262 ^b	933	2575	1039
45	1130	1179 ^c	1177	1774	1011 ^o
60	1097	1021 ^d	1118	1348	1300 ^p
90	905	-	855 ^h	971 ^k	1026 ^q
120	592	-	596	646 ^l	1380 ^r
180	319	762 ^e	199	259 ^m	495 ^s
240	132	312 ^f	81 ⁱ	151 ⁿ	281 ^t
366	44	59 ^g	LD	LD	81 ^u

LD Concentración plasmática < límite de detección (50 ng/ml)

(-) Muestra no extraída

a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k, l, m, n, o, p, q, r, s, t, u: muestras extraídas a 16, 33, 46, 61, 183, 244, 361, 92, 245, 17, 91, 121, 182, 241, 47, 59, 96, 129, 181, 253 y 372 minutos, respectivamente.

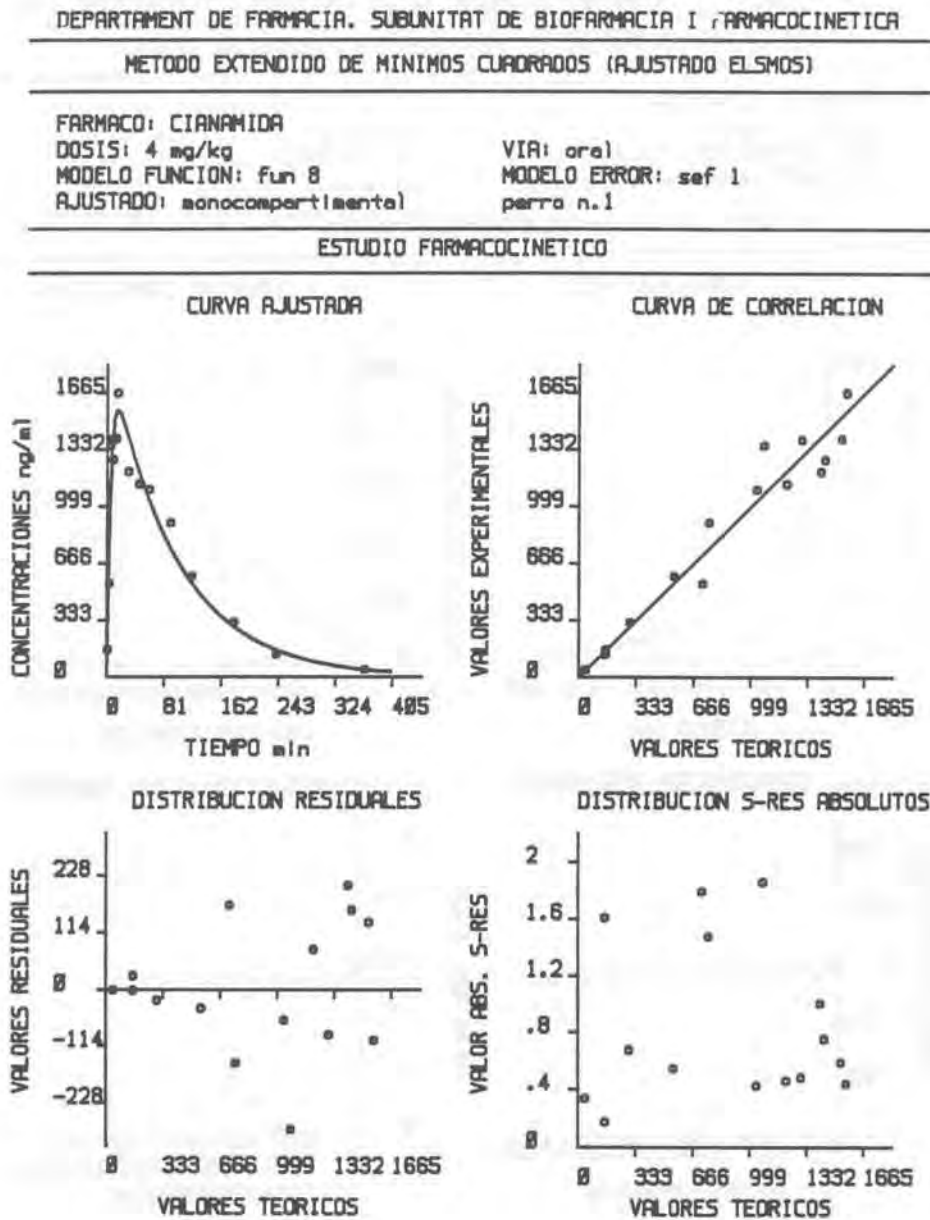


Figura 4.18. Representaciones gráficas del ajustado de la curva, correlaciones entre concentraciones experimentales y teóricas y distribución de residuales, tras la administración oral de 4 mg/kg de cianamida al perro n° 1.

DEPARTAMENT DE FARMACIA. SUBUNITAT DE BIOFARMACIA I FARMACOCINETICA
 METODO EXTENDIDO DE MINIMOS CUADRADOS (AJUSTADO ELSMOS)

FARMACO: CIANAMIDA
 DOSIS: 4 mg/kg
 MODELO FUNCION: fun 8
 AJUSTADO: monocompartimental

VIA: oral
 MODELO ERROR: sef 1
 perro n.2

ESTUDIO FARMACOCINETICO

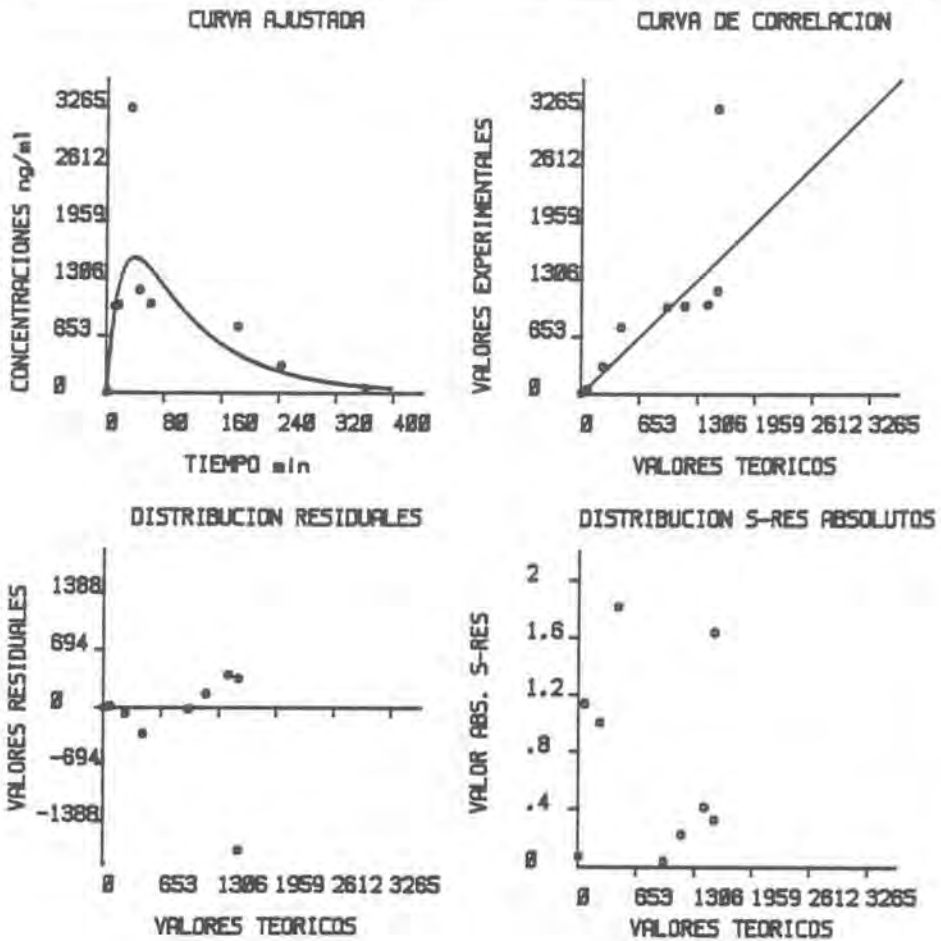


Figura 4.19. Representaciones gráficas del ajustado de la curva, correlaciones entre concentraciones experimentales y teóricas y distribución de residuales, tras la administración oral de 4 mg/kg de cianamida al perro n° 2.

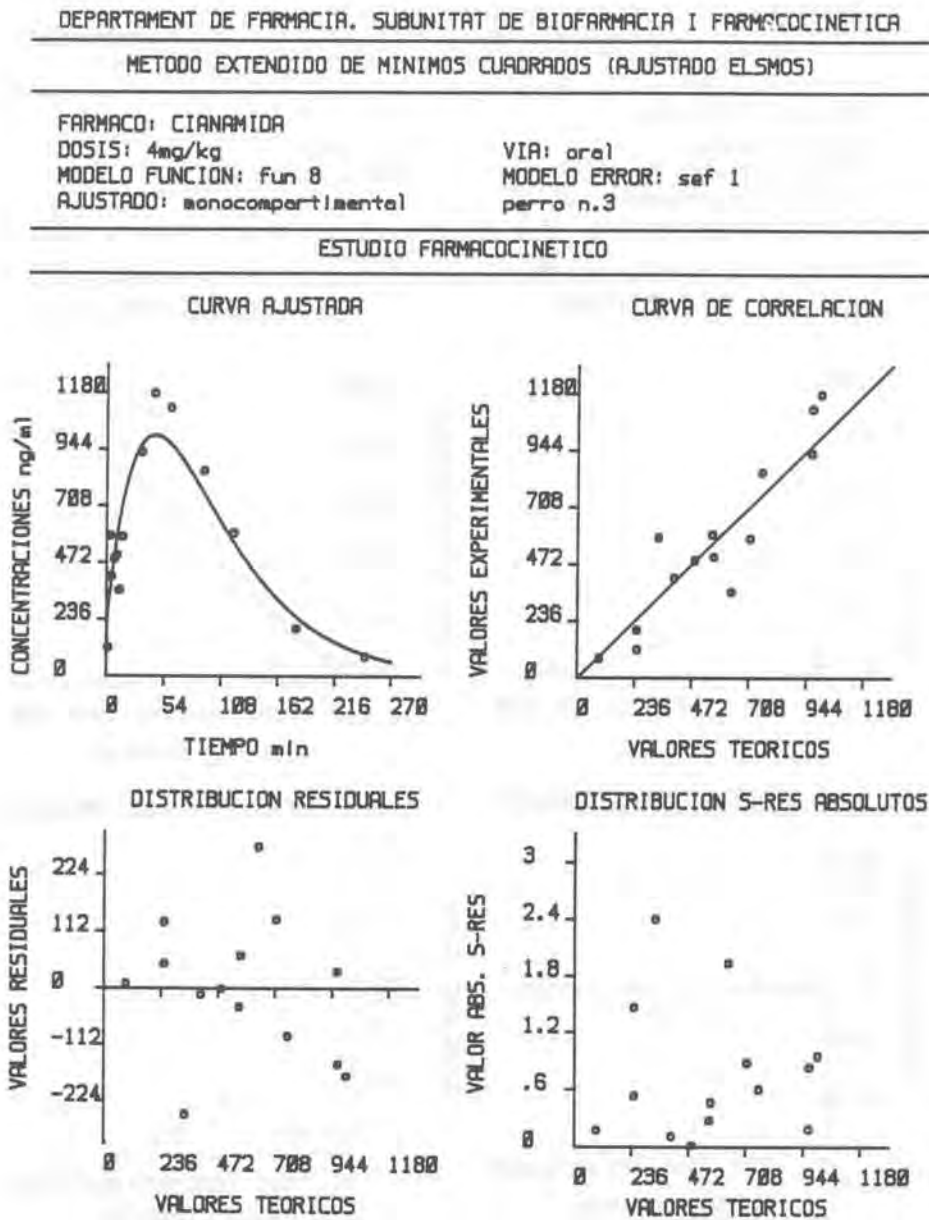


Figura 4.20. Representaciones gráficas del ajustado de la curva, correlaciones entre concentraciones experimentales y teóricas y distribución de residuales, tras la administración oral de 4 mg/kg de cianamida al perro n° 3.

Resultados

DEPARTAMENT DE FARMACIA. SUBUNITAT DE BIOFARMACIA I FARMACOCINETICA	
METODO EXTENDIDO DE MINIMOS CUADRADOS (AJUSTADO ELSMOS)	
<hr/>	
FARMACO: CIANAMIDA	VIA: oral
DOSIS: 4 mg/kg	MODELO ERROR: sef 1
MODELO FUNCION: fun 8	perro n.4
AJUSTADO: monocompartimental	

ESTUDIO FARMACOCINETICO

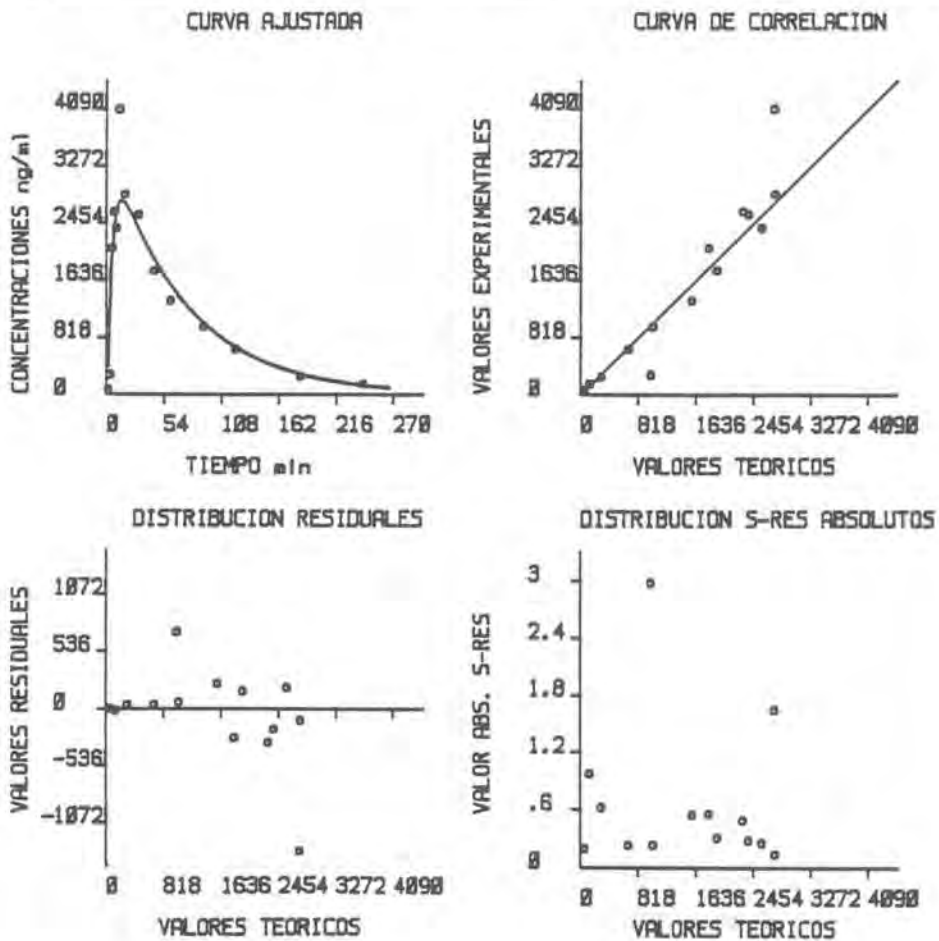


Figura 4.21. Representaciones gráficas del ajustado de la curva, correlaciones entre concentraciones experimentales y teóricas y distribución de residuales, tras la administración oral de 4 mg/kg de cianamida al perro n° 4.

DEPARTAMENT DE FARMACIA. SUBUNITAT DE BIOFARMACIA I FARMACOCINETICA
 METODO EXTENDIDO DE MINIMOS CUADRADOS (AJUSTADO ELSMOS)

FARMACO: CIANAMIDA
 DOSIS: 4 mg/kg
 VIA: oral
 MODELO FUNCION: fun 8
 MODELO ERROR: sef 1
 AJUSTADO: monocompartimental
 perro n.5

ESTUDIO FARMACOCINETICO

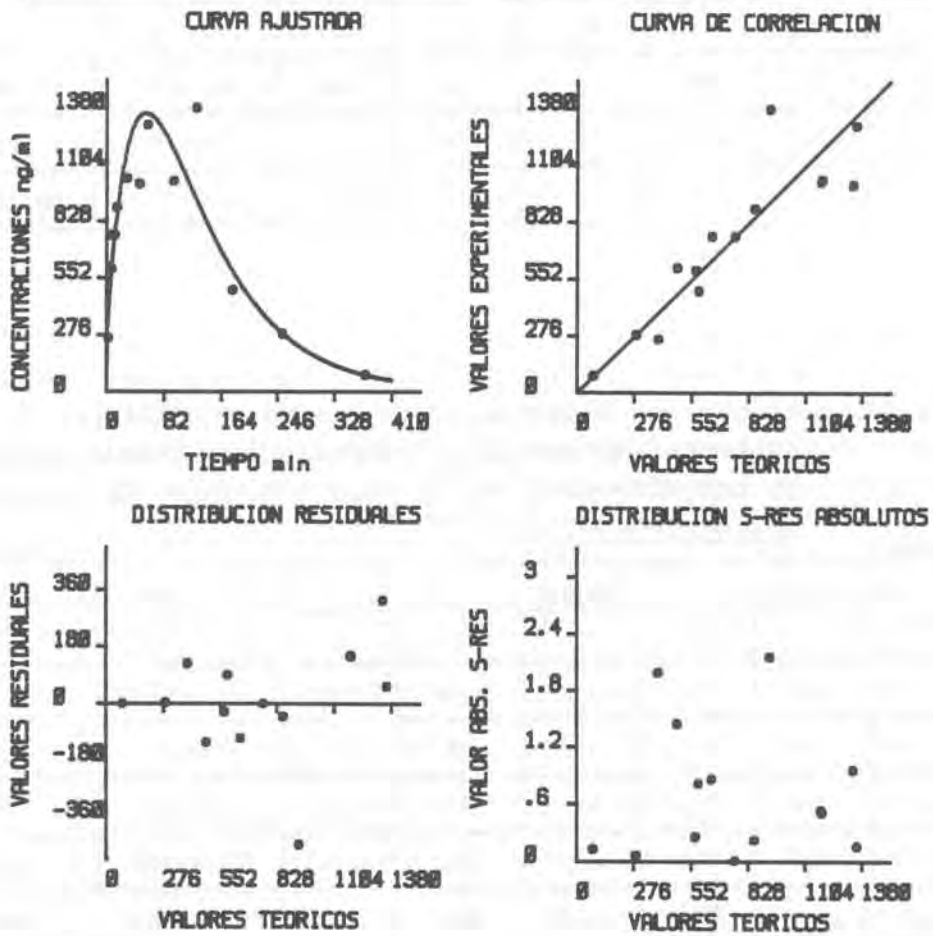


Figura 4.22. Representaciones gráficas del ajustado de la curva, correlaciones entre concentraciones experimentales y teóricas y distribución de residuales, tras la administración oral de 4 mg/kg de cianamida al perro n° 5.

Resultados

Tabla 4.13. Valores individuales y valores medios \pm ESM ($n=5$) de los parámetros farmacocinéticos obtenidos después de un tratamiento no compartimental, tras la dosis intravenosa de 1 mg/kg de cianamida en el perro.

Parámetro	Perro n°					Valor medio \pm ESM	Unidades
	1	2	3	4	5		
Cl_p	0.0162	0.0217	0.0202	0.0211	0.0196	0.0198 ± 0.0010	$(l/kg) \cdot \text{min}^{-1}$
$t_{1/2}$	48.3	27.7	31.2	36.2	45.1	37.7 ± 3.9	min
MRT	62.5	37.9	44.7	42.3	58.0	49.1 ± 4.7	min
V_{ds}	1.01	0.82	0.90	0.89	1.14	0.95 ± 0.06	l/kg
$AUC_{0-\infty}$	62.83	48.90	51.63	48.94	52.99	53.06 ± 2.57	$(\mu\text{g/ml}) \cdot \text{min}$

Tabla 4.14. Valores individuales y valores medios \pm ESM ($n=5$) de los parámetros farmacocinéticos obtenidos después de un tratamiento no compartimental, tras la dosis intravenosa de 2 mg/kg de cianamida en el perro.

Parámetro	Perro n°					Valor medio \pm ESM	Unidades
	1	2	3	4	5		
Cl_p	0.0151	0.0121	0.0129	0.0145	0.0123	0.0134 ± 0.0006	$(l/kg) \cdot \text{min}^{-1}$
$t_{1/2}$	50.4	53.2	45.1	47.5	43.4	47.9 ± 1.8	min
MRT	66.8	66.4	56.3	59.1	60.4	61.8 ± 2.1	min
V_{ds}	1.00	0.80	0.72	0.86	0.74	0.83 ± 0.05	l/kg
$AUC_{0-\infty}$	134.53	168.60	160.47	141.10	170.90	155.12 ± 7.35	$(\mu\text{g/ml}) \cdot \text{min}$

Tabla 4.15. Valores individuales y valores medios \pm ESM ($n=5$) de los parámetros farmacocinéticos obtenidos después de un tratamiento no compartimental, tras la dosis intravenosa de 4 mg/kg de cianamida en el perro.

Parámetro	Perro n°					Valor medio \pm ESM	Unidades
	1	2	3	4	5		
Cl_p	0.0191	0.0111	0.0119	0.0113	0.0095	0.0126 \pm 0.0017	(l/kg)· min ⁻¹
$t_{1/2}$	65.9	46.0	63.7	65.5	61.6	60.5 \pm 3.7	min
MRT	88.2	65.9	81.4	86.3	75.0	79.4 \pm 4.1	min
V_{da}	1.68	0.73	0.97	0.97	0.71	1.01 \pm 1.76	l/kg
$AUC_{0-\infty}$	212.30	373.42	340.90	354.12	418.70	339.89 \pm 34.51	(μ g/ml)· min

Tabla 4.16. Valores medios \pm ESM ($n=5$) de los parámetros farmacocinéticos obtenidos después de un tratamiento no compartimental, tras las dosis intravenosas de 1, 2 y 4 mg/kg de cianamida en el perro.

Parámetro	Dosis (mg/kg)			Unidades
	1	2	4	
Cl_p	0.0198 \pm 0.0010	0.0134 \pm 0.0006*	0.0126 \pm 0.0017*	(l/kg)· min ⁻¹
$t_{1/2}$	37.7 \pm 3.9	47.9 \pm 1.8	60.5 \pm 3.7*	min
MRT	49.1 \pm 4.7	61.8 \pm 2.1	79.4 \pm 4.1*#	min
V_{da}	0.95 \pm 0.05	0.83 \pm 0.05	1.01 \pm 0.18	l/kg
$AUC_{0-\infty}$	53.06 \pm 2.57	155.12 \pm 7.35	339.89 \pm 34.51	(μ g/ml)· min
$AUC_{0-\infty}/D$	53.06 \pm 2.57	77.56 \pm 3.67*+	84.97 \pm 8.63*+	(μ g/ml·mg)· min

* = $p < 0.05$ (diferencias respecto a la dosis de 1 mg/kg)

= $p < 0.05$ (diferencias respecto a la dosis de 2 mg/kg)

a = prueba t de Student para datos apareados, previo ANOVA de dos vías

+ = se han comparado los valores normalizados por la dosis correspondientes

4.2.2.2. Administración oral

En la Tabla 4.17 se exponen los valores individuales y los correspondientes valores medios \pm ESM (n=5) de los parámetros farmacocinéticos determinados tras el tratamiento no compartimental de los datos experimentales correspondientes a la administración oral de 4 mg/kg de cianamida en el perro.

Tabla 4.17. Valores individuales y valores medios \pm ESM (n=5) de los parámetros farmacocinéticos obtenidos después de un tratamiento no compartimental, tras la dosis oral de 4 mg/kg de cianamida en el perro.

Parámetro	Perro n°					Valor medio \pm ESM	Unidades
	1	2	3	4	5		
$Cl_p/F (Cl_{oml})$	0.0226	0.0152	0.0287	0.0165	0.0164	0.0199 \pm 0.0026	(l/kg)· min ⁻¹
$t_{1/2}$	55.3	77.6	44.0	54.8	72.4	60.8 \pm 6.2	min
MRT	94.4	122.3	91.7	76.8	133.3	103.7 \pm 10.4	min
V_{dis}/F	2.07	1.52	1.93	1.19	1.56	10.80 \pm 6.93	l/kg
C_{max}	1.66	3.26	1.18	4.09	1.38	2.31 \pm 0.58	μ g/ml
T_{max}	15	33	45	12	129	47 \pm 21	min
$AUC_{0-\infty}$	175.00	260.05	136.90	239.03	240.94	210.39 \pm 23.32	(μ g/ml)· min
F	82.43	69.64	40.16	67.50	57.77	63.46 \pm 7.04	%

4.2.3. Tratamiento compartimental de los datos experimentales

4.2.3.1. Administración intravenosa

4.2.3.1.1. Elección del modelo farmacocinético óptimo

Los resultados obtenidos por vía intravenosa, que figuran en la Tabla 4.18, después de la aplicación del criterio de MAICE, ponen de manifiesto que tras la administración de las dosis media y alta de fármaco, los ajustados bicompartimental y tricompartmental explican ambos satisfactoriamente los resultados experimentales, mientras que sólo un comportamiento bicompartimental es capaz de explicar los resultados obtenidos con la dosis más baja.

Sin embargo, mediante la evaluación de los coeficientes de variación porcentual de los correspondientes parámetros estimados para cada nivel de dosificación y por cada modelo, cuyos valores promedio y ámbito de valores en que se hallan comprendidos, se presentan en la Tabla 4.19, se llegó a la conclusión de que el modelo bicompartimental es el que mejor ajusta todos los datos experimentales.

Ante este dilema y dado que uno de los objetivos propuestos en esta Memoria era obtener parámetros farmacocinéticos de la máxima fiabilidad posible, se consideró únicamente el segundo criterio de los mencionados, adoptando el modelo bicompartimental como el más probable para explicar el comportamiento farmacocinético de la cianamida.

Resultados

Tabla 4.18. Valores de AIC obtenidos después del ajustado de los modelos bicompartimental y tricompartmental a los datos experimentales, tras las dosis intravenosas de 1, 2 y 4 mg/kg en el perro.

Perro n°	Dosis (mg/kg)	Valores de AIC		Elección Modelo
		Modelo Bicompartimental	Modelo Tricompartmental	
1	1	61.98	-	Bicompartimental
2	1	47.51	49.51	Bicompartimental
3	1	61.37	-	Bicompartimental
4	1	51.86	53.87	Bicompartimental
5	1	48.04	-	Bicompartimental
1	2	64.73	64.36	Tricompartmental
2	2	73.08	75.08	Bicompartimental
3	2	67.48	66.35	Tricompartmental
4	2	70.81	69.75	Tricompartmental
5	2	69.92	70.73	Bicompartimental
1	4	70.74	71.69	Bicompartimental
2	4	79.85	81.94	Bicompartimental
3	4	79.48	73.42	Tricompartmental
4	4	79.32	80.06	Bicompartimental
5	4	81.30	82.39	Bicompartimental

(-) el modelo no ajustó los datos experimentales

Tabla 4.19. Precisión de la estimación de los parámetros farmacocinéticos obtenidos después del ajustado de los modelos bicompartimental y tricompartmental a los datos experimentales, tras la administración intravenosa de 1, 2 y 4 mg/kg de cianamida al perro.

Perro n°	Dosis (mg/kg)	CV (%) Promedio (ámbito de valores)		Elección Modelo
		Modelo Bicompartimental	Modelo Tricompartmental	
1	1	18.70 (5.70-34.72)	-	Bicompartimental
2	1	4.66 (3.16-6.37)	195 (4.60-521.4)	Bicompartimental
3	1	34.61 (13.20-67.25)	-	Bicompartimental
4	1	34.76 (30.79-51.06)	9886 (167.6-26440)	Bicompartimental
5	1	21.42 (12.66-27.57)	-	Bicompartimental
1	2	9.52 (4.70-19.55)	76.12 (18.81-151.9)	Bicompartimental
2	2	33.97 (20.17-44.96)	5375 (39.21-20770)	Bicompartimental
3	2	3.80 (2.46-5.02)	21.28 (12.66-34.61)	Bicompartimental
4	2	13.23 (5.74-25.71)	700.2 (10.01-2619)	Bicompartimental
5	2	14.10 (2.92-25.89)	193.01 (40.16-423.4)	Bicompartimental
1	4	21.10 (13.54-59.52)	88.61 (44.43-143.0)	Bicompartimental
2	4	23.03 (2.92-49.41)	3495 (3.81-14490)	Bicompartimental
3	4	13.10 (8.47-19.25)	1893 (13.23-6607)	Bicompartimental
4	4	43.15 (15.04-112.8)	119.04 (60.85-248.7)	Bicompartimental
5	4	13.88 (4.64-29.32)	124.86 (14.74-357.8)	Bicompartimental

(-) el modelo no ajustó los datos experimentales

Resultados

4.2.3.1.2. Parámetros farmacocinéticos

Los valores individuales y los correspondientes valores medios \pm ESM ($n=5$) de los parámetros farmacocinéticos compartimentales obtenidos para las tres dosis intravenosas de cianamida ensayadas en el perro Beagle, se resumen en las Tablas 4.20-4.22.

La determinación de dichos valores se ha efectuado a partir del ajustado obtenido de acuerdo con el modelo bicompartimental.

Tabla 4.20. *Valores individuales y valores medios \pm ESM ($n=5$) de los parámetros farmacocinéticos obtenidos mediante un tratamiento compartimental, tras la dosis intravenosa de 1 mg/kg de cianamida en el perro.*

Parámetro	Perro n°					Valor medio \pm ESM	Unidades
	1	2	3	4	5		
A_0	1.51	4.23	1.09	1.27	0.70	1.76 ± 0.63	$\mu\text{g/ml}$
B_0	0.81	1.07	0.89	0.52	0.51	0.76 ± 0.11	$\mu\text{g/ml}$
α	0.2042	0.7708	0.1934	0.0723	0.0456	0.2573 ± 0.1322	min^{-1}
β	0.0147	0.0246	0.0198	0.0162	0.0136	0.0178 ± 0.0020	min^{-1}
V_c	0.43	0.19	0.51	0.56	0.82	0.50 ± 0.10	l/kg
V_{dis}	0.97	0.74	0.90	0.90	1.10	0.92 ± 0.06	l/kg
$\text{AUC}_{0-\infty}$	62.20	48.96	50.68	49.57	53.02	52.89 ± 2.43	$(\mu\text{g/ml}) \cdot \text{min}$
Cl_p	0.0161	0.0204	0.0197	0.0202	0.0189	0.0190 ± 0.0008	$(\text{l/kg}) \cdot \text{min}^{-1}$
$t_{1/2\alpha}$	3.4	0.9	3.6	9.6	15.2	6.5 ± 2.6	min
$t_{1/2\beta}$	47.0	28.1	35.0	42.6	50.9	40.7 ± 4.1	min
K_{12}	0.1008	0.5118	0.0762	0.0199	0.0092	0.1436 ± 0.0936	min^{-1}
K_{21}	0.0808	0.1753	0.0979	0.0325	0.0271	0.0827 ± 0.0269	min^{-1}
K_{10}	0.0373	0.1083	0.0391	0.0362	0.0229	0.0487 ± 0.0152	min^{-1}

Los valores promedio de dichos parámetros farmacocinéticos con sus correspondientes errores estándar estimados por grupo de dosis de cianamida ensayada, es decir, 1, 2 y 4 mg/kg se indican en la Tabla 4.23.

En esta misma Tabla (Tabla 4.23) se indican los resultados correspondientes a las pruebas estadísticas que de entre las efectuadas de acuerdo con lo descrito en el apartado 3.6.3 de la presente Memoria han mostrado la existencia de diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre los valores de los parámetros farmacocinéticos obtenidos después de cada una de las tres dosis intravenosas de cianamida ensayadas, en el perro.

Tabla 4.21. Valores individuales y valores medios \pm ESM ($n=5$) de los parámetros farmacocinéticos obtenidos después de un tratamiento compartimental, tras la dosis intravenosa de 2 mg/kg de cianamida en el perro.

Parámetro	Perro n°					Valor medio \pm ESM	Unidades
	1	2	3	4	5		
A_0	1.32	2.28	6.24	2.17	4.97	3.40 ± 0.94	$\mu\text{g/ml}$
B_0	1.86	1.45	2.73	1.78	2.59	2.08 ± 0.25	$\mu\text{g/ml}$
α	0.1750	0.0479	0.4514	0.1074	0.4203	0.2404 ± 0.082	min^{-1}
β	0.0149	0.0119	0.0198	0.0149	0.0162	0.0156 ± 0.0013	min^{-1}
V_c	0.63	0.54	0.22	0.51	0.26	0.43 ± 0.08	l/kg
V_{dss}	0.93	0.78	0.61	0.84	0.67	0.77 ± 0.06	l/kg
$AUC_{0-\infty}$	132.51	169.09	151.40	139.67	172.09	152.96 ± 7.82	$(\mu\text{g/ml}) \cdot \text{min}$
Cl_p	0.0151	0.0118	0.0132	0.0143	0.0116	0.0132 ± 0.0007	$(\text{l/kg}) \cdot \text{min}^{-1}$
$t_{1/2\alpha}$	4.0	14.4	1.5	6.5	1.65	5.61 ± 2.39	min
$t_{1/2\beta}$	46.5	58.1	34.9	46.4	42.9	45.77 ± 3.73	min
K_{12}	0.0573	0.0119	0.2608	0.0374	0.2379	0.1211 ± 0.05030	min^{-1}
K_{21}	0.1086	0.0259	0.1512	0.0566	0.1546	0.0994 ± 0.0255	min^{-1}
K_{10}	0.0240	0.0220	0.0592	0.0283	0.0439	0.0355 ± 0.0071	min^{-1}

Resultados

Tabla 4.22. Valores individuales y valores medios \pm ESM ($n=5$) de los parámetros farmacocinéticos obtenidos después de un tratamiento compartimental, tras la dosis intravenosa de 4 mg/kg de cianamida en el perro.

Parámetro	Perro n°					Valor medio \pm ESM	Unidades
	1	2	3	4	5		
A_0	2.23	4.08	4.46	3.64	3.89	3.66 ± 0.38	$\mu\text{g/ml}$
B_0	2.12	5.23	2.74	0.99	5.66	3.35 ± 0.90	$\mu\text{g/ml}$
α	0.1347	0.2181	0.0727	0.0160	0.3653	0.1614 ± 0.061	min^{-1}
β	0.0111	0.0149	0.0106	0.0075	0.0142	0.0117 ± 0.0013	min^{-1}
V_c	0.92	0.43	0.56	0.86	0.42	0.64 ± 0.11	l/kg
V_{dss}	1.61	0.69	0.99	0.98	0.67	0.99 ± 0.17	l/kg
$AUC_{0-\infty}$	207.96	368.59	319.35	360.38	408.06	332.87 ± 34.26	$(\mu\text{g/ml}) \cdot \text{min}$
Cl_p	0.0192	0.0108	0.0125	0.0111	0.0098	0.0127 ± 0.0017	$(\text{l/kg}) \cdot \text{min}^{-1}$
$t_{1/2\alpha}$	5.1	3.2	9.5	43.3	1.9	12.6 ± 7.8	min
$t_{1/2\beta}$	62.7	46.4	65.3	92.4	48.7	63.1 ± 8.2	min
K_{12}	0.0536	0.0788	0.0265	0.0013	0.1339	0.0588 ± 0.0228	min^{-1}
K_{21}	0.0713	0.1290	0.0342	0.0093	0.2222	0.0932 ± 0.0380	min^{-1}
K_{10}	0.0209	0.0253	0.0225	0.0129	0.0234	0.0210 ± 0.0021	min^{-1}

Tabla 4.23. Valores medios \pm ESM ($n=5$) de los parámetros farmacocinéticos obtenidos después de un ajustado según un modelo bicompartimental, tras las dosis intravenosas de 1, 2 y 4 mg/kg de cianamida en el perro.

Parámetro	Dosis (mg/kg)			Unidades
	1	2	4	
A_0	1.76 \pm 0.63	3.40 \pm 0.94	3.66 \pm 0.38	$\mu\text{g/ml}$
\mathfrak{S}_0	0.76 \pm 0.11	2.08 \pm 0.255	3.35 \pm 0.90	$\mu\text{g/ml}$
α	0.2573 \pm 0.1322	0.2404 \pm 0.082	0.1614 \pm 0.061	min^{-1}
β	0.0178 \pm 0.0020	0.0156 \pm 0.0013	0.0117 \pm 0.0013	min^{-1}
V_c	0.50 \pm 0.10	0.43 \pm 0.08	0.64 \pm 0.11	l/kg
V_{dss}	0.92 \pm 0.06	0.77 \pm 0.06	0.99 \pm 0.17	l/kg
$\text{AUC}_{0-\infty}$	52.89 \pm 2.43	152.96 \pm 7.82	332.87 \pm 34.26	$(\mu\text{g/ml}) \cdot \text{min}$
$\text{AUC}_{0-\infty}/D^b$	52.89 \pm 2.43	76.48 \pm 3.91 ^{a+}	83.21 \pm 8.56 ^{a+}	$(\mu\text{g/ml}) \cdot \text{min}$
CL_p	0.0190 \pm 0.0008	0.0132 \pm 0.0007 ^a	0.0127 \pm 0.0017 ^a	$(\text{l/kg}) \cdot \text{min}^{-1}$
$t_{1/2\alpha}$	6.5 \pm 2.6	5.61 \pm 2.39	12.6 \pm 7.8	min
$t_{1/2\beta}$	40.7 \pm 4.1	45.8 \pm 3.7	63.1 \pm 8.2	min
K_{12}	0.1436 \pm 0.0936	0.1211 \pm 0.05030	0.0588 \pm 0.0228	min^{-1}
K_{21}	0.0827 \pm 0.0269	0.0994 \pm 0.02555	0.0932 \pm 0.0380	min^{-1}
K_{10}	0.0487 \pm 0.0152	0.0355 \pm 0.0071	0.0210 \pm 0.0021	min^{-1}

* = $p < 0.05$ (diferencias respecto a la dosis de 1 mg/kg)

a = prueba t de Student para datos apareados previo ANOVA de dos vías

+ = se han comparado los valores normalizados por la dosis

b = D, dosis expresada en mg/kg

Resultados

4.2.3.2. Administración oral

4.2.3.2.1. Elección del modelo farmacocinético óptimo

Siguiendo el criterio ya mencionado en el apartado 4.2.3.1.1, a partir de los valores promedios de los coeficientes de variación porcentual de los parámetros farmacocinéticos, así como del ámbito de valores en que se hallan comprendidos dichos coeficientes, y de los AIC expuestos en las Tablas 4.24 y 4.25 respectivamente, se puede afirmar que el comportamiento del fármaco administrado vía oral a la dosis de 4 mg/kg queda explicado con mayor probabilidad por la ecuación biexponencial (Ecuación 3.88, apartado 3.6.1.2.2.2).

Sin embargo, análogamente a como se observó en la rata, los ajustados obtenidos no han resultado ser lo suficientemente fiables y han obligado a tener en mayor consideración los resultados obtenidos tras el tratamiento no compartimental de los datos experimentales, ya expuestos en el apartado 4.2.2 de la presente Memoria.

Tabla 4.24. *Valores de AIC correspondientes al ajustado de los datos experimentales obtenidos después de la administración oral de 4 mg/kg de cianamida al perro, según una ecuación biexponencial y triexponencial.*

Perro n°	Valores de AIC		Elección Ecuación
	Biexponencial	Triexponencial	
1	91.20	93.21	Biexponencial
2	61.94	-	Biexponencial
3	92.03	94.84	Biexponencial
4	100.8	101.7	Biexponencial
5	91.05	-	Biexponencial

(-) el modelo no ajustó los datos experimentales

Tabla 4.25. *Precisión de la estimación de los parámetros farmacocinéticos obtenidos después del ajustado de los datos experimentales a las ecuaciones biexponencial y triexponencial, tras la administración oral de 4 mg/kg de cianamida al perro.*

Perro n°	CV(%) Promedio (ámbito de valores)		Elección Ecuación
	Biexponencial	Triexponencial	
1	9.64 (3.89-19.82)	1863.9 (10.89-6446)	Biexponencial
2	22.13 (6.63-51.36)	-	Biexponencial
3	215.04 (180.3-500.1)	2079.4 (355-4506)	Biexponencial
4	17.33 (8.02-35.68)	29.85 (15.78-53.20)	Biexponencial
5	42.36 (14.75-57.42)	-	Biexponencial

(-) el modelo no ajustó los datos experimentales

4.2.3.1.2. Parámetros farmacocinéticos

Los parámetros farmacocinéticos individuales y los correspondientes valores medios \pm ESM (n=5) obtenidos, tras la administración oral de 4 mg/kg de cianamida, a partir del ajustado de la ecuación biexponencial, para los cinco perros ensayados se detallan en la Tabla 4.26.

Resultados

Tabla 4.26. Valores individuales y valores medios \pm ESM ($n=5$) de los parámetros farmacocinéticos obtenidos después de un tratamiento compartimental, tras la administración oral de 4 mg/kg de cianamida, al perro.

Parámetro	Perro u ^o					Valor medio \pm ESM	Unidades
	1	2	3	4	5		
$Cl_p/F (Cl_{oral})$	0.0228	0.0178	0.0297	0.0166	0.0166	0.0207 ± 0.0025	$(l/kg) \cdot min^{-1}$
$t_{1/2}$	66.5	68.7	36.1	50.3	63.5	57.04 ± 0.5	min
C_{max}	1.75	2.28	18.12*	3.26	3.43	2.68 ± 0.40	$(\mu g/ml)$
T_{max}	15.1	38.0	49.5	13.0	60.0	35.2 ± 9.4	min
$AUC_{0-\infty}$	175.23	224.83	134.56	241.45	240.67	203.35 ± 21.01	$(\mu g/ml) \cdot min$
F	84.26	61.00	42.14	67.00	58.98	62.68 ± 6.79	%

* valor no considerado al efectuar el promedio

4.2.4. Estudio de la linealidad cinética

Con el fin de poder evidenciar la presencia o ausencia de un comportamiento farmacocinético no lineal para la cianamida, en las Tablas 4.27 y 4.28 se exponen los resultados que permiten evaluar las magnitudes relativas de los parámetros que en ellas se presentan, para las dosis de 1, 2 y 4 mg/kg, obtenidos mediante los métodos no compartimental, y compartimental, respectivamente.

En ellas se presentan, además, los resultados de aquellos tests estadísticos que de entre los realizados de acuerdo con lo ya reseñados en el apartado 3.6.3. de la presente Memoria han mostrado la existencia de diferencias estadísticamente significativas tras la comparación de los parámetros farmacocinéticos obtenidos mediante el tratamiento no compartimental, después de cada una de

las tres dosis intravenosas de cianamida estudiadas, en el perro, así como también de los parámetros farmacocinéticos obtenidos mediante la aproximación compartimental.

Por otra parte, en la Tabla 4.29 se resumen las diferencias estadísticamente significativas halladas tras la comparación entre los parámetros farmacocinéticos obtenidos mediante el tratamiento no compartimental y los mismos parámetros hallados tras el tratamiento compartimental, para cada una de las dosis intravenosas ensayadas, en el perro.

Los diagramas de barras expuestos en las Figuras 4.23 y 4.24 permiten observar con mayor claridad los resultados proporcionados por los dos métodos anteriormente citados.

Tabla 4.27. Valores medios \pm ESM ($n=5$) de Cl_p , $t_{1/2}$, V_{dss} y $AUC_{0-\infty}/D^+$, obtenidos después del tratamiento no compartimental de los datos experimentales, tras las dosis intravenosas de 1, 2 y 4 mg/kg en el perro.

Parámetro	Dosis (mg/kg)			Unidades
	1	2	4	
Cl_p	0.0198 \pm 0.0010	0.0134 \pm 0.0006 ^a	0.0126 \pm 0.0017 ^a	(l/kg) · min ⁻¹
$t_{1/2}$	37.7 \pm 3.9	47.9 \pm 1.8	60.5 \pm 3.7 ^a	min
V_{dss}	0.95 \pm 0.05	0.83 \pm 0.05	0.79 \pm 0.04	l/kg
$AUC_{0-\infty}/D$	53.06 \pm 2.57	77.56 \pm 3.66 ^a	84.97 \pm 8.63 ^a	(μ g/ml) · min

* = $p < 0.05$ (diferencias respecto a la dosis de 1 mg/kg)

a = prueba t de Student para datos apareados previo ANOVA de dos vías

+ = D, dosis expresada en mg/kg

Resultados

Tabla 4.28. Valores medios \pm ESM ($n=5$) de Cl_p , $t_{1/2\beta}$, V_{dss} y $AUC_{0-\infty}/D^+$, obtenidos después de un ajustado según un modelo bicompartimental, tras las dosis intravenosas de 1, 2 y 4 mg/kg en el perro.

Parámetro	Dosis (mg/kg)			Unidades
	1	2	4	
Cl_p	0.0190 \pm 0.0008	0.0132 \pm 0.0007 ^a	0.0127 \pm 0.0017 ^a	(l/kg) \cdot min ⁻¹
$t_{1/2\beta}$	40.7 \pm 4.1	45.8 \pm 3.7	63.1 \pm 8.2	min
V_{dss}	0.92 \pm 0.06	0.77 \pm 0.05	0.99 \pm 0.17	l/kg
$AUC_{0-\infty}/D$	52.89 \pm 2.43	76.48 \pm 3.91 ^a	83.21 \pm 8.56 ^a	(μ g/ml) \cdot min

* = $p < 0.05$ (diferencias respecto a la dosis de 1 mg/kg)

a = prueba t de Student para datos apareados, previo ANOVA de dos vías

+ = D, dosis expresada en mg/kg

Tabla 4.29. Valores medios \pm ESM ($n=5$) de Cl_p (l/kg) \cdot min⁻¹, V_{das} (l/kg) y $AUC_{0-\infty}/D^+$ (μ g/ml) \cdot min, obtenidos después del tratamiento compartimental y no compartimental, tras las dosis intravenosas de 1, 2 y 4 mg/kg de cianamida en el perro.

Dosis (mg/kg)	Método no compartimental			Método compartimental		
	Cl_p	V_{das}	$AUC_{0-\infty}/D$	Cl_p	V_{das}	$AUC_{0-\infty}/D$
1	0.0198 \pm 0.0010 ^a	0.95 \pm 0.05	53.06 \pm 2.57	0.0190 \pm 0.0008 ^a	0.92 \pm 0.06	52.89 \pm 2.43
2	0.0134 \pm 0.0006	0.83 \pm 0.05 ^a	77.56 \pm 3.66 ^a	0.0132 \pm 0.0007	0.77 \pm 0.05 ^a	76.48 \pm 3.91 ^a
4	0.0126 \pm 0.0017	0.79 \pm 0.04	84.97 \pm 8.63 ^a	0.0127 \pm 0.0017	0.99 \pm 0.17	83.21 \pm 8.56 ^a

* = $p < 0.05$

a = test t-Student para datos apareados (diferencias entre los parámetros obtenidos tras el tratamiento compartimental y los mismos parámetros obtenidos tras el tratamiento no compartimental, para cada una de las dosis intravenosas ensayadas)

+ = D, dosis expresada en mg/kg

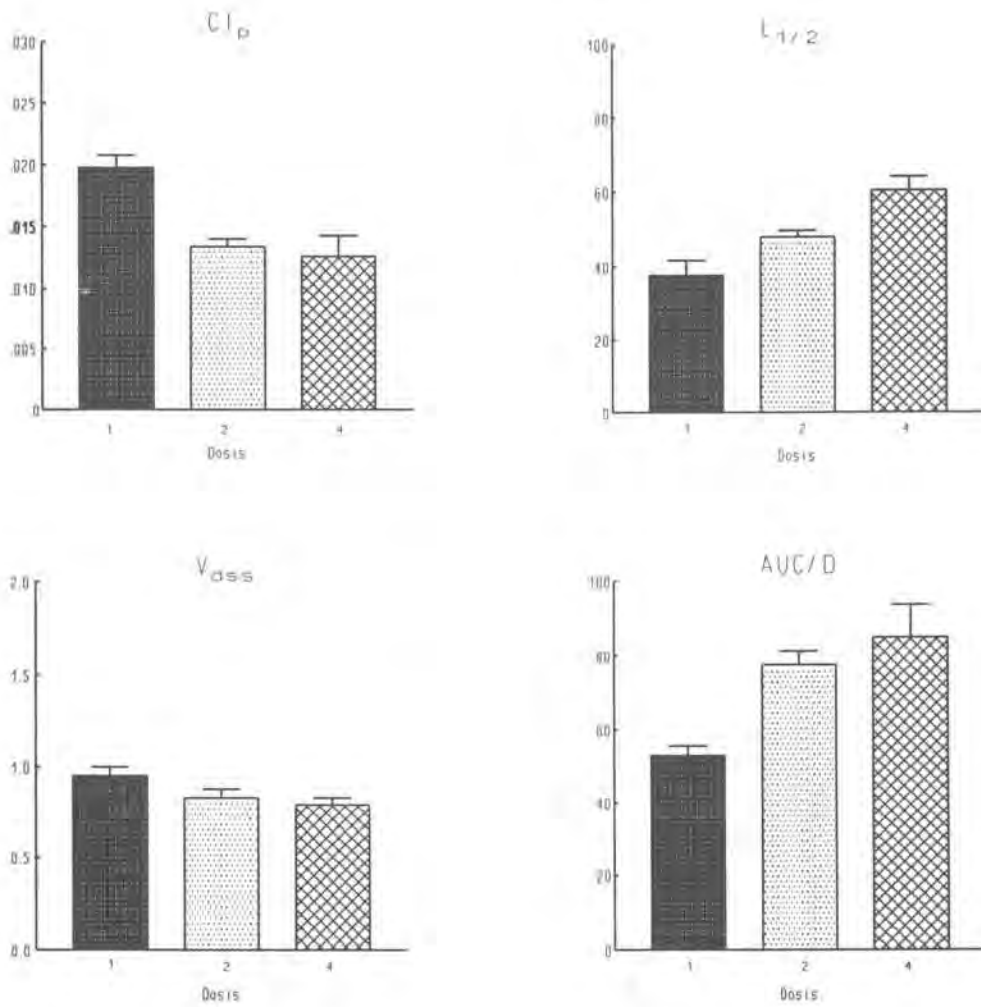


Figura 4.23. Diagrama de barras correspondiente a los valores medios \pm ESM ($n=5$) de los parámetros Cl_p , $t_{1/2}$, V_{dss} , y AUC_{∞}/D , obtenidos mediante el tratamiento no compartimental de los datos experimentales, para las dosis intravenosas de 1, 2 y 4 mg/kg de cianamida en el perro.

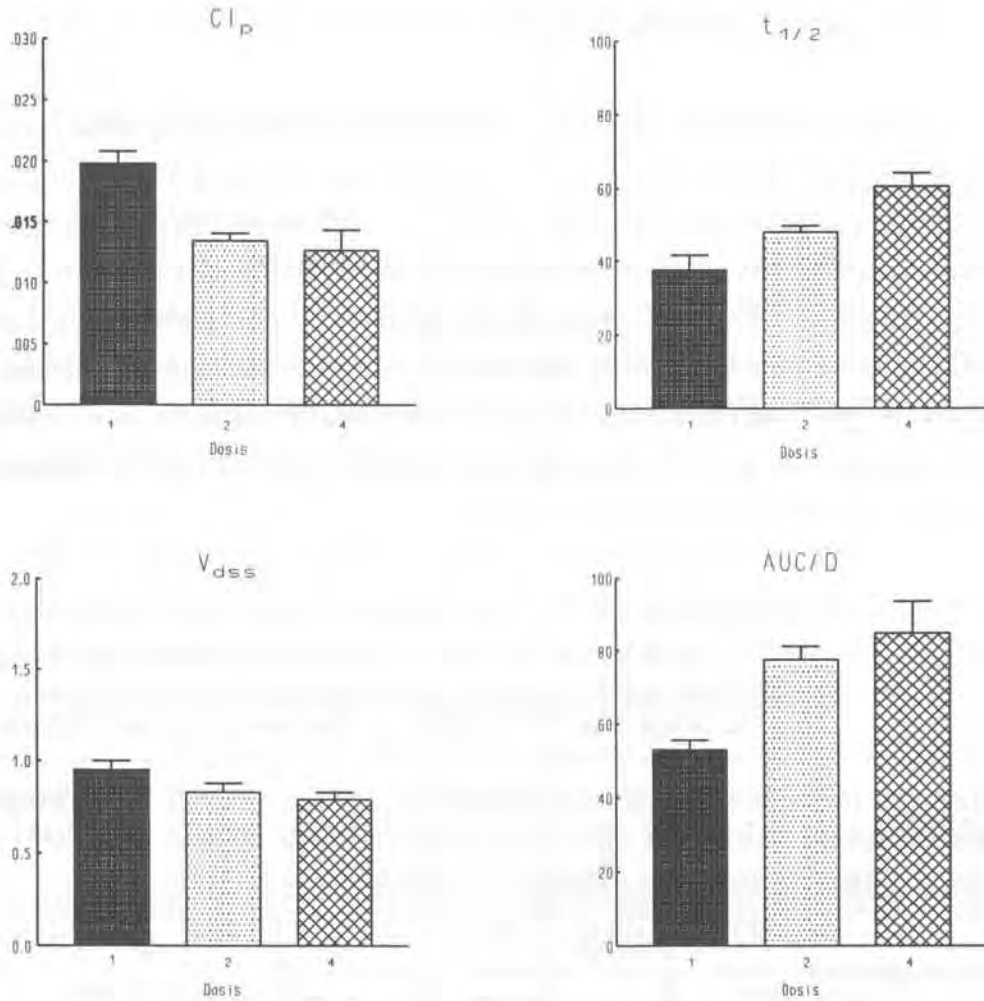


Figura 4.24. Diagrama de barras correspondiente a los valores medios \pm ESM ($n=5$) de los parámetros Cl_p , $t_{1/2\beta}$, V_{dss} , y $AUC_{0-\infty}/D$, tras el ajustado de los datos experimentales según un modelo bicompartimental, para las dosis intravenosas de 1, 2 y 4 mg/kg de cianamida en el perro.

4.2.5. Cálculo de la Biodisponibilidad

La biodisponibilidad del fármaco, después de su administración a una dosis oral de 4 mg/kg al perro Beagle, se ha estimado mediante la Ecuación 3.35, a partir de un procedimiento no compartimental y a partir de los parámetros obtenidos después del ajustado correspondiente mediante la Ecuación teórica representativa del modelo. Los resultados obtenidos por ambos métodos se muestran en la Tabla 4.30. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) entre los valores determinados por uno y otro método, tras la aplicación del test t-Student para datos apareados tal como se especifica en el apartado 3.6.3. de la presente Memoria.

Tabla 4.30. *Valores individuales y valores medios \pm ESM ($n=5$) de biodisponibilidad (%) determinados tras el tratamiento compartimental y no compartimental de los datos experimentales correspondientes a la administración oral de 4 mg/kg de cianamida al perro Beagle.*

Método	Perro n°					Valor medio \pm ESM
	1	2	3	4	5	
No Compartimental	82.43	69.64	40.16	67.50	57.77	63.46 \pm 7.04
Compartimental	84.26	61.00	42.14	67.00	58.98	62.68 \pm 6.79

Cabe destacar que en nuestro caso, se administró la misma dosis por vía intravenosa que oral, como consecuencia no fue preciso normalizar los valores de las áreas bajo las curvas de niveles plasmáticos por la dosis.

4.3. ESTUDIOS EN EL HOMBRE

4.3.1. ESTUDIO FARMACOCINETICO EN EL HOMBRE

4.3.1.1. Niveles plasmáticos de fármaco

4.3.1.1.1. Infusión intravenosa

Las Tablas 4.31-4.35 muestran los valores individuales de niveles plasmáticos correspondientes al estudio farmacocinético de la cianamida tras su administración en infusión intravenosa a las dosis de 0.03, 0.1, 0.3, 0.6 y 1.0 mg/kg, respectivamente, a voluntarios sanos.

En las Figuras 4.25-4.26, 4.27-4.30, 4.31-4.34, 4.35-4.38 y 4.39-4.46 se observan las curvas del ajustado de los resultados individuales correspondientes al decurso de niveles plasmáticos frente al tiempo tras las dosis intravenosas de 0.03, 0.1, 0.3, 0.6 y 1.0 mg/kg de cianamida, respectivamente.

Tabla 4.31. *Valores individuales de concentración plasmática (ng/ml) en función del tiempo obtenidos tras la infusión intravenosa de la dosis de 0.03 mg/kg de cianamida a voluntarios sanos (n=2).*

Tiempo (min)	Voluntario nº	
	1	2
5	27.80	7.70
15	67.10	20.60
20	59.30	14.30
25	26.90	11.30
30	16.00	LD
35	13.50	LD

LD Concentración plasmática < límite de detección (10 ng/ml)

Resultados

Tabla 4.32 Valores individuales de concentración plasmática (ng/ml) en función del tiempo obtenidos tras la infusión intravenosa de la dosis de 0.1 mg/kg de cianamida a voluntarios sanos (n=4).

Tiempo (min)	Voluntario n°			
	1	2	3	4
5	101.30	56.10	73.20	81.10
15	129.30	122.22	124.60	116.90
20	161.40	125.84	98.40	99.50
25	77.90	75.80	52.00	64.70
30	61.40	57.43	33.30	44.50
35	43.60	49.02	30.10	31.60
50	38.00	33.06	16.40	27.50
80	20.80	19.37	LD	16.80

LD Concentración plasmática < límite de detección (10 ng/ml)

Tabla 4.33. Valores individuales de concentración plasmática (ng/ml) en función del tiempo obtenidos tras la infusión intravenosa de la dosis de 0.3 mg/kg de cianamida a voluntarios sanos (n=4).

Tiempo (min)	Voluntario n°			
	3	4	5	6
2	65.40	187.00	58.50	-
5	266.60	280.90	316.70	160.00
10	355.90	-	-	-
15	-	449.10	-	416.70
20	613.30	522.00	454.80	319.50
25	267.40	463.30	496.20	277.20
30	178.80	193.40	247.50	198.80
35	167.50	155.90	212.50	161.80
50	103.60	102.50	169.40	147.60
80	51.70	50.50	129.00	79.80
140	24.80	26.20	62.40	24.90
260	LD	LD	11.80	LD

LD Concentración plasmática < límite de detección (10 ng/ml)

(-) Muestra no extraída

Resultados

Tabla 4.34. Valores individuales de concentración plasmática (ng/ml) en función del tiempo obtenidos tras la infusión intravenosa de la dosis de 0.6 mg/kg de cianamida a voluntarios sanos (n=4).

Tiempo (min)	Voluntario nº			
	5	6	7	8
2	210.70	304.60	164.40	103.70
5	438.70	613.50	-	403.10
10	-	-	556.10	515.50
15	624.60	800.80	-	-
20	680.90	804.60	1011.05	618.50 ^a
25	386.40	626.40	359.25	354.80
30	254.70	366.40	608.45	316.00
35	277.50	356.90	536.85	261.80
50	213.70	242.40	321.25	168.00
80	121.90	121.60	148.35	95.90
140	35.20	45.20	66.20	34.00
260	9.90	11.90	15.45	LD

LD Concentración plasmática no detectada < 10 ng/ml

(-) Muestra no extraída

a: Muestra extraída a 18 min

Tabla 4.35. Valores individuales de concentración plasmática (ng/ml) en función del tiempo obtenidos tras la infusión intravenosa de la dosis de 1.0 mg/kg de cianamida a voluntarios sanos (n=8).

Tiempo (min)	Voluntario n°							
	7	8	9	10	11	12	13	14
2	438.90	173.90	445.30	351.25	104.97	131.13	58.05	337.40
5	713.10	341.90	1061.40	558.40	1127.94	296.68	613.61	422.16
10	1225.20	949.50	937.80	967.80	-	-	-	-
15	-	-	1525.50 ^a	-	1333.53	530.37	732.11	388.49
20	1836.30 ^b	1254.70 ^b	-	979.90 ^c	1875.91	874.43	1215.37	945.95
25	1036.30	1173.40	857.50	779.20	910.76	799.03	724.24	821.44
30	864.50	781.00	641.90	599.70	1016.47	509.42	684.70	792.66
35	668.40	750.00	522.40	552.10	713.66	432.89	521.33	556.29
50	500.90	533.80	329.50	360.80	706.16	392.10	308.25	424.74
80	261.90	263.00	251.70	163.70	330.10	235.32	275.85	319.10
140	107.80	224.20	115.60	76.40	77.56 ^d	109.93	111.17	106.79
260	17.20	36.40	30.60	14.80 ^e	ND	21.82	26.33	15.19
380	LD	12.00	LD	LD	LD	LD	LD	LD

LD Concentración plasmática no detectada < 10 ng/ml

(-) Muestra no extraída

a, b, c, d, e: Muestras extraídas a 16, 17, 19, 143 y 240 min, respectivamente.

Resultados

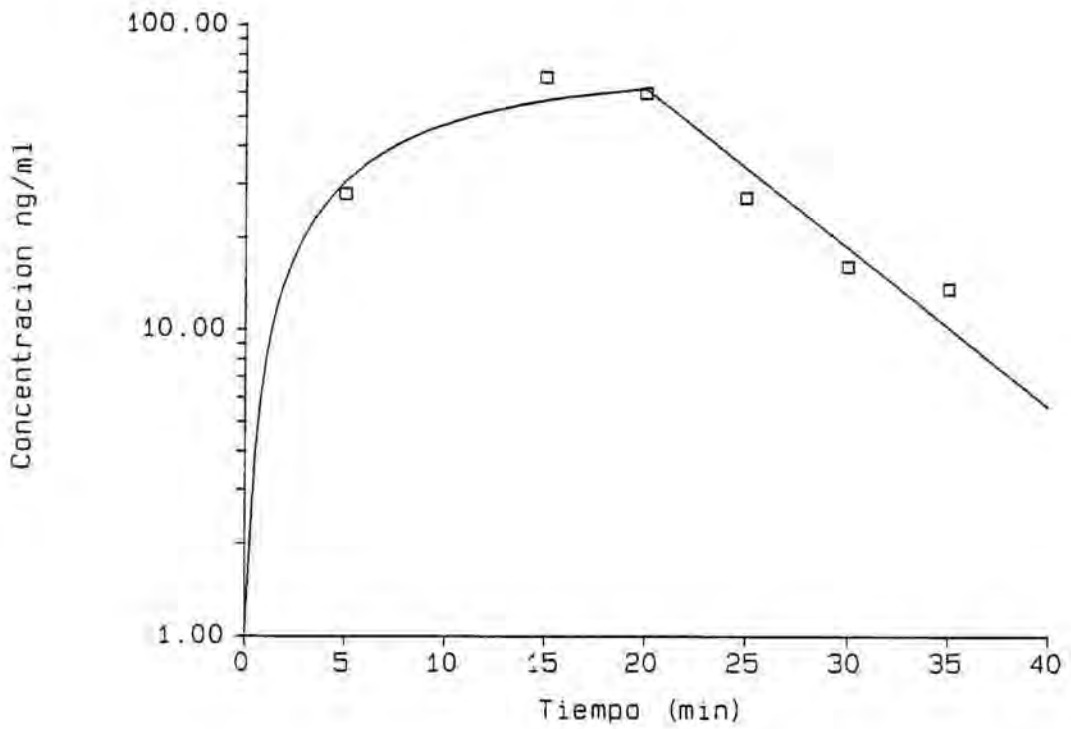


Figura 4.25. Curva ajustada de niveles plasmáticos frente al tiempo, hallados tras la infusión intravenosa de 0.03 mg/kg de cianamida al voluntario n° 1.

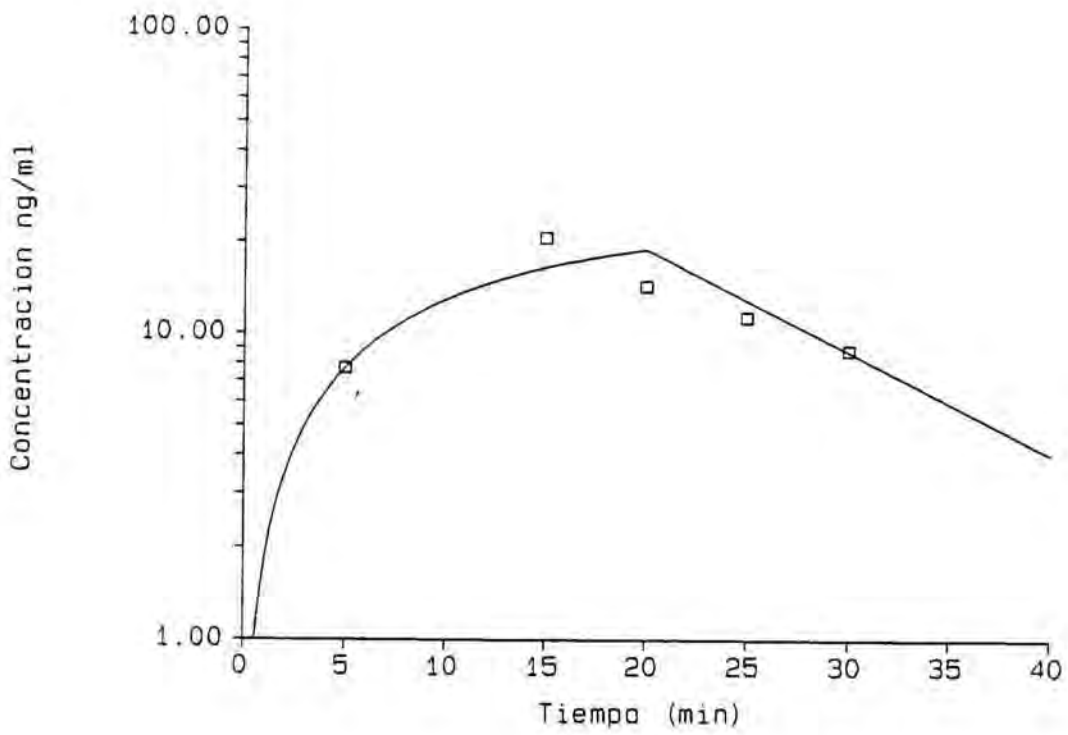


Figura 4.26. *Curva ajustada de niveles plasmáticos frente al tiempo, hallados tras la infusión intravenosa de 0.03 mg/kg de cianamida al voluntario n° 2.*

Resultados

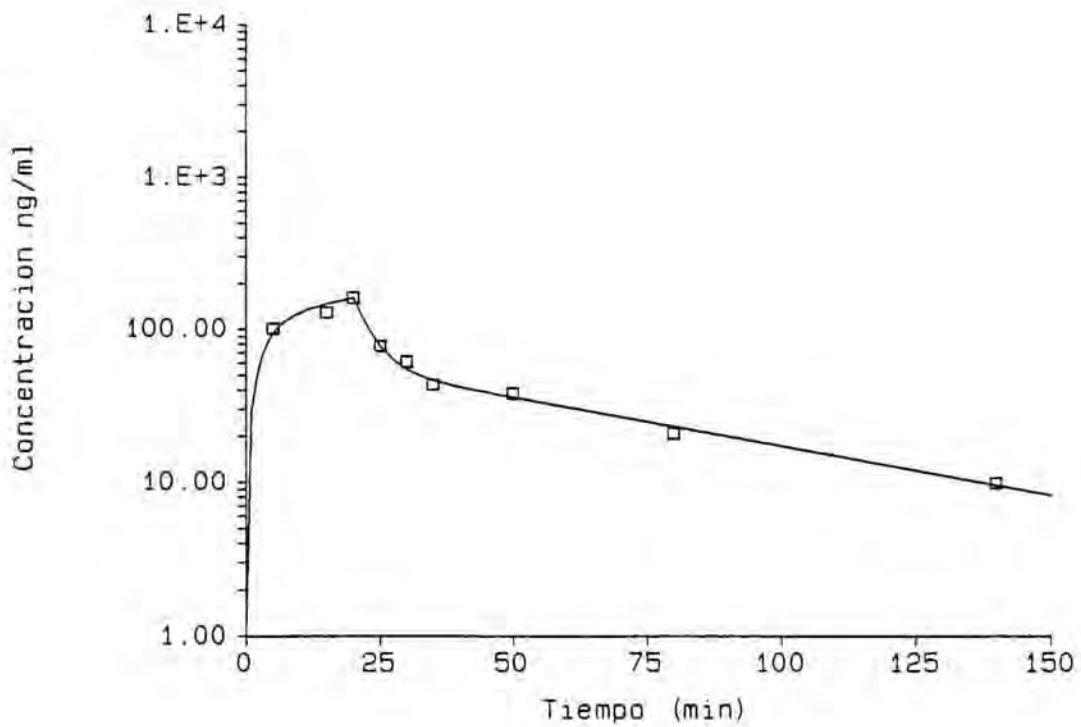


Figura 4.27. Curva ajustada de niveles plasmáticos frente al tiempo, hallados tras la infusión intravenosa de 0.1 mg/kg de cianamida al voluntario n° 1.

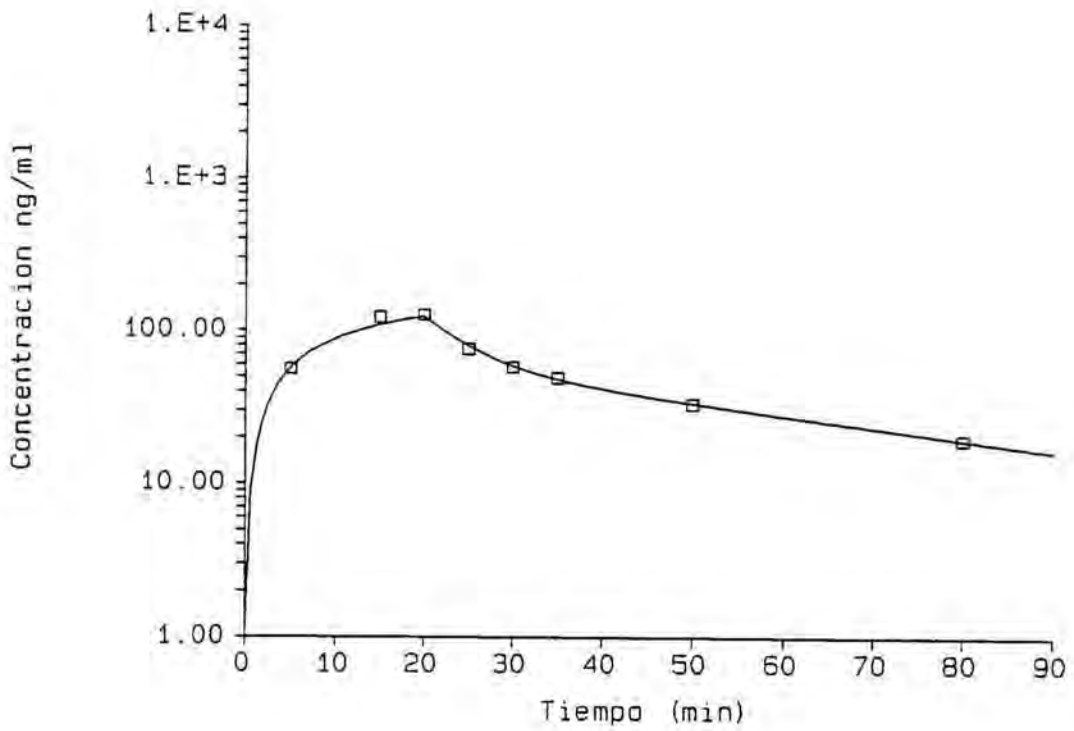


Figura 4.28. *Curva ajustada de niveles plasmáticos frente al tiempo, hallados tras la infusión intravenosa de 0.1 mg/kg de cianamida al voluntario n° 2.*

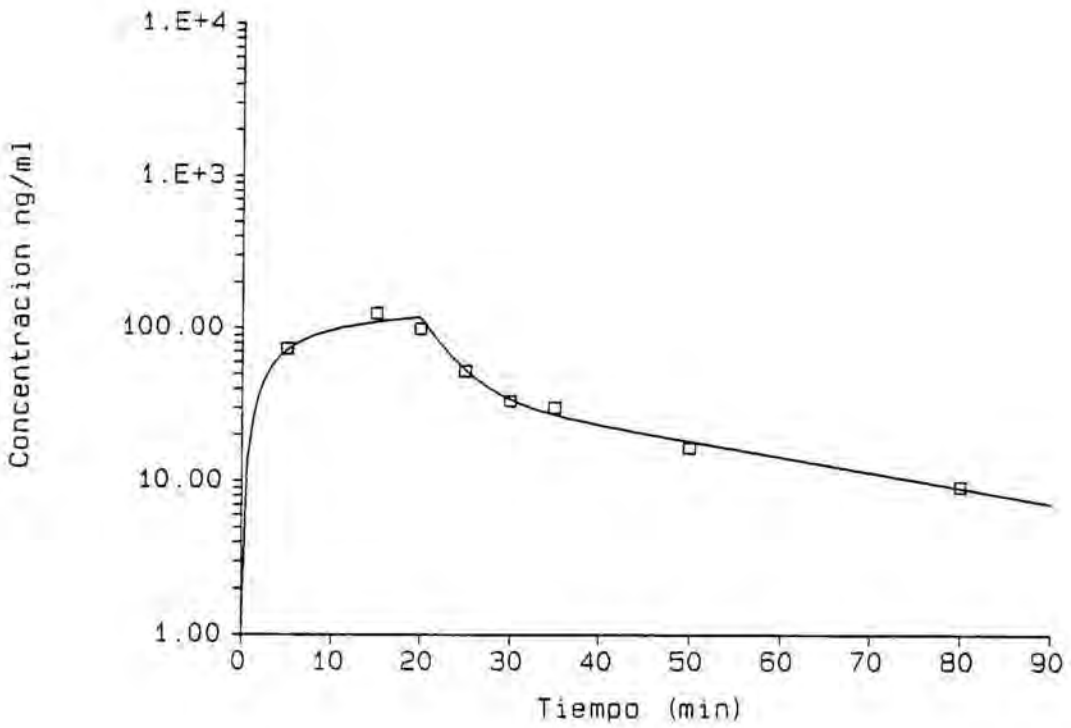


Figura 4.29. Curva ajustada de niveles plasmáticos frente al tiempo, hallados tras la infusión intravenosa de 0.1 mg/kg de cianamida al voluntario n° 3.

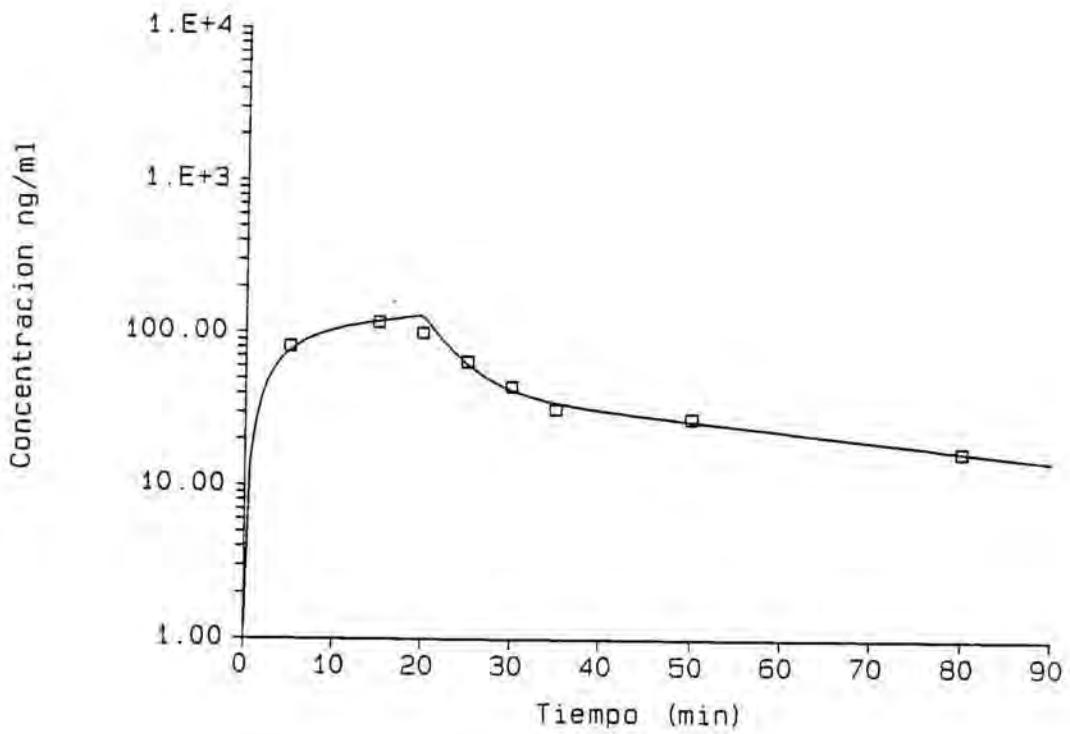


Figura 4.30. Curva ajustada de niveles plasmáticos frente al tiempo, hallados tras la infusión intravenosa de 0.1 mg/kg de cianamida al voluntario n° 4.

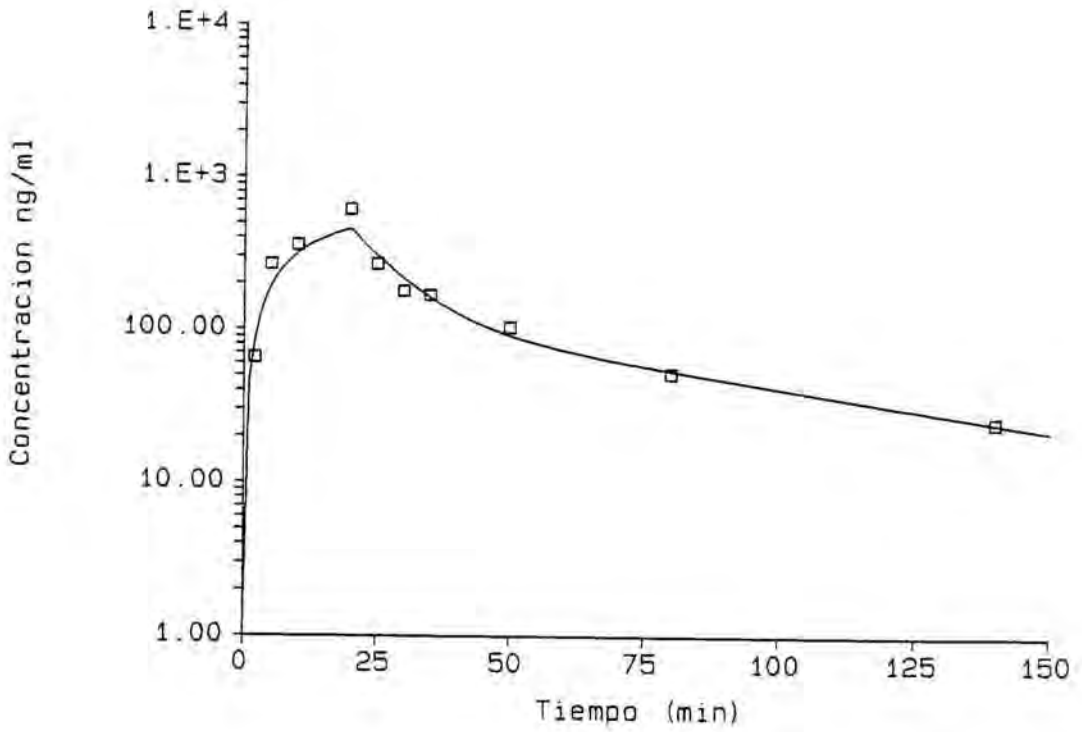


Figura 4.31. Curva ajustada de niveles plasmáticos frente al tiempo, hallados tras la infusión intravenosa de 0.3 mg/kg de cianamida al voluntario n° 3.

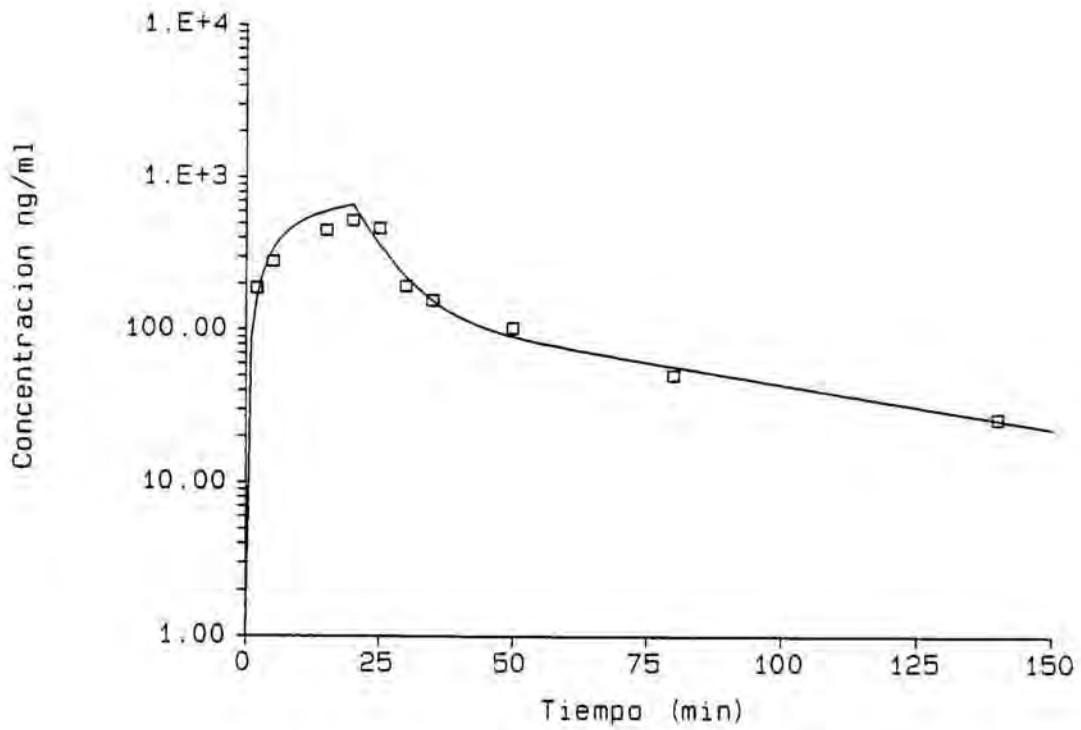


Figura 4.32. Curva ajustada de niveles plasmáticos frente al tiempo, hallados tras la infusión intravenosa de 0.3 mg/kg de cianamida al voluntario n° 4.

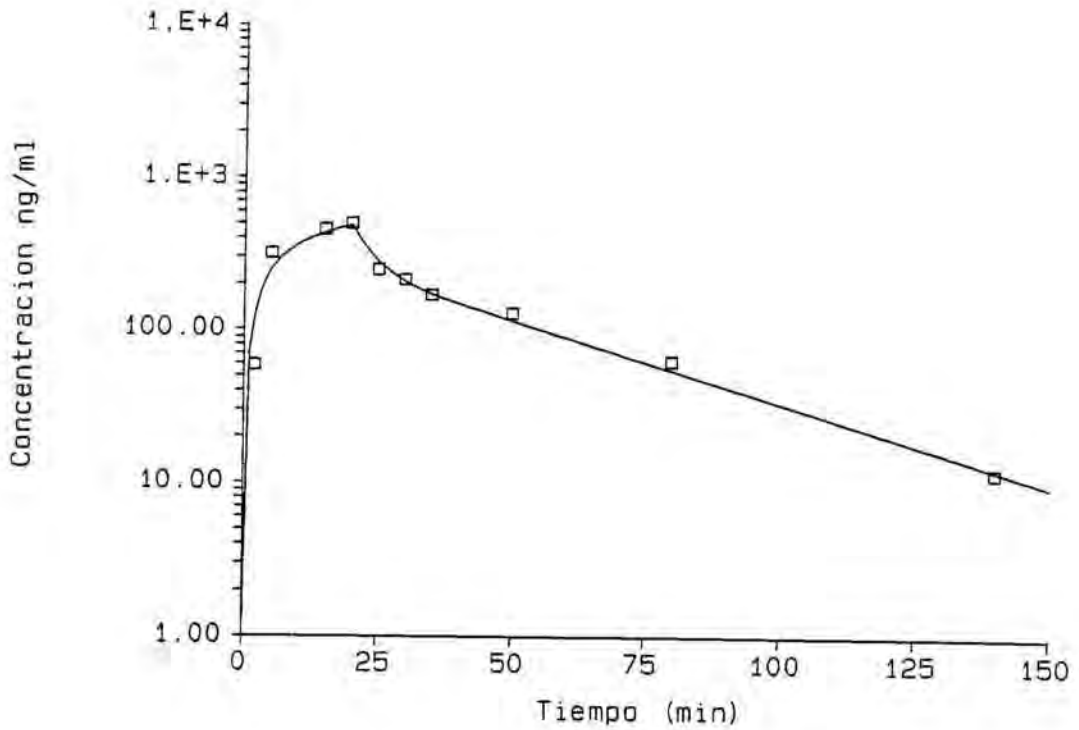


Figura 4.33. Curva ajustada de niveles plasmáticos frente al tiempo, hallados tras la infusión intravenosa de 0.3 mg/kg de cianamida al voluntario n° 5.

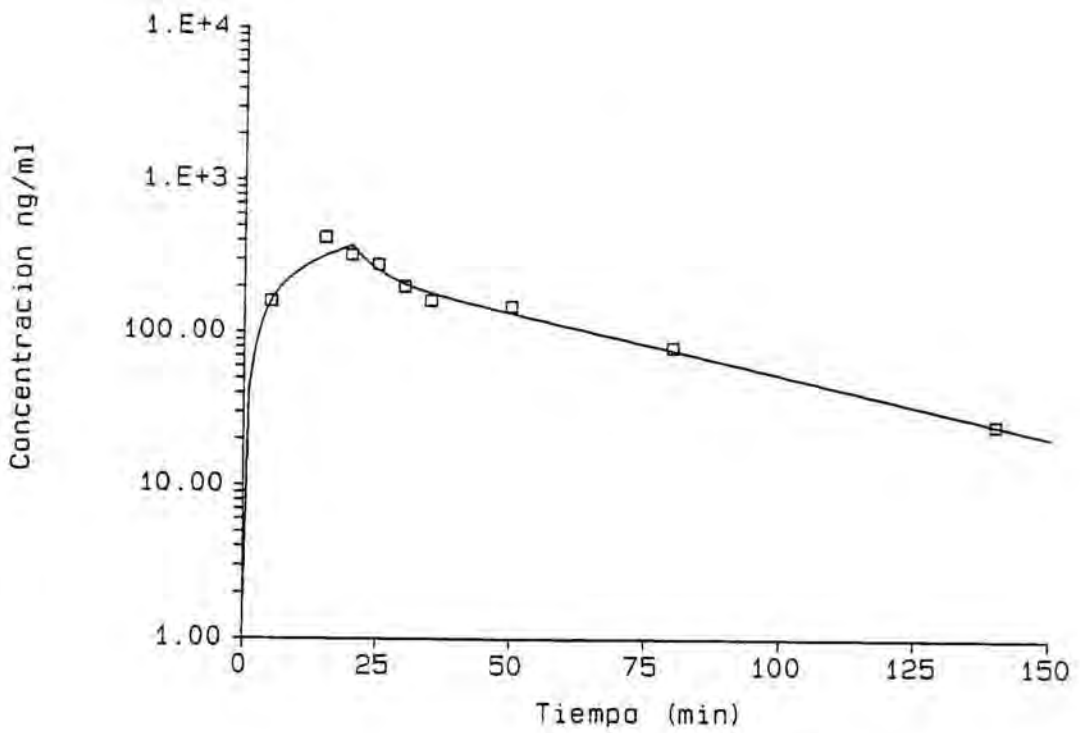


Figura 4.34. Curva ajustada de niveles plasmáticos frente al tiempo, hallados tras la infusión intravenosa de 0.3 mg/kg de cianamida al voluntario n° 6.

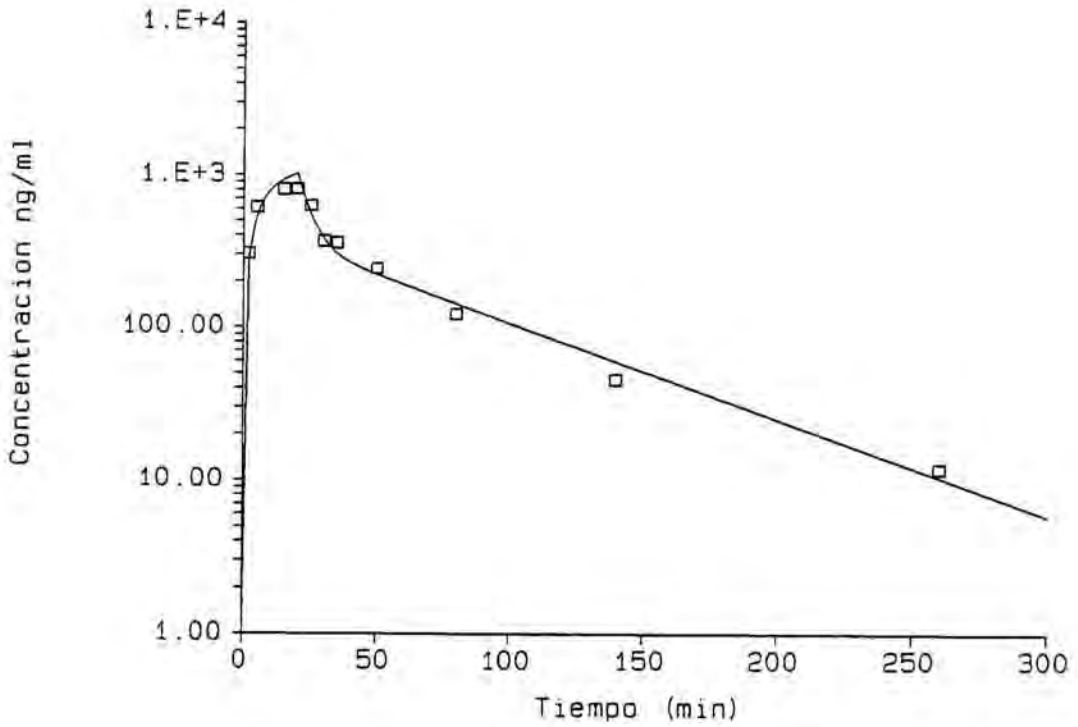


Figura 4.35. Curva ajustada de niveles plasmáticos frente al tiempo, hallados tras la infusión intravenosa de 0.6 mg/kg de cianamida al voluntario n° 5.

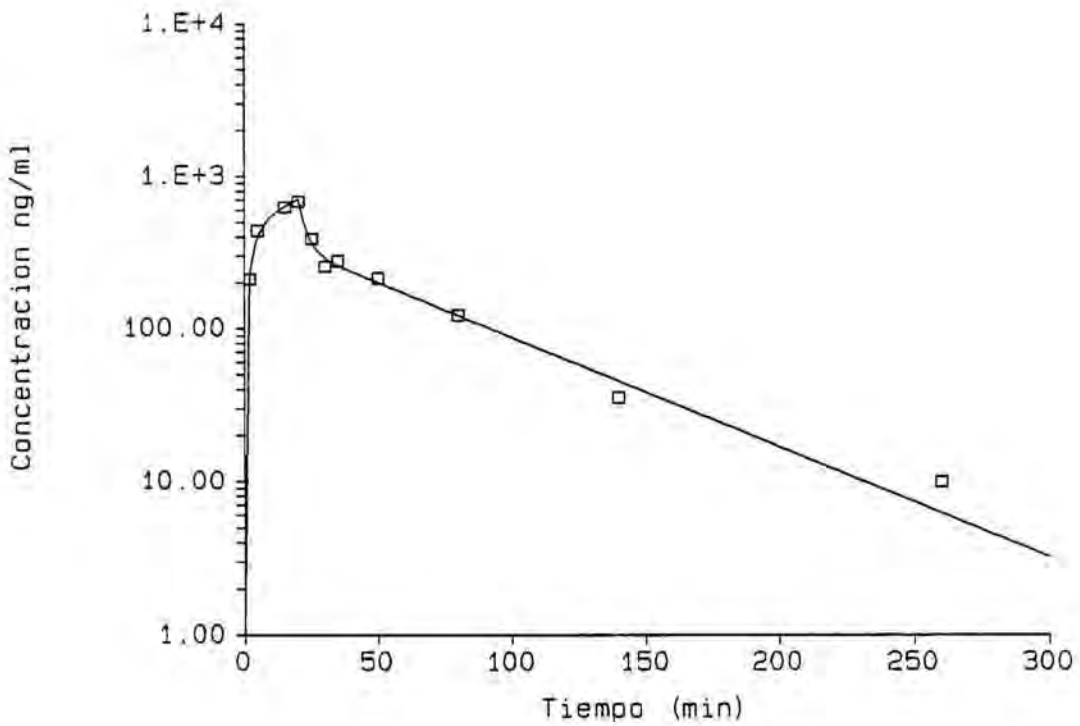


Figura 4.36. Curva ajustada de niveles plasmáticos frente al tiempo, hallados tras la infusión intravenosa de 0.6 mg/kg de cianamida al voluntario n° 6.

Resultados

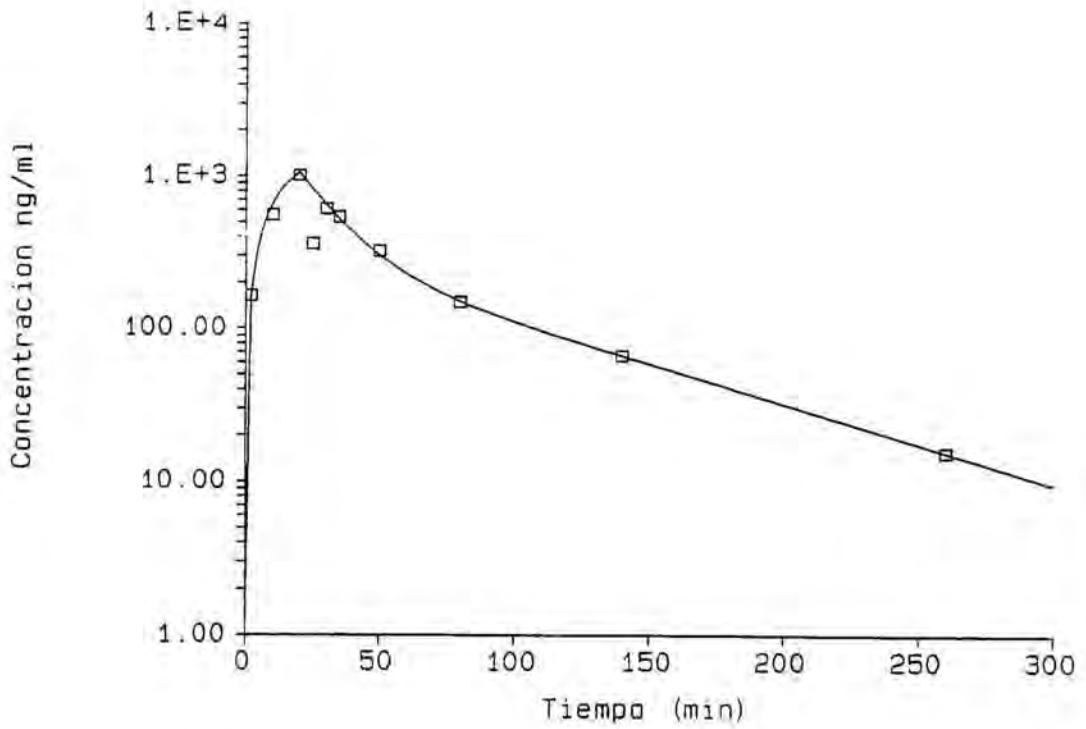


Figura 4.37. Curva ajustada de niveles plasmáticos frente al tiempo, hallados tras la infusión intravenosa de 0.6 mg/kg de cianamida al voluntario n° 7.

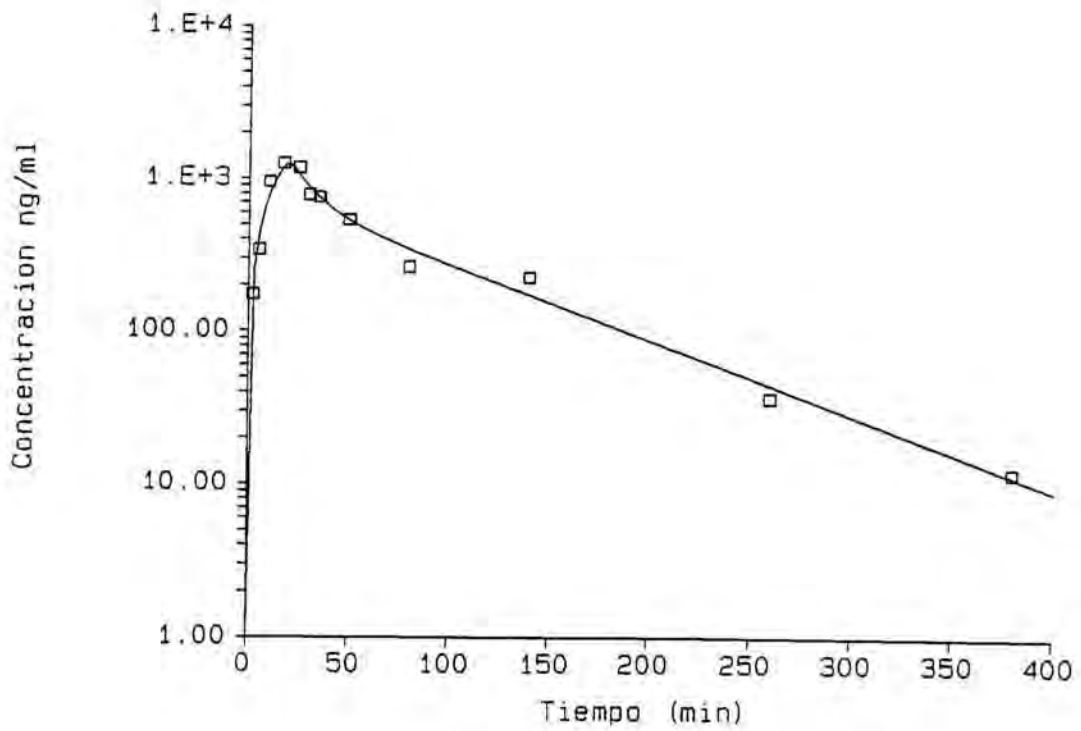


Figura 4.38. Curva ajustada de niveles plasmáticos frente al tiempo, hallados tras la infusión intravenosa de 0.6 mg/kg de cianamida al voluntario n° 8.

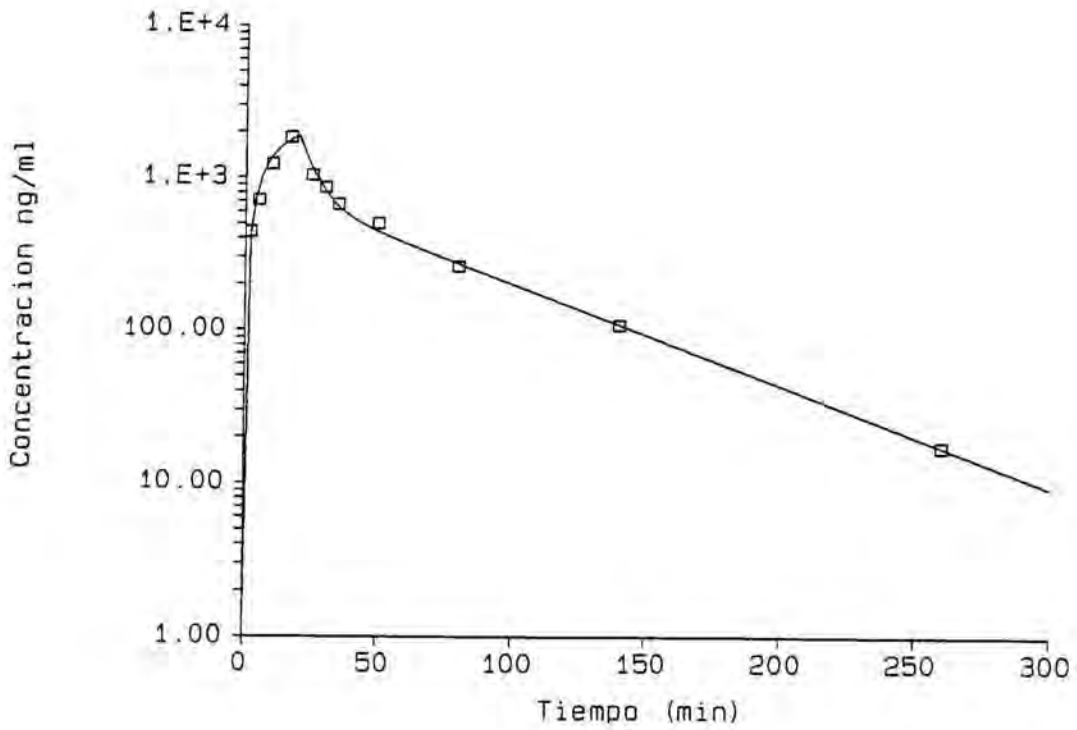


Figura 4.39. Curva ajustada de niveles plasmáticos frente al tiempo, hallados tras la infusión intravenosa de 1.0 mg/kg de cianamida al voluntario n° 7.

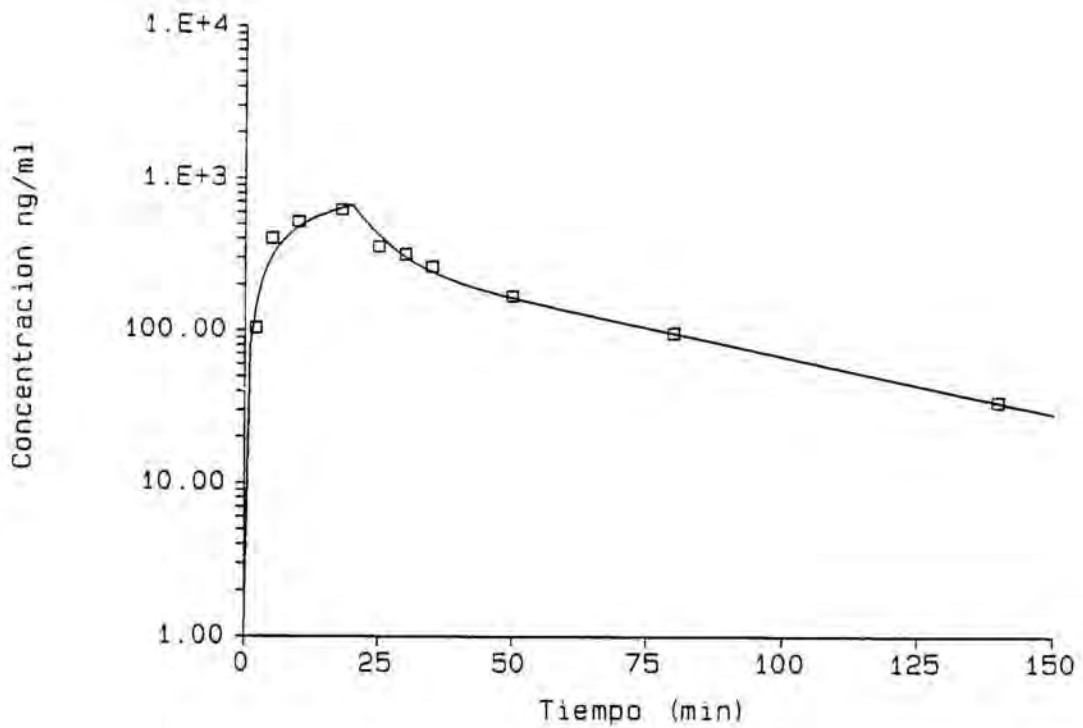


Figura 4.40. *Curva ajustada de niveles plasmáticos frente al tiempo, hallados tras la infusión intravenosa de 1.0 mg/kg de cianamida al voluntario n° 8.*

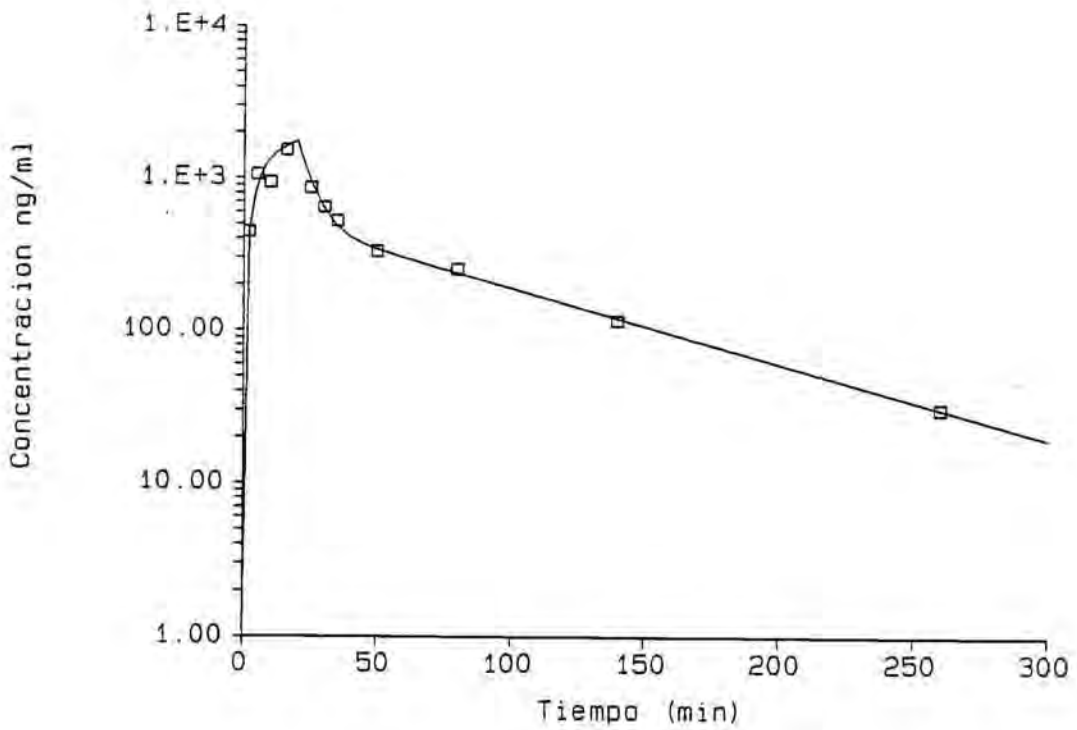


Figura 4.41. Curva ajustada de niveles plasmáticos frente al tiempo, hallados tras la infusión intravenosa de 1.0 mg/kg de cianamida al voluntario n° 9.

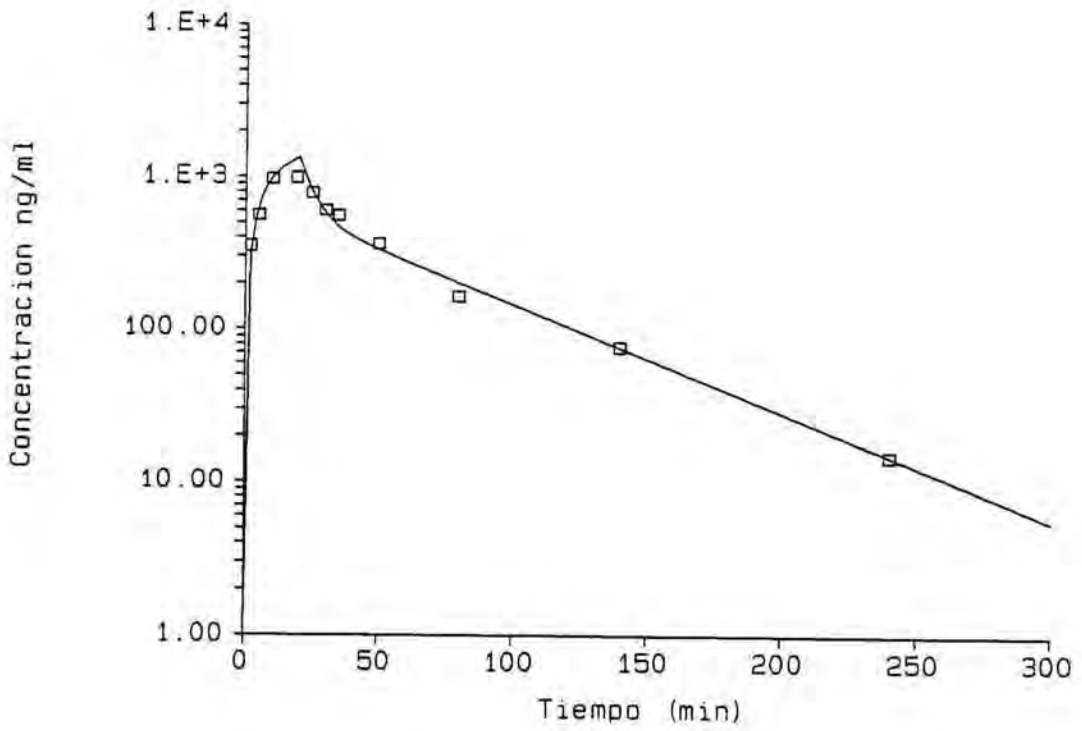


Figura 4.42. Curva ajustada de niveles plasmáticos frente al tiempo, hallados tras la infusión intravenosa de 1.0 mg/kg de cianamida al voluntario n° 10.

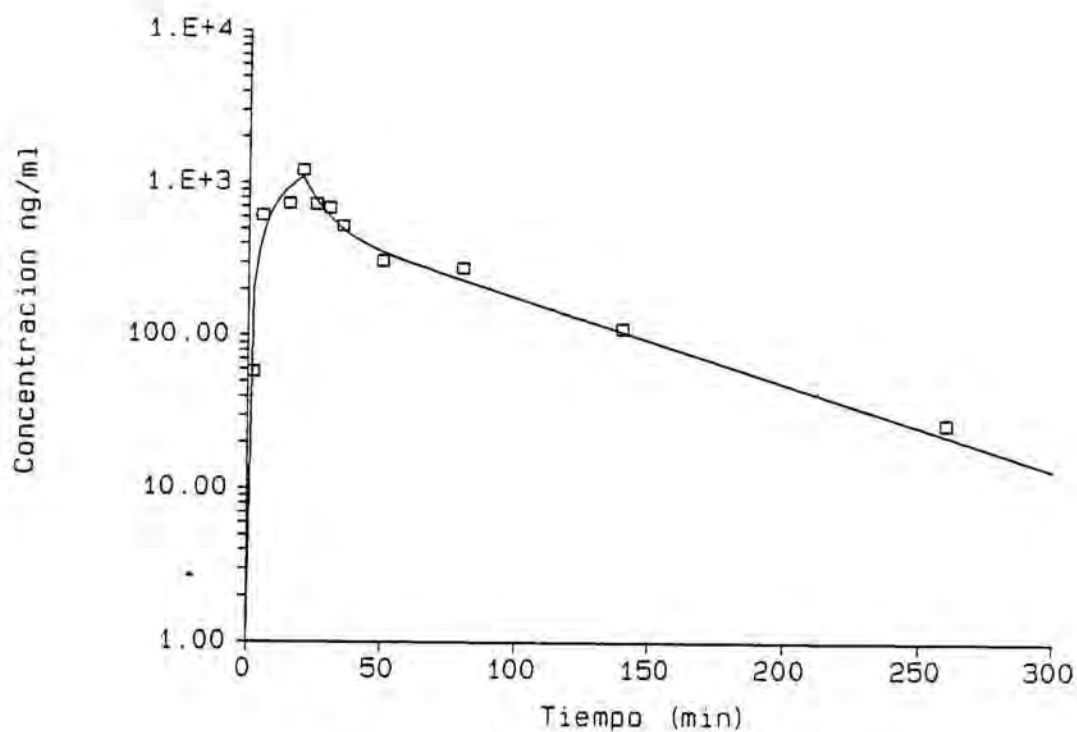


Figura 4.43. Curva ajustada de niveles plasmáticos frente al tiempo, hallados tras la infusión intravenosa de 1.0 mg/kg de cianamida al voluntario n° 11.

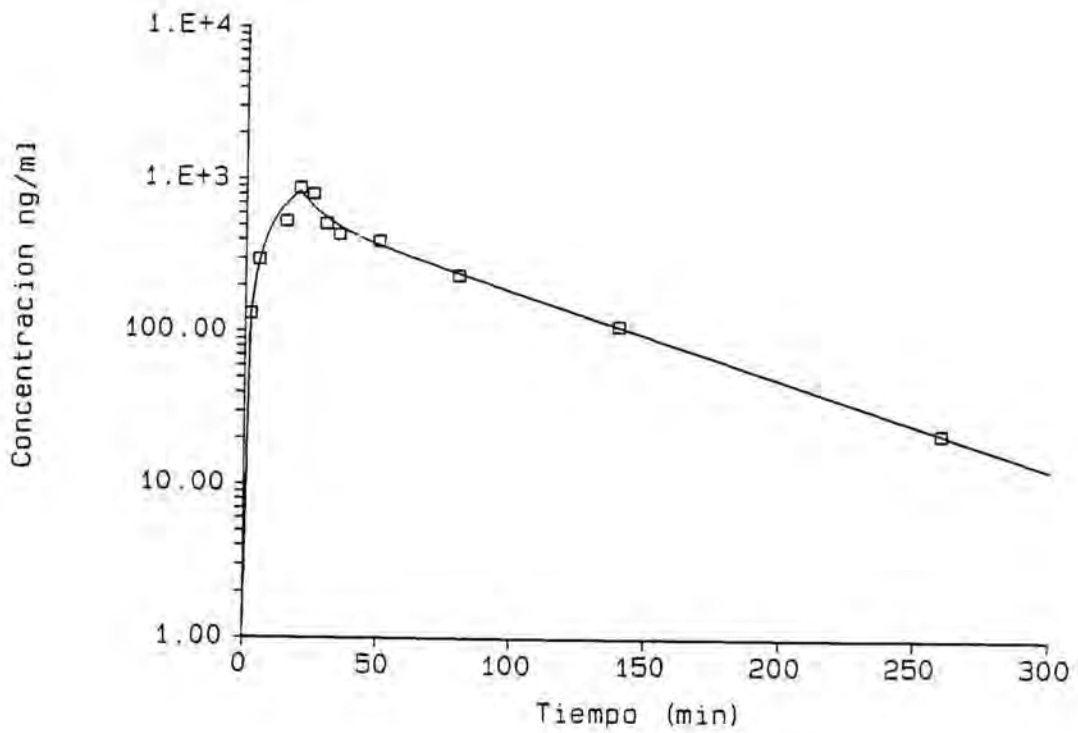


Figura 4.44. Curva ajustada de niveles plasmáticos frente al tiempo, hallados tras la infusión intravenosa de 1.0 mg/kg de cianamida al voluntario n° 12.

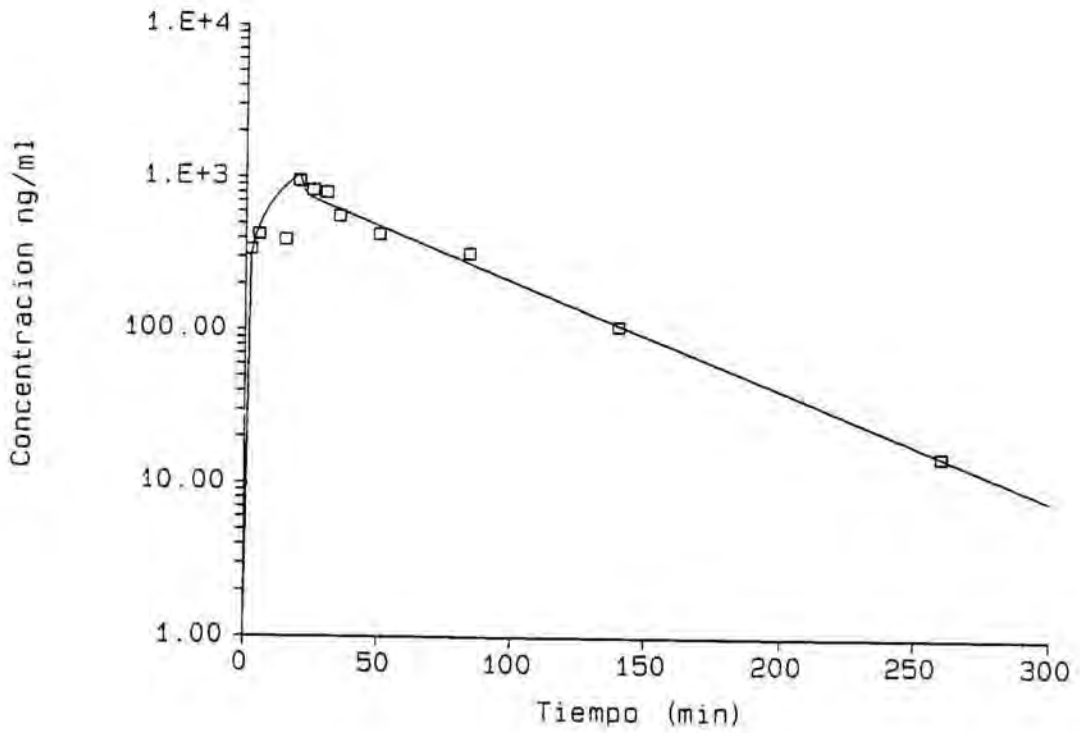


Figura 4.45. Curva ajustada de niveles plasmáticos frente al tiempo, hallados tras la infusión intravenosa de 1.0 mg/kg de cianamida al voluntario n° 13.

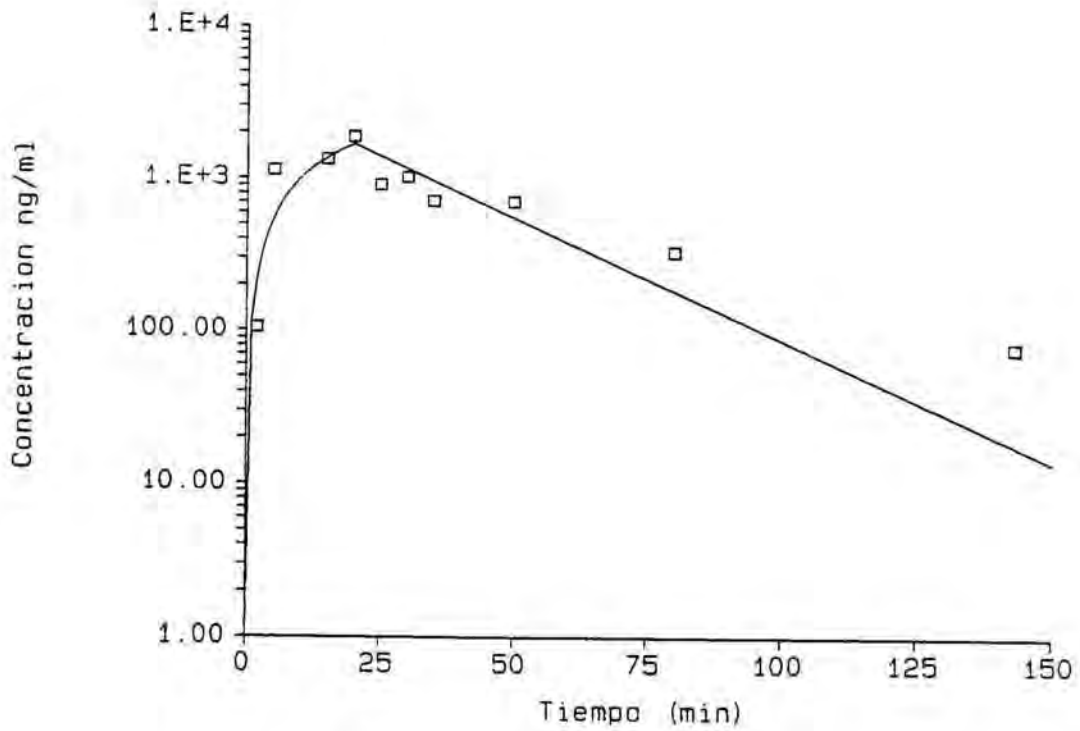


Figura 4.46. Curva ajustada de niveles plasmáticos frente al tiempo, hallados tras la infusión intravenosa de 1.0 mg/kg de cianamida al voluntario n° 14.

Resultados

4.3.1.1.2. Administración oral

En las Tablas 4.36-4.38 se exponen las concentraciones plasmáticas individuales obtenidas tras la administración oral de las dosis de 0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg de cianamida, respectivamente, a voluntarios sanos.

Las Figuras 4.47-4.54 muestran las curvas individuales de niveles plasmáticos obtenidas tras la administración oral de las dosis de 0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg de cianamida a los voluntarios n° 7-14, respectivamente. Dichos voluntarios habían recibido también la dosis intravenosa de 1 mg/kg del fármaco.

Tabla 4.36. *Valores individuales de concentración plasmática (ng/ml) en función del tiempo obtenidos tras la administración oral de 0.3 mg/kg de cianamida a voluntarios sanos.*

Tiempo (min)	Voluntario n°							
	7	8	9	10	11	12	13	14
2	LD	LD	LD	LD	LD	LD	98.62	21.65
5	52.30	71.20	ND	41.70	41.11	19.14	140.33	29.86
7	42.80	64.70	13.90	68.90	89.12	69.25	182.28	40.65
10	75.90	48.90	107.50	223.00	-	124.84	171.56	100.88
12	109.00	64.30	72.60	390.50	141.35	153.73	92.11	131.84
15	95.20	103.80	70.80	342.60	114.62	168.56	53.99	165.12
20	181.50	107.20	70.30	364.90	116.92	164.86	42.38	150.38
40	91.90	58.00	52.10	160.10	76.31	63.93	28.87	98.18
60	137.50	61.50	35.60	78.00	36.90	40.56	27.45	54.44
90	41.90	29.90	25.10	41.80	34.78	24.13	13.54	34.98
120	23.80	14.90	10.90	30.20	20.10	LD	LD	LD

LD Concentración plasmática < límite de detección (10 ng/ml)

(-) Muestra no extraída

Tabla 4.37. Valores individuales de concentración plasmática (ng/ml) en función del tiempo obtenidos tras la administración oral de 1.0 mg/kg de cianamida a voluntarios sanos.

Tiempo (min)	Voluntario n°							
	7	8	9	10	11	12	13	14
2	LD	12.40	LD	LD	LD	15.52	LD	36.95
5	LD	116.60	153.60	352.90	LD	1018.10	LD	229.85
7	LD	145.10	338.60	791.00	37.02	1406.88	324.24	791.39
10	LD	243.90	915.50	774.90	43.95	1120.42	577.39	988.15
12	85.20	539.20	869.30	937.10	50.46	1317.17	790.10	1171.52
15	213.10	850.40	840.20	1041.80	75.58	715.25	760.27	806.92
20	356.10	793.60	653.30	696.30	91.42	684.38	683.11	573.98
40	480.50	496.90	312.10	204.30	584.49	403.25	476.93	430.58
60	376.70	385.10	221.50	148.80	349.57	279.71	319.07	339.51
90	222.00	129.60	173.60	65.10	300.84	122.34	206.36	133.85
120	107.00	-	93.30	49.70	177.85	93.74	113.10	67.70
240	37.20	28.60	25.60	21.50	28.21	17.84	16.12	ND
360	LD	12.40	15.90	LD	LD	LD	LD	LD

LD Concentración plasmática < límite de detección (10 ng/ml)

(-) Muestra no extraída

Resultados

Tabla 4.38. *Valores individuales de concentración plasmática (ng/ml) en función del tiempo obtenidos tras administración oral de 1.5 mg/kg de cianamida a voluntarios sanos.*

Tiempo (min)	Voluntario n°							
	7	8	9	10	11	12	13	14
2	LD	LD	81.60	22.90	39.72	249.23	52.28	70.48
5	73.30	102.00	1440.50	1077.60	437.60	1736.13	358.63	480.27
7	81.70	240.60	1984.50	1255.70	708.95	2209.41	707.86	844.10
10	15.70	469.70	1830.00	1424.30	822.62	1971.57	1245.06	1779.97
12	16.20	800.70	2768.50	2030.50	853.69	1730.05	1139.75	1845.68
15	20.40	1098.20	1952.00	1601.70	1058.69	1267.37	1017.03	1113.50
20	16.80	1736.00	1404.00	1350.20	759.99	1045.08	910.56	828.16
40	114.00	1000.80	521.00	571.70	638.10	513.47	829.71	412.27
60	236.90	573.30	500.90	411.10	520.80	456.99	493.94	365.79
90	232.60	336.40	354.30	286.90	358.68	195.96	342.50	218.78
120	288.20	132.80	242.60	153.60	190.68	132.99	237.03	146.13
240	54.60	48.40	68.90	38.60	48.61	30.98	27.66	26.72
360	14.80	LD	15.90	20.00	28.02	LD	LD	LD

LD Concentración plasmática no detectada < 10 ng/ml

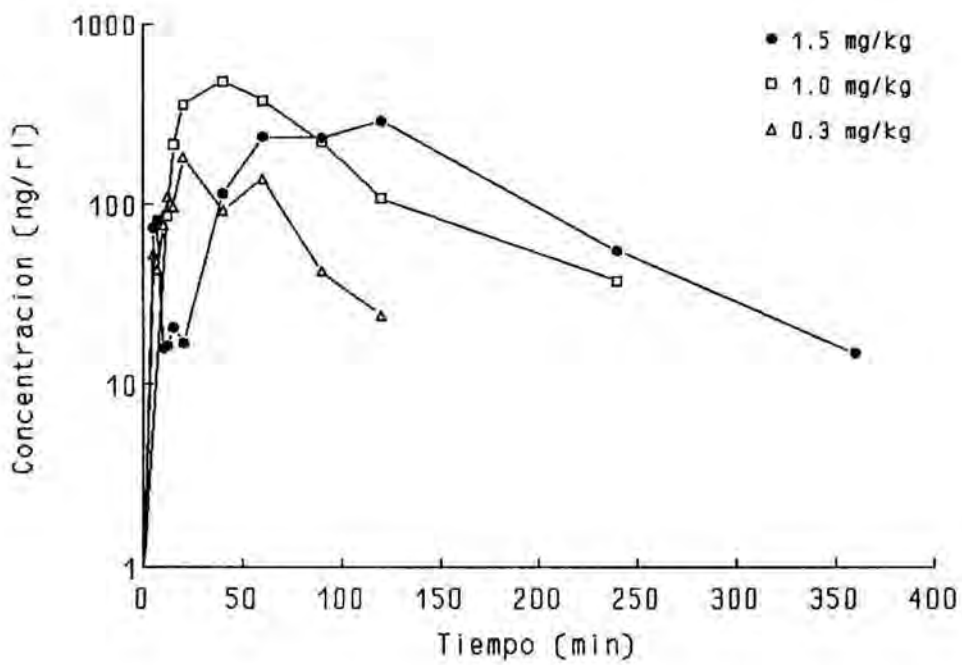


Figura 4.47. Representación gráfica correspondiente al decurso de niveles plasmáticos frente al tiempo, hallados tras la administración oral de 0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg de cianamida al voluntario n° 7.

Resultados

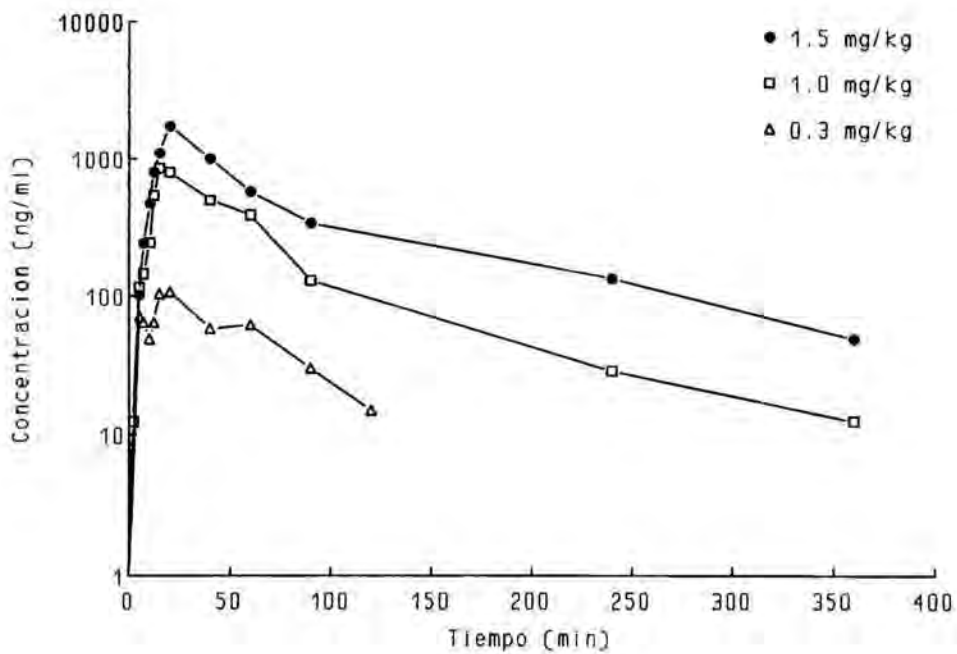


Figura 4.48. Representación gráfica correspondiente al decurso de niveles plasmáticos frente al tiempo, hallados tras la administración oral de 0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg de cianamida al voluntario n° 8.

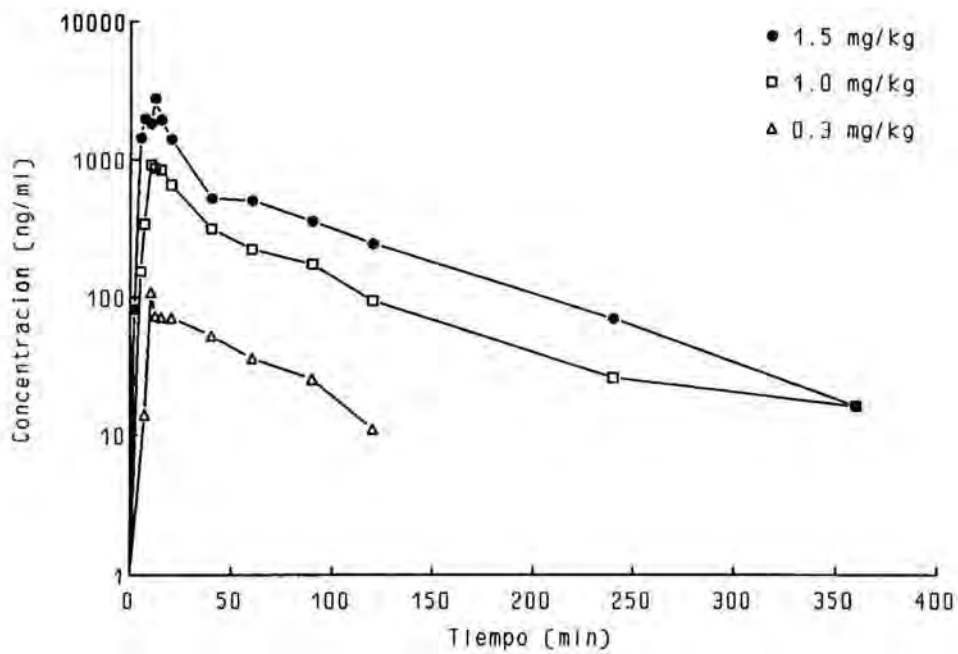


Figura 4.49. Representación gráfica correspondiente al decurso de niveles plasmáticos frente al tiempo, hallados tras la administración oral de 0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg de cianamida al voluntario n° 9.

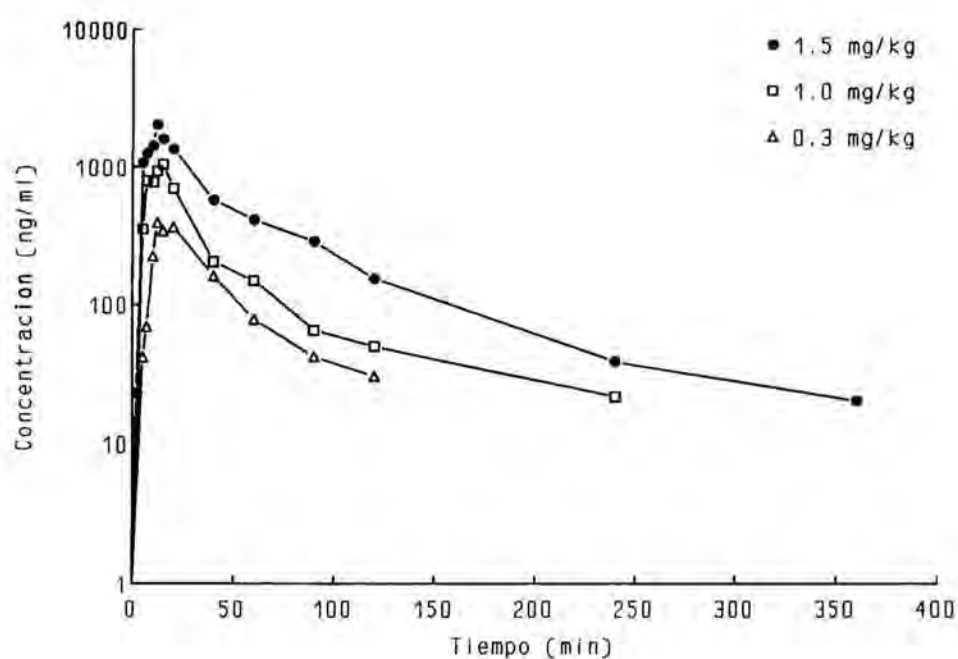


Figura 4.50. Representación gráfica correspondiente al decurso de niveles plasmáticos frente al tiempo, hallados tras la administración oral de 0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg de cianamida al voluntario n° 10.

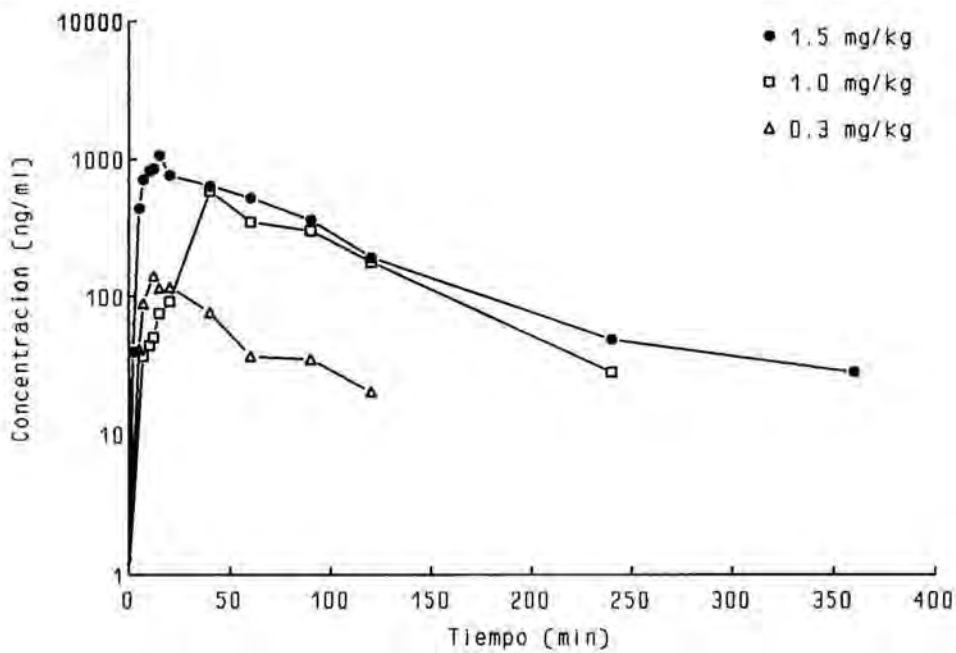


Figura 4.51. Representación gráfica correspondiente al curso de niveles plasmáticos frente al tiempo, hallados tras la administración oral de 0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg de cianamida al voluntario n° 11.

Resultados

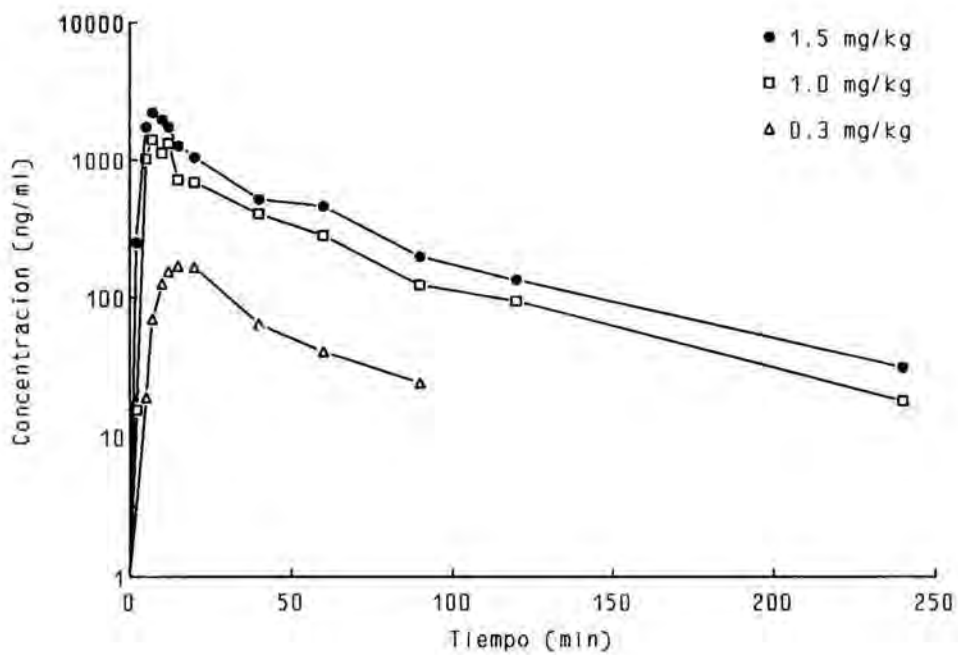


Figura 4.52. Representación gráfica correspondiente al decurso de niveles plasmáticos frente al tiempo, hallados tras la administración oral de 0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg de cianamida al voluntario n° 12.

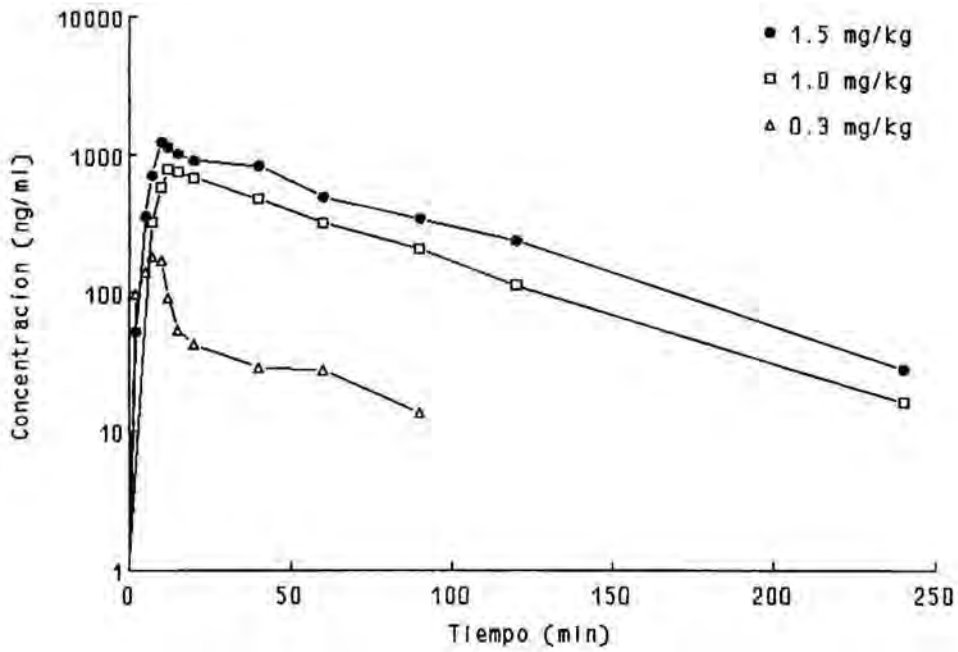


Figura 4.53. Representación gráfica correspondiente al decurso de niveles plasmáticos frente al tiempo, hallados tras la administración oral de 0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg de cianamida al voluntario n° 13.

Resultados

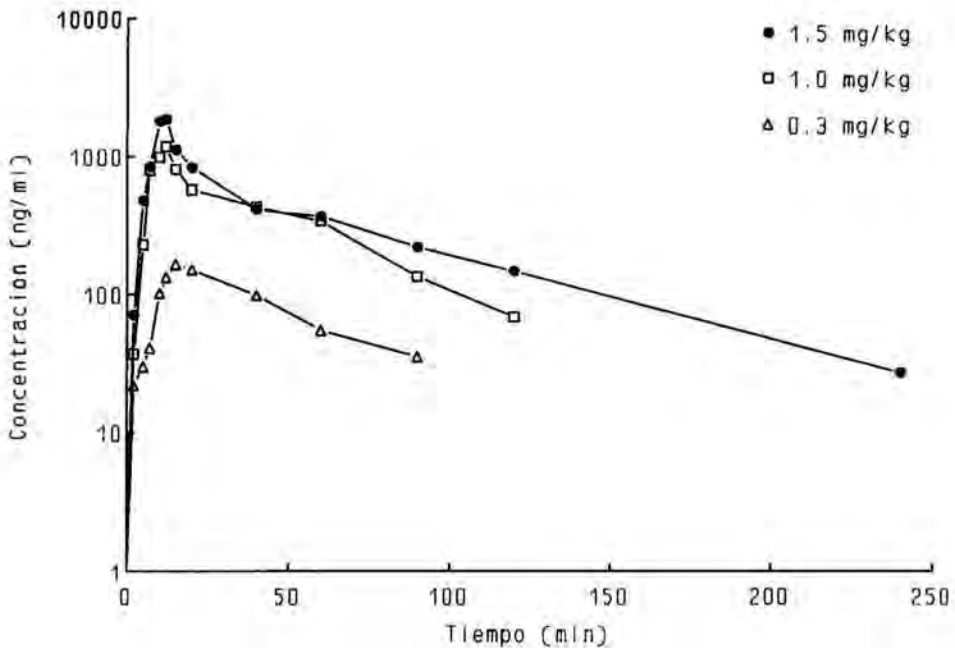


Figura 4.54. Representación gráfica correspondiente al curso de niveles plasmáticos frente al tiempo, hallados tras la administración oral de 0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg de cianamida al voluntario n° 14.

4.3.1.2. Tratamiento no compartimental de los datos experimentales

El tratamiento no compartimental de los datos de concentración plasmática en función del tiempo mediante el programa pKCalc, tal y como se ha descrito en el apartado 3.6.1.2.3.5, ha permitido la obtención de los resultados que a continuación se exponen, para cada una de las vías de administración así como para cada una de las dosis ensayadas.

4.3.1.2.1. Estudio tras infusión intravenosa del fármaco

En las Tablas 4.40-4.44 se presentan los valores individuales así como los valores medios \pm ESM de los principales parámetros farmacocinéticos obtenidos tras el tratamiento no compartimental de los resultados experimentales correspondientes a la infusión intravenosa de las dosis de 0.03, 0.1, 0.3, 0.6 y 1.0 mg/kg de cianamida, respectivamente, a voluntarios sanos.

La Tabla 4.45 resume los valores medios \pm ESM de los mismos parámetros farmacocinéticos anteriormente indicados, para las dosis intravenosas de 0.1, 0.3, 0.6 y 1.0 mg/kg de cianamida.

En dicha Tabla no se han incluido los resultados correspondientes a la dosis intravenosa de cianamida más baja (0.03 mg/kg), debido a que las concentraciones plasmáticas determinadas tras la administración de esta dosis, se encontraban por debajo del límite de detección de la técnica analítica utilizada y por tanto el ajustado de dichos datos así como los parámetros farmacocinéticos estimados tras el mismo no resultaron ser lo suficientemente fiables, y como consecuencia de ello, tampoco comparables.

El análisis estadístico de los parámetros farmacocinéticos no compartimentales entre las 4 dosis intravenosas de cianamida ensayadas (0.1, 0.3, 0.6 y 1.0 mg/kg) no ha demostrado la existencia de diferencias estadísticamente

Resultados

significativas ($p > 0.05$), para ninguno de dichos parámetros. Cabe destacar que en el caso del $AUC_{0-\infty}$ se han comparado los valores normalizados por las dosis correspondientes.

Tabla 4.40. Valores individuales y valores medios \pm ESM ($n=2$) de los parámetros farmacocinéticos obtenidos después del tratamiento no compartimental, tras la infusión intravenosa de 0.03 mg/kg de cianamida a voluntarios sanos.

Parámetro	Voluntario n°		Valor medio \pm ESM	Unidades
	1	2		
Cl_p	0.0208	0.0552	0.0380 ± 0.0172	$(l/kg) \cdot \text{min}^{-1}$
$t_{1/2}$	10.1	14.3	12.2 ± 2.1	min
MRT	11.2	18.1	14.6 ± 3.4	min
V_{dis}	0.23	1.00	0.61 ± 0.38	l/kg
$AUC_{0-\infty}$	1.44	0.54	0.99 ± 0.45	$(\mu\text{g/ml}) \cdot \text{min}$

Tabla 4.41. Valores individuales y valores medios \pm ESM ($n=4$) de los parámetros farmacocinéticos obtenidos después del tratamiento no compartimental, tras la infusión intravenosa de 0.1 mg/kg de cianamida a voluntarios sanos.

Parámetro	Voluntario n°				Valor medio \pm ESM	Unidades
	1	2	3	4		
Cl_p	0.0156	0.0196	0.0305	0.0204	0.0215 ± 0.0032	$(l/kg) \cdot \text{min}^{-1}$
$t_{1/2}$	47.5	34.3	18.9	48.2	37.2 ± 6.9	min
MRT	46.8	38.2	17.4	47.2	37.4 ± 7.0	min
V_{dis}	0.73	0.75	0.53	0.96	0.74 ± 0.09	l/kg
$AUC_{0-\infty}$	6.37	5.07	3.28	4.90	4.90 ± 0.63	$(\mu\text{g/ml}) \cdot \text{min}$

Tabla 4.42. Valores individuales y valores medios \pm ESM ($n=4$) de los parámetros farmacocinéticos obtenidos después del tratamiento no compartimental, tras la infusión intravenosa de 0.3 mg/kg de cianamida a voluntarios sanos.

Parámetro	Voluntario n°				Valor medio \pm ESM	Unidades
	3	4	5	6		
Cl_p	0.0155	0.0151	0.0099	0.0158	0.0141 ± 0.0014	$(l/kg) \cdot \text{min}^{-1}$
$t_{1/2}$	45.1	41.9	53.9	37.5	44.6 ± 3.5	min
MRT	40.0	37.6	63.5	44.4	46.4 ± 5.9	min
V_{dis}	0.62	0.57	0.63	0.70	0.63 ± 0.03	l/kg
$AUC_{0-\infty}$	19.14	19.71	29.20	18.65	21.67 ± 2.52	$(\mu\text{g/ml}) \cdot \text{min}$

Tabla 4.43. Valores individuales y valores medios \pm ESM ($n=4$) de los parámetros farmacocinéticos obtenidos después del tratamiento no compartimental, tras la infusión intravenosa de 0.6 mg/kg de cianamida a voluntarios sanos.

Parámetro	Voluntario n°				Valor medio \pm ESM	Unidades
	5	6	7	8		
Cl_p	0.0187	0.0151	0.0132	0.0222	0.0172 ± 0.0020	$(l/kg) \cdot \text{min}^{-1}$
$t_{1/2}$	46.2	49.7	50.1	36.7	45.7 ± 3.12	min
MRT	46.0	44.5	52.5	39.2	45.6 ± 2.7	min
V_{dis}	0.86	0.67	0.69	0.87	0.77 ± 0.05	l/kg
$AUC_{0-\infty}$	31.07	38.77	44.07	26.57	35.12 ± 3.90	$(\mu\text{g/ml}) \cdot \text{min}$

Tabla 4.44. Valores individuales y valores medios \pm ESM ($n=8$) de los parámetros farmacocinéticos obtenidos después del tratamiento no compartimental, tras la infusión intravenosa de 1 mg/kg de cianamida en voluntarios sanos.

Parámetro	Voluntario n°								Valor medio \pm ESM	Unidades
	7	8	9	10	11	12	13	14		
Cl_b	0.0129	0.0117	0.0143	0.0188	0.0164	0.0186	0.0164	0.0124	0.0152 ± 0.0010	$(l/kg) \cdot min^{-1}$
$t_{1/2}$	45.7	59.8	60.4	42.81	56.84	51.08	42.41	29.32	48.5 ± 3.8	min
MRT	46.1	71.1	58.8	44.6	63.6	65.1	58.2	37.9	55.7 ± 4.1	min
Vd_a	0.59	0.83	0.84	0.84	1.04	1.21	0.96	0.47	0.85 ± 0.08	l/kg
AUC _{0-∞}	75.05	87.81	68.20	51.76	77.75	51.84	58.52	60.83	66.47 ± 46.00	$(\mu g/ml) \cdot min$

Tabla 4.45. Valores medios \pm ESM de los parámetros farmacocinéticos obtenidos después del tratamiento no compartimental, tras las dosis intravenosas de cianamida de 0.1, 0.3, 0.6 y 1.0 mg/kg, en voluntarios sanos.

Parámetro	Dosis (mg/kg)				Unidades
	0.1	0.3	0.6	1.0	
Cl_T	0.0215 ± 0.0032	0.0141 ± 0.0014	0.0173 ± 0.0020	0.0156 ± 0.0010	$(l/kg) \cdot \text{min}^{-1}$
$t_{1/2}$	37.2 ± 6.9	44.6 ± 3.46	45.7 ± 3.1	48.6 ± 3.7	min
MRT	37.4 ± 7.0	46.4 ± 5.9	45.6 ± 2.7	55.7 ± 4.1	min.
V_{dis}	0.74 ± 0.09	0.63 ± 0.03	0.77 ± 0.05	0.85 ± 0.08	l/kg
$AUC_{0-\infty}$	4.90 ± 0.63	21.67 ± 2.52	35.12 ± 3.90	66.47 ± 4.60	$(\mu\text{g/ml}) \cdot \text{min}$
$AUC_{0-\infty}/D^*$	49.00 ± 6.30	72.23 ± 8.40	58.50 ± 6.50	66.47 ± 4.60	$(\mu\text{g/ml}) \cdot \text{min}$

* = D, dosis expresada en mg/kg

4.3.1.2.2. Administración oral

En las Tablas 4.46-4.48 se exponen los valores individuales y los correspondientes valores medios \pm ESM (n=8) de los principales parámetros farmacocinéticos determinados mediante el tratamiento no compartimental de los datos experimentales, tras la administración oral de 0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg de cianamida, respectivamente, a voluntarios sanos.

La Tabla 4.49 permite comparar los valores medios \pm ESM de los distintos parámetros farmacocinéticos obtenidos mediante la aproximación no compartimental, para cada una de las dosis orales de cianamida ensayadas.

En dicha Tabla se resumen las diferencias estadísticamente significativas halladas tras la comparación de los parámetros farmacocinéticos, correspondientes a cada una de las dosis orales de fármaco estudiadas.

Tabla 4.46. Valores individuales y valores medios \pm ESM ($n=8$) de los parámetros farmacocinéticos obtenidos después del tratamiento no comparimental, tras la administración oral de 0.3 mg/kg de cianamida a voluntarios sanos.

Parámetro	Voluntario n°							Valor medio \pm ESM	Unidades	
	7	8	9	10	11	12	13			14
$Cl_p/F(\text{oral})$	0.0261	0.0440	0.0584	0.0183	0.0372	0.0398	0.0616	0.0339	0.0399 ± 0.0052	$(l/kg) \cdot \text{min}^{-1}$
$t_{1/2}$	34.3	29.3	36.9	43.8	47.3	35.9	44.9	34.32	38.3 ± 2.2	min
MRT	61.4	56.6	62.4	53.3	68.2	50.3	52.4	55.7	50.9 ± 2.3	min
V_{dis}/F	1.24	2.20	3.41	0.83	2.35	1.77	3.04	1.66	2.06 ± 0.31	l/kg
C_{max}	0.18	0.11	0.11	0.39	0.14	0.17	0.18	0.16	0.18 ± 0.03	$\mu\text{g/ml}$
T_{max}	20	20	10	12	12	15	7	15	14 ± 2	min
$AUC_{0-\infty}$	11.46	6.80	5.13	16.21	8.02	7.50	4.85	8.75	8.59 ± 1.32	$(\mu\text{g/ml}) \cdot \text{min}$
F	50.90	25.81	25.07	104.4	34.38	48.23	27.63	47.95	45.55 ± 9.22	%

Tabla 4.48. Valores individuales y valores medios \pm ESM ($n=8$) de los parámetros farmacocinéticos obtenidos después del tratamiento no comparimental, tras la administración oral de 1.5 mg/kg de cianamida en voluntarios sanos.

Parámetro	Voluntario n°								Valor medio \pm ESM	Unidades
	7	8	9	10	11	12	13	14		
$Cl_p/F(\text{oral})$	0.0324	0.0164	0.0139	0.0171	0.0182	0.0189	0.0177	0.0228	0.0197 ± 0.0020	$(l/kg) \cdot \text{min}^{-1}$
$t_{1/2}$	63.7	59.6	60.9	81.6	86.7	48.6	41.8	48.2	61.4 ± 5.6	min
MRT	133.4	68.7	73.4	72.4	94.6	55.3	68.0	62.9	69.1 ± 5.1	min
V_{du}/F	2.97	0.98	0.98	1.16	1.632	1.01	1.10	1.34	1.39 ± 0.24	l/kg
C_{max}	0.29	1.74	2.77	2.03	1.06	2.21	1.24	1.85	1.65 ± 0.27	$\mu\text{g/ml}$
T_{max}	120	20	12	12	15	7	10	12	26 ± 13	min
$AUC_{0-\infty}$	45.56	89.26	103.56	84.70	80.02	77.12	79.98	62.72	77.86 ± 17.40	$(\mu\text{g/ml}) \cdot \text{min}$
F	40.47	67.77	101.23	109.09	68.61	99.18	91.11	68.74	80.78 ± 8.19	%

Resultados

Tabla 4.49. Valores medios \pm ESM ($n=8$) de los principales parámetros farmacocinéticos obtenidos después del tratamiento no compartimental, tras las dosis orales de 0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg de cianamida en voluntarios sanos.

Parámetro	Dosis (mg/kg)		
	0.3	1.0	1.5
Cl_p/F (Cl_{oral})	0.0399 \pm 0.0052	0.0215 \pm 0.0009 ^{*a}	0.0197 \pm 0.0020 ^{*a}
$t_{1/2}$	38.3 \pm 2.2	61.7 \pm 9.0	61.4 \pm 5.6
MRT	50.9 \pm 2.3	66.9 \pm 5.1 ^{*a}	69.1 \pm 5.1 ^{*a}
Vd_{ss}/F	2.06 \pm 0.31	1.44 \pm 0.13	1.39 \pm 0.24
C_{max}	0.18 \pm 0.03	0.91 \pm 0.11	1.65 \pm 0.27
C_{max}/D	0.60 \pm 0.11	0.91 \pm 0.11	1.10 \pm 0.18 ^{*b+}
T_{max}	14 \pm 2	19 \pm 5	26 \pm 13
$AUC_{0-\infty}$	8.59 \pm 1.32	45.39 \pm 1.62	77.86 \pm 6.15
$AUC_{0-\infty}/D$	28.63 \pm 4.39	45.39 \pm 1.62 ^{*a+}	51.91 \pm 4.11 ^{*a+}
F(%)	45.55 \pm 9.22	70.12 \pm 4.73 ^{*b}	80.78 \pm 8.19 ^{*b}

* = $p < 0.05$ (diferencias respecto a la dosis oral de 0.3 mg/kg)

a = prueba de Wilcoxon

+ = se han comparado los valores normalizados por la dosis expresada en mg/kg

b = prueba t de Student para datos apareados, previo ANOVA de dos vías

4.3.1.2.3. Estudio de la linealidad cinética

En la Tabla 4.50 se resumen los valores medios \pm ESM de los parámetros farmacocinéticos, determinados desde un punto de vista no compartimental, que permiten evaluar la existencia o no de linealidad cinética tras la administración intravenosa de dosis crecientes de cianamida de 0.1, 0.3, 0.6 y 1.0 mg/kg.

Tabla 4.50. Valores medios \pm ESM de Cl_p , $t_{1/2}$, V_{dss} y $AUC_{0-\infty}/D^+$, obtenidos después del tratamiento no compartimental, tras las dosis intravenosas de 0.1, 0.3, 0.6 y 1.0 mg/kg de cianamida a voluntarios sanos.

Parámetro	Dosis (mg/kg)				Unidades
	0.1	0.3	0.6	1.0	
Cl_p	0.0215 \pm 0.0032	0.0141 \pm 0.0014	0.0173 \pm 0.0020	0.0156 \pm 0.0010	(l/kg) \cdot min ⁻¹
$t_{1/2}$	37.2 \pm 6.9	44.6 \pm 3.46	45.7 \pm 3.1	48.6 \pm 3.7	min
V_{dss}	0.74 \pm 0.09	0.63 \pm 0.03	0.77 \pm 0.05	0.85 \pm 0.08	l/kg
$AUC_{0-\infty}/D$	49.00 \pm 6.30	72.23 \pm 8.40	58.50 \pm 6.50	66.47 \pm 4.60	(μ g/ml) \cdot min

+ = D, dosis expresada en mg/kg

Resultados

El análisis estadístico correspondiente no ha demostrado la existencia de diferencias significativas ($p > 0.05$) entre los parámetros farmacocinéticos comparados.

En la Figura 4.55 se presentan los diagramas de barras correspondientes a dichos parámetros farmacocinéticos para cada una de las cuatro dosis intravenosas de cianamida ensayadas.

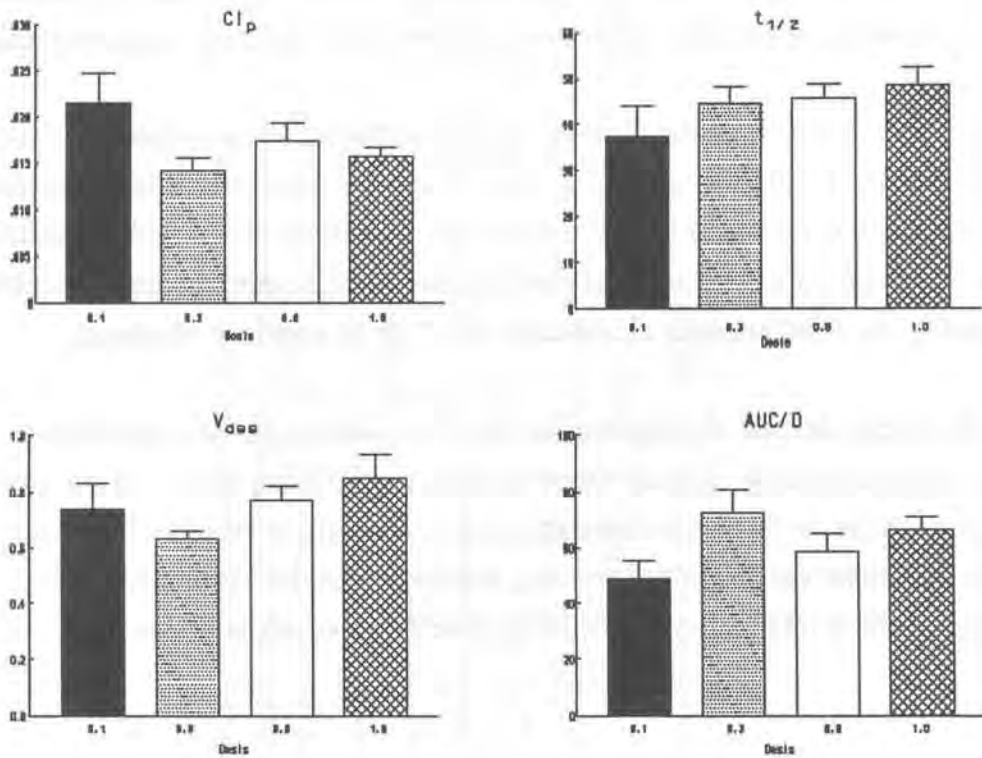


Figura 4.55. Diagrama de barras correspondiente a los valores medios \pm ESM de los parámetros Cl_p , $t_{1/2}$, V_{dss} , y $AUC_{0-\infty}/D$, obtenidos por el método no compartimental tras las dosis intravenosas de 0.1, 0.3, 0.6 y 1.0 mg/kg de cianamida en voluntarios sanos.

4.3.1.2.4. Cálculo de la Biodisponibilidad

La Biodisponibilidad de la cianamida tras su administración oral a las dosis de 0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg en voluntarios se ha estimado mediante la Ecuación 3.55, a partir de los valores de área bajo la curva de niveles plasmáticos determinados tras el tratamiento no compartimental de los datos experimentales.

En la Tabla 4.51 se detallan los valores individuales, así como los valores medios \pm ESM de biodisponibilidad (%), obtenidos para cada una de las dosis orales ensayadas, así como los resultados correspondientes a aquellos casos en que se han hallado diferencias estadísticamente significativas, tras las pruebas pertinentes, ya detalladas en el apartado 3.6.3 de la presente Memoria.

El hecho de que en algunos de los voluntarios que han participado en dicho ensayo se observe un aumento de la biodisponibilidad oral de la cianamida al incrementarse la dosis administrada, nos ha llevado a estudiar la linealidad cinética por dicha vía de administración, siendo los resultados obtenidos, con los correspondientes tests estadísticos, los que se exponen en la Tabla 4.52.

Tabla 4.51. *Valores individuales y valores medios \pm ESM (n=8) de Biodisponibilidad (%) determinados tras el tratamiento no comparimental de los datos experimentales correspondientes a la administración oral de 0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg de cianamida a voluntarios.*

Dosis (mg/kg)	Voluntario n°								Valor medio \pm ESM
	7	8	9	10	11	12	13	14	
0.3	50.90	25.81	25.07	104.4	34.38	48.23	27.63	47.95	45.55 \pm 9.22
1.0	58.03	58.23	67.04	70.52	58.44	96.45	81.41	70.87	70.12 \pm 4.73 ^a
1.5	40.47	67.77	101.23	109.09	68.61	99.18	91.11	68.74	80.78 \pm 8.19 ^a

* = p<0.05 (diferencias respecto a la dosis oral de 0.3 mg/kg)
a = prueba t de Student para datos apareados, previo ANOVA de dos vías

Tabla 4.52 Valores medios \pm ESM ($n=8$) de Cl_p/F , $t_{1/2}$, V_{dss}/F , C_{max}/D y $AUC_{0-\infty}/D$, obtenidos después del tratamiento no compartimental de los datos experimentales, tras las dosis orales de 0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg de cianamida, en voluntarios sanos.

Parámetro	Dosis (mg/kg)		
	0.3	1.0	1.5
Cl_p/F (Cl_{oral})	0.0399 \pm 0.0052	0.0215 \pm 0.0009 ^{*a}	0.0197 \pm 0.0020 ^{*a}
$t_{1/2}$	38.3 \pm 2.2	61.7 \pm 9.0	61.4 \pm 5.6
V_{dss}/F	2.06 \pm 0.31	1.44 \pm 0.13	1.39 \pm 0.24
C_{max}/D^+	0.60 \pm 0.11	0.91 \pm 0.11	1.10 \pm 0.18 ^{*b}
$AUC_{0-\infty}/D^+$	28.63 \pm 4.39	45.39 \pm 1.62 ^{*a}	51.91 \pm 4.10 ^{*a}

* = $p < 0.05$ (diferencias con respecto a la dosis oral de 0.3 mg/kg)

a = prueba de Wilcoxon

b = prueba t de Student para datos apareados, previo ANOVA de dos vías

+ = D, dosis expresada en mg/kg

4.3.1.3. Tratamiento compartimental de los resultados experimentales

4.3.1.3.1. Elección del modelo farmacocinético óptimo

Tal como se hizo con las otras especies animales ensayadas, rata y perro, la elección del modelo farmacocinético óptimo que mejor ajusta los datos experimentales para cada una de las dosis intravenosas ensayadas (0.03, 0.1, 0.3, 0.6 y 1.0 mg/kg) se ha basado en el criterio de MAICE o mínimo valor de AIC. Sin embargo, puesto que interesa que la estimación de los parámetros farmacocinéticos asociados a cada modelo se haga con la máxima precisión posible, no siendo aceptados CV% de los mismos que sobrepasen ciertos límites, se aplica el criterio de MAICE siempre que dichos CV% sean adecuados de forma que cuando la precisión sea baja, se desestima dicho criterio. En la Tablas

4.53 y 4.54 se detallan los valores de AIC y los valores de los coeficientes de variación porcentual promedios, así como el ámbito de valores en que estos se hallan comprendidos, correspondientes a los distintos modelos estudiados, para cada una de las dosis de fármaco ensayadas. El análisis de dichos resultados ha llevado a la elección del modelo monocompartimental para la dosis más baja (0.03 mg/kg) y a la elección del modelo bicompartimental para las dosis de 0.1, 0.3, 0.6 y 1.0 mg/kg, como modelos óptimos que mejor se ajustan a los datos experimentales.

4.3.1.3.2. Parámetros farmacocinéticos obtenidos tras la infusión intravenosa del fármaco

Las Tablas 4.55-4.59 presentan los valores individuales así como los valores medios \pm ESM de los principales parámetros farmacocinéticos determinados desde un punto de vista compartimental, tras la administración en infusión intravenosa de 0.03, 0.1, 0.3, 0.6 y 1.0 mg/kg de cianamida, respectivamente, a voluntarios sanos.

En la Tabla 4.60 se resumen de forma comparativa los valores medios \pm ESM de dichos parámetros para las dosis intravenosas de 0.1, 0.3, 0.6 y 1.0 mg/kg de fármaco. También aquí se han obviado los resultados correspondientes a la dosis intravenosa más baja (0.03 mg/kg), igual que se hizo tras el tratamiento no compartimental de los niveles experimentales intravenosos de los voluntarios (Tabla 4.45).

Tabla 4.53. Valores de AIC obtenidos después del ajustado de los datos experimentales de acuerdo con los modelos monocompartimental, bicompartimental y tricompartmental, para las dosis intravenosas de 0.03, 0.1, 0.3, 0.6 y 1.0 mg/kg de cianamida en voluntarios sanos.

Voluntario n°	Dosis (mg/kg)	Valores de AIC			Elicción Modelo
		Modelo Monocompartimental	Modelo Bicompartimental	Modelo Tricompartmental	
1	0.03	22.22	-	-	Monocompartimental
2	0.03	10.76	-	-	Monocompartimental
1	0.1	-	31.27	31.01	Tricompartmental
2	0.1	-	20.43	-	Bicompartimental
3	0.1	35.61	27.23	-	Bicompartimental
4	0.1	37.40	27.69	-	Bicompartimental
3	0.3	373.46	52.36	-	Bicompartimental
4	0.3	-	52.68	-	Bicompartimental
5	0.3	60.19	54.36	-	Bicompartimental
6	0.3	51.56	41.20	-	Bicompartimental
5	0.6	-	61.17	-	Bicompartimental
6	0.6	591.74	52.61	-	Bicompartimental
7	0.6	208.40	46.94	-	Bicompartimental
8	0.6	69.13	54.81	-	Bicompartimental
7	1.0	-	57.47	54.60	Tricompartmental
8	1.0	-	70.06	128.12	Bicompartimental
9	1.0	-	58.60	140.27	Bicompartimental
10	1.0	-	60.59	-	Bicompartimental
11	1.0	-	70.58	-	Bicompartimental
12	1.0	-	50.03	-	Bicompartimental
13	1.0	-	61.43	-	Bicompartimental
14	1.0	73.43	-	-	Monocompartimental

(-) el modelo no ajustó los datos experimentales

Resultados

Tabla 4.54. Precisión de la estimación de los parámetros farmacocinéticos intravenosos obtenidos tras administración de 0.03, 0.1, 0.3, 0.6 y 1.0 mg/kg de cianamida a voluntarios, expresada como coeficiente de variación porcentual promedio de los parámetros, y ámbito de valores en que dichos coeficientes se hallan comprendidos.

Voluntario n°	Dosis mg/kg	CV(%) Promedio (ámbito de valores)			Elección Modelo
		Modelo Monocompartimental	Modelo Bicompartimental	Modelo Tricompartimental	
1	0.03	11.41 (10.67-12.15)	-	-	Monocompartimental
2	0.03	3.04 (2.72-3.36)	-	-	Monocompartimental
1	0.1	-	10.19 (5.73-14.71)	210.06 (20.74-496.28)	Bicompartimental
2	0.1	-	4.61 (3.13-6.98)	-	Bicompartimental
3	0.1	17.14 (16.58-17.70)	12.94 (8.74-16.17)	-	Bicompartimental
4	0.1	19.55 (18.38-20.7°)	11.07 (7.95-14.05)	-	Bicompartimental
3	0.3	13.50 (11.95-15.05)	17.44 (12.62- 20.60)	-	Monocompartimental
4	0.3	-	11.81 (9.40-13.62)	-	Bicompartimental
5	0.3	13.64 (10.02-17.27)	26.11 (13.27-43.42)	-	Monocompartimental
6	0.3	11.70 (10.32-13.08)	18.71 (2.33-41.77)	-	Monocompartimental
5	0.6	-	12.97 (6.43-18.85)	-	Bicompartimental
6	0.6	9.94 (8.93-10.96)	10.64 (7.47-15.43)	-	Monocompartimental
7	0.6	10.78 (9.83-11.73)	3.51 (0.91-6.16)	-	Bicompartimental
8	0.6	108.79 (64.84-152.74)	16.13 (9.20-24.79)	-	Bicompartimental
7	1.0	-	5.18 (0.62-10.86)	75.06 (0.49-234.71)	Bicompartimental
8	1.0	-	19.08 (6.81-34.30)	5276.51 (23.05-36132)	Bicompartimental
9	1.0	-	5.10 (1.18-8.48)	455.10 (68.18-1496.87)	Bicompartimental
10	1.0	-	9.89 (1.90-18.87)	-	Bicompartimental
11	1.0	-	31.09 (21.82-45.72)	-	Bicompartimental
12	1.0	-	7.24 (0.90-20.17)	-	Bicompartimental
13	1.0	-	22.54 (1.13-85.92)	-	Bicompartimental
14	1.0	21.56 (18.05-25.07)	-	-	Monocompartimental

(-) el modelo no ajustó los datos experimentales

Tabla 4.55. Valores individuales y valores medios \pm ESM ($n=2$) de los parámetros farmacocinéticos obtenidos después del tratamiento compartimental, tras la infusión intravenosa de 0.03 mg/kg de cianamida a voluntarios sanos.

Parámetro	Voluntario n°		Valor medio \pm ESM	Unidades
	1	2		
C_0	0.16	0.04	0.10 ± 0.06	$\mu\text{g/ml}$
K	0.1202	0.0774	0.0988 ± 0.0214	min^{-1}
V_d	0.18	0.81	0.50 ± 0.31	l/kg
$AUC_{0-\infty}$	1.35	0.48	0.91 ± 0.44	$(\mu\text{g/ml}) \cdot \text{min}$
Cl_p	0.0222	0.0625	0.0424 ± 0.0201	$(\text{l/kg}) \cdot \text{min}^{-1}$
$t_{1/2}$	5.8	9.0	7.4 ± 1.6	min

Tabla 4.56. Valores individuales y valores medios \pm ESM ($n=4$) de los parámetros farmacocinéticos obtenidos después del tratamiento compartimental, tras la infusión intravenosa de 0.1 mg/kg de cianamida a voluntarios sanos.

Parámetro	Voluntario n°				Valor medio \pm ESM	Unidades
	1	2	3	4		
A_0	0.57	0.24	0.45	0.46	0.43 ± 0.07	$\mu\text{g/ml}$
B_0	0.06	0.07	0.05	0.05	0.06 ± 0.005	$\mu\text{g/ml}$
α	0.2715	0.1764	0.2736	0.2615	0.2458 ± 0.0233	min^{-1}
β	0.0148	0.0178	0.0234	0.0150	0.0178 ± 0.0020	min^{-1}
V_c	0.16	0.32	0.20	0.20	0.22 ± 0.03	l/kg
V_{dss}	0.72	0.83	0.70	0.89	0.79 ± 0.05	l/kg
$AUC_{0-\infty}$	6.48	5.15	3.58	4.97	5.05 ± 0.59	$(\mu\text{g/ml}) \cdot \text{min}$
Cl_p	0.0154	0.0194	0.0279	0.0201	0.0207 ± 0.0026	$(\text{l/kg}) \cdot \text{min}^{-1}$
$t_{1/2\alpha}$	2.5	3.9	2.5	2.6	2.9 ± 0.3	min
$t_{1/2\beta}$	47.0	38.9	29.6	46.2	40.4 ± 4.04	min
K_{12}	0.1470	0.0818	0.1130	0.1355	0.1193 ± 0.0144	min^{-1}
K_{21}	0.0408	0.0519	0.0466	0.0382	0.0444 ± 0.0031	min^{-1}
K_{10}	0.0984	0.0605	0.1374	0.1028	0.0998 ± 0.0157	min^{-1}

Resultados

Tabla 4.57. Valores individuales y valores medios \pm ESM ($n=4$) de los parámetros farmacocinéticos obtenidos después del tratamiento compartimental, tras la infusión intravenosa de 0.3 mg/kg de cianamida a voluntarios sanos.

Parámetro	Voluntario n°				Valor medio \pm ESM	Unidades
	3	4	5	6		
A_0	0.83	1.74	1.25	0.63	1.11 ± 0.25	$\mu\text{g/ml}$
B_0	0.13	0.15	0.31	0.29	0.22 ± 0.05	$\mu\text{g/ml}$
α	0.1083	0.1570	0.2550	0.2275	0.1870 ± 0.0334	min^{-1}
β	0.0129	0.0134	0.0248	0.0186	0.0174 ± 0.0028	min^{-1}
V_c	0.31	0.16	0.19	0.33	0.25 ± 0.04	l/kg
V_{dis}	0.80	0.55	0.51	0.78	0.66 ± 0.08	l/kg
$\text{AUC}_{0-\infty}$	17.80	21.99	17.21	17.75	18.69 ± 1.11	$(\mu\text{g/ml}) \cdot \text{min}$
Cl_p	0.0169	0.0136	0.0174	0.0169	0.0162 ± 0.0009	$(\text{l/kg}) \cdot \text{min}^{-1}$
$t_{1/2\alpha}$	6.4	4.4	2.7	3.0	4.1 ± 0.8	min
$t_{1/2\beta}$	53.8	51.8	27.9	37.2	42.7 ± 6.2	min
K_{12}	0.0414	0.0601	0.1195	0.1121	0.0833 ± 0.0192	min^{-1}
K_{21}	0.0259	0.0245	0.0702	0.0829	0.0509 ± 0.0151	min^{-1}
K_{10}	0.0539	0.0858	0.0901	0.0510	0.0702 ± 0.0103	min^{-1}

Tabla 4.58. Valores individuales y valores medios \pm ESM ($n=4$) de los parámetros farmacocinéticos obtenidos después del tratamiento compartimental, tras la infusión intravenosa de 0.6 mg/kg de cianamida a voluntarios sanos.

Parámetro	Voluntario n°				Valor medio \pm BSM	Unidades
	5	6	7	8		
A_0	2.61	2.92	1.40	1.35	2.07 \pm 0.41	
B_0	0.38	0.39	0.32	0.32	1.21 \pm 0.53	$\mu\text{g/ml}$
α	0.3464	0.2104	0.0663	0.1643	0.1969 \pm 0.0582	min^{-1}
β	0.0165	0.0145	0.0121	0.0174	0.0151 \pm 0.0012	min^{-1}
V_c	0.20	0.18	0.35	0.36	0.27 \pm 0.05	l/kg
V_{dis}	0.69	0.90	0.67	0.94	0.80 \pm 0.07	l/kg
$\text{AUC}_{0-\infty}$	30.84	40.80	47.29	26.61	36.39 \pm 4.70	$(\mu\text{g/ml}) \cdot \text{min}$
Cl_p	0.0195	0.0147	0.0127	0.0225	0.0174 \pm 0.0022	$(\text{l/kg}) \cdot \text{min}^{-1}$
$t_{1/2\alpha}$	2.0	3.3	10.5	4.2	5.0 \pm 1.9	min
$t_{1/2\beta}$	41.9	47.8	57.4	39.9	39.3 \pm 9.8	min
K_{12}	0.1062	0.2069	0.0200	0.0734	0.1016 \pm 0.0393	min^{-1}
K_{21}	0.0376	0.0588	0.0220	0.0456	0.0410 \pm 0.0077	min^{-1}
K_{10}	0.0811	0.0971	0.0364	0.0627	0.0693 \pm 0.0130	min^{-1}

Tabla 4.59. Valores individuales y valores medios \pm ESM ($n=8$) de los parámetros farmacocinéticos obtenidos después del tratamiento compartimental, tras la infusión intravenosa de 1 mg/kg de cianamida a voluntarios sanos.

Parámetro	Voluntario n°														Valor medio \pm ESM	Unidades
	7	8	9	10	11	12	13	14								
A_0	4.11	1.25	4.68	3.07	1.66	7.77	4.57	-							2.87 \pm 0.62 ^d	$\mu\text{g/ml}$
B_0	7.94	7.43	5.25	6.25	5.70	6.16	9.20	2.37							0.68 \pm 0.05 ^d	$\mu\text{g/ml}$
α	0.1641	0.0797	0.1783	0.1874	0.1309	0.1199	0.8450	-							0.2436 \pm 0.1012 ^d	min^{-1}
β	0.0153	0.0113	0.0114	0.0163	0.0130	0.0134	0.0164	-							0.0139 \pm 0.0008 ^e	min^{-1}
V_c	0.20	0.50	0.19	0.27	0.45	0.71	0.18	-							0.36 \pm 0.08 ^d	l/kg
V_{du}	0.59	0.90	0.79	0.81	1.09	1.25	0.90	0.42							0.90 \pm 0.08 ^e	l/kg
$AUC_{0-\infty}$	76.81	81.43	72.34	54.71	56.58	52.53	61.37	64.08							64.98 \pm 3.80 ^e	$(\mu\text{g}/\text{rl}) \cdot \text{min}$
Cl_p	0.0130	0.0123	0.0138	0.0183	0.0177	0.0190	0.0163	0.0156							0.0158 \pm 0.0009 ^e	$(\text{l}/\text{kg}) \cdot \text{min}^{-1}$
$t_{1/2\alpha}$	4.2	8.7	3.9	3.7	5.3	5.8	0.8	-							4.6 \pm 0.9 ^d	min
$t_{1/2\beta}$	45.2	61.3	60.9	42.5	53.3	51.8	42.2	18.8 ^b							47.0 \pm 4.8 ^e	min
K_{12}	0.0763	0.0297	0.0892	0.0908	0.0613	0.0462	0.6169	-							0.1443 \pm 0.0546 ^d	min^{-1}
K_{21}	0.0394	0.0368	0.0281	0.0450	0.0431	0.0606	0.1553	-							0.0583 \pm 0.0220 ^d	min^{-1}
K_{10}	0.0637	0.0245	0.0724	0.0678	0.0394	0.0265	0.0893	0.0369 ^e							0.0548 \pm 0.0207 ^e	min^{-1}

a corresponde al valor de C_0 del modelo monocompartimental
 b corresponde al valor de $t_{1/2}$ calculada a partir del valor de K del modelo monocompartimental
 c corresponde al valor de K del modelo monocompartimental
 d media efectuada con 7 valores; e media efectuada con 8 valores

Tabla 4.60. Valores medios \pm ESM de los parámetros farmacocinéticos obtenidos después del tratamiento compartimental, tras las dosis intravenosas de 0.1, 0.3, 0.6 y 1.0 mg/kg de cianamida a voluntarios sanos.

Parámetro	Dosis (mg/kg)				Unidades
	0.1	0.3	0.6	1.0	
A_0	0.43 \pm 0.07	1.11 \pm 0.25	2.07 \pm 0.41	2.87 \pm 0.62	$\mu\text{g/ml}$
B_0	0.06 \pm 0.005	0.22 \pm 0.05	1.21 \pm 0.53	0.68 \pm 0.05	$\mu\text{g/ml}$
α	0.2458 \pm 0.0233	0.1870 \pm 0.0334	0.1969 \pm 0.0582	0.2436 \pm 0.1012	min^{-1}
β	0.0178 \pm 0.0020	0.0174 \pm 0.0028	0.0151 \pm 0.0012	0.0139 \pm 0.0008	min^{-1}
V_c	0.22 \pm 0.03	0.25 \pm 0.04	0.27 \pm 0.05	0.37 \pm 0.07	l/kg
V_{diss}	0.79 \pm 0.05	0.66 \pm 0.08	0.80 \pm 0.07	0.90 \pm 0.08	l/kg
$AUC_{0-\infty}$	5.05 \pm 0.59	18.69 \pm 1.11	36.39 \pm 4.70	64.98 \pm 3.80	$(\mu\text{g/ml}) \cdot \text{min}$
Cl_p	0.0207 \pm 0.0026	0.0162 \pm 0.0009	0.0174 \pm 0.0022	0.0158 \pm 0.0009	$(\text{l/kg}) \cdot \text{min}^{-1}$
$t_{1/2\alpha}$	2.9 \pm 0.3	4.1 \pm 0.8	5.0 \pm 1.9	4.6 \pm 0.9	min
$t_{1/2\beta}$	40.4 \pm 4.04	42.7 \pm 6.2	39.3 \pm 9.8	47.0 \pm 4.8	min
K_{12}	0.1193 \pm 0.0144	0.0833 \pm 0.0192	0.1016 \pm 0.0393	0.1443 \pm 0.0546	min^{-1}
K_{21}	0.0444 \pm 0.0031	0.0509 \pm 0.0151	0.0410 \pm 0.0077	0.0583 \pm 0.0220	min^{-1}
K_{10}	0.0998 \pm 0.0157	0.0702 \pm 0.0103	0.0693 \pm 0.0130	0.0548 \pm 0.0207	min^{-1}

4.3.1.3.3. Estudio de la linealidad cinética

En la Tabla 4.61 se presentan los valores medios \pm ESM de los parámetros farmacocinéticos, determinados tras el ajustado compartimental de los datos experimentales, que permiten evaluar la existencia o no de linealidad cinética tras la administración intravenosa de dosis crecientes de cianamida, concretamente de 0.1, 0.3, 0.6 y 1.0 mg/kg. No se han observado diferencias estadísticamente significativas entre los valores de los parámetros farmacocinéticos obtenidos mediante el análisis compartimental, después de cada una de las dosis intravenosas ensayadas, hecho que está de acuerdo con los resultados correspondientes al tratamiento no compartimental de los resultados experimentales. Tras la aplicación del test t de Student para datos apareados, tampoco se han observado diferencias entre los parámetros farmacocinéticos determinados por el procedimiento compartimental y los mismos parámetros determinados por el método no compartimental, para esa misma dosis (Tabla 4.62).

En la Figura 4.56 se muestran los diagramas de barras correspondientes a dichos parámetros farmacocinéticos, para cada una de las dosis intravenosas de cianamida ensayadas.

Tabla 4.61. Valores medios \pm ESM de Cl_p , $t_{1/2\beta}$, V_{dss} y $AUC_{0-\infty}/D^+$ obtenidos tras el tratamiento comparimental, para las dosis intravenosas de 0.1, 0.3, 0.6 y 1.0 mg/kg de cianamida en voluntarios sanos.

Parámetro	Dosis (mg/kg)				Unidades
	0.1	0.3	0.6	1.0	
Cl_p	0.0207 \pm 0.0026	0.0162 \pm 0.0009	0.0174 \pm 0.0022	0.0158 \pm 0.0009	(l/kg) \cdot min ⁻¹
$t_{1/2\beta}$	40.4 \pm 4.04	42.7 \pm 6.2	39.3 \pm 9.8	47.0 \pm 4.8	min
V_{dss}	0.79 \pm 0.05	0.66 \pm 0.08	0.80 \pm 0.07	0.90 \pm 0.08	l/kg
$AUC_{0-\infty}$	50.50 \pm 5.90	62.29 \pm 3.70	60.64 \pm 7.83	64.98 \pm 3.80	(μ g/ml) \cdot min

+ = D, dosis expresada en mg/kg

Tabla 4.62. Valores medios \pm ESM de Cl_p , $t_{1/2\beta}$, V_{dss} y $AUC_{0-\infty}$ obtenidos después del tratamiento no compartimental (NC) y comparimental (C), tras las dosis intravenosas de 0.1, 0.3, 0.6 y 1.0 mg/kg de cianamida en voluntarios sanos.

Parámetro	0.1 mg/kg		0.3 mg/kg		0.6 mg/kg		1.0 mg/kg		Unidades
	NC	C	NC	C	NC	C	NC	C	
Cl_p	0.0215 \pm 0.0032	0.0207 \pm 0.0026	0.0141 \pm 0.0014	0.0162 \pm 0.0009	0.0173 \pm 0.0020	0.0174 \pm 0.0022	0.0156 \pm 0.0010	0.0158 \pm 0.0009	(l/kg) · min ⁻¹
$t_{1/2\beta}$	37.2 \pm 6.9	40.4 \pm 4.04	44.6 \pm 3.46	42.7 \pm 6.2	45.7 \pm 3.1	39.3 \pm 9.8	48.6 \pm 3.7	47.0 \pm 4.8	min
V_{dss}	0.74 \pm 0.09	0.79 \pm 0.05	0.63 \pm 0.03	0.66 \pm 0.08	0.77 \pm 0.05	0.80 \pm 0.07	0.85 \pm 0.08	0.90 \pm 0.08	l/kg
$AUC_{0-\infty}$	4.90 \pm 0.63	5.05 \pm 0.39	21.67 \pm 2.52	18.69 \pm 1.11	35.12 \pm 3.90	36.39 \pm 4.70	66.47 \pm 4.60	64.98 \pm 3.80	(μ g/ml) · min

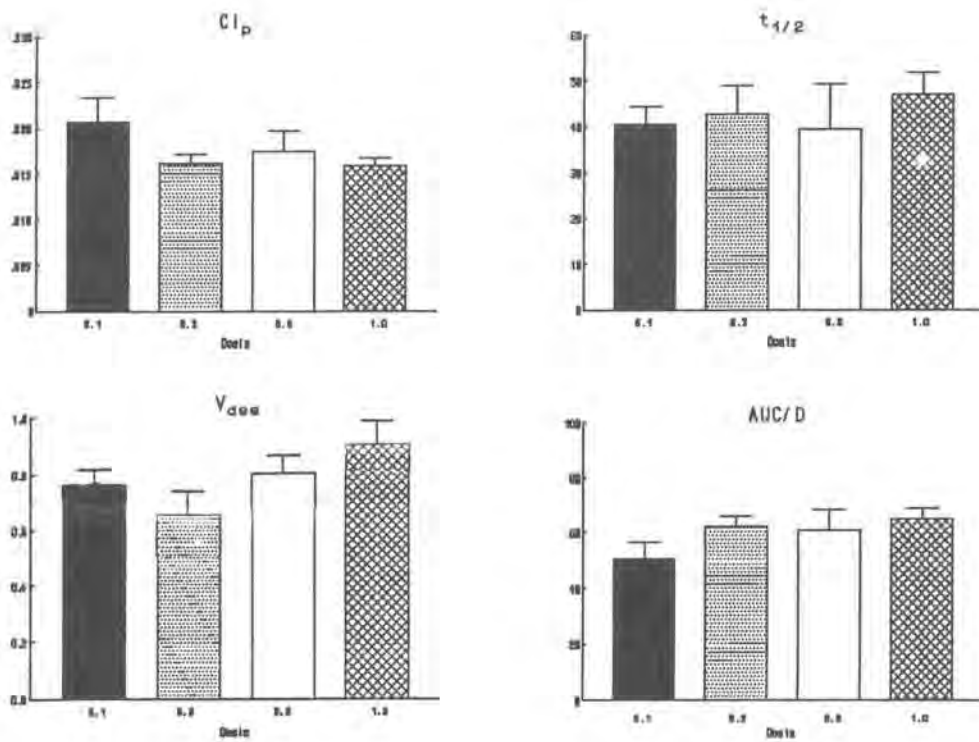


Figura 4.56. Diagrama de barras correspondiente a los valores medios \pm ESM de los parámetros Cl_p , $t_{1/2\beta}$, V_{dss} y $AUC_{0-\infty}/D$, obtenidos tras el tratamiento compartimental de los datos experimentales, para las dosis intravenosas de 0.1, 0.3 0.6 y 1.0 mg/kg de cianamida en voluntarios sanos.

4.3.1.3.4. Administración oral

Tras el tratamiento no compartimental de los datos experimentales de concentración plasmática en función del tiempo, se ha observado una no linealidad en lo que concierne a Biodisponibilidad absoluta en magnitud (Tabla 4.51), para las tres dosis de fármaco ensayadas, puesto que existe un incremento de dicho parámetro al aumentar la dosis administrada. Dado que el comportamiento cinético de la cianamida tras su administración vía intravenosa es lineal tal como ya se ha indicado anteriormente, conclusión obtenida tanto después del tratamiento no compartimental (Tabla 4.50) como compartimental (Tabla 4.61) de los resultados experimentales, se ha procedido a la determinación del grado de absorción del fármaco mediante el método de Loo-Riegelmann. A partir de los porcentajes de fármaco absorbidos y de los valores de Biodisponibilidad absoluta para cada voluntario y para cada una de las dosis administradas, se han calculado las cantidades de cianamida absorbidas en función del tiempo ($\mu\text{g}/\text{kg}$).

En función del grado de absorción obtenido para las tres dosis ensayadas, se postula la existencia de un efecto de primer paso extrahepático. Con objeto de postular la viabilidad de esta hipótesis se han ajustado los Modelos 1, 2 y 3 descritos en el apartado 3.6.1 de la presente Memoria, a las cantidades de fármaco absorbidas en función del tiempo. Con ello se pretende ver si la desaparición de fármaco del lugar de absorción se debe únicamente al proceso de absorción propiamente dicho de acuerdo con una cinética lineal de orden uno (Modelo 1), o bien si dicha desaparición se debe tanto al proceso de absorción como a pérdidas de fármaco del lugar de absorción por efecto de primer paso (Modelos 2 y 3). En este caso se postula una pérdida de fármaco en el lugar de absorción por un efecto de primer paso, pérdida que requerirá una cinética de Michaelis-Menten (Modelo 3) o bien proceso que podría estar saturado y convertirse en una cinética de orden cero (Modelo 2). Ambos procesos coexistirán con un proceso de absorción de primer orden.

4.3.1.3.4.1. Cálculo del grado de absorción por el método de Loo-Riegelman

Las Tablas 4.63-4.65 muestran los valores individuales de los porcentajes de fármaco absorbidos en función del tiempo tras las dosis orales de 0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg de fármaco, respectivamente, en voluntarios sanos.

En las Tablas 4.66-4.68 se presentan los valores individuales de los tiempos en que se ha absorbido un 10%, 50% y 90 % de la dosis de fármaco administrada y susceptible de absorberse, tras las dosis de 0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg, respectivamente.

La Tabla 4.69 resume los valores medios \pm ESM de los parámetros anteriormente mencionados, es decir, T_{10} , T_{50} y T_{90} para cada una de las dosis orales ensayadas. En dicha Tabla se detallan también los resultados de las pruebas estadísticas efectuadas.

En las Figuras 4.57-4.64 se hallan representados los porcentajes de absorción en función del tiempo tras las 3 dosis orales de cianamida ensayadas, para los voluntarios n° 7-14, respectivamente.

Resultados

Tabla 4.63. Valores individuales de los porcentajes de fármaco absorbidos en función del tiempo tras la dosis oral de 0.3 mg/kg, en voluntarios sanos.

Tiempo (min)	Voluntario n°							
	7	8	9	10	11	12	13	14
2	LD	LD	LD	LD	LD	LD	39.76	11.74
5	9.31	43.59	LD	5.23	15.73	10.48	95.44	16.97
7	9.67	43.77	5.51	9.14	34.20	36.51	100.00	23.50
10	17.01	39.57	36.53	28.90	NE	71.25	-	57.87
12	24.46	50.64	34.64	52.09	66.28	92.79	-	76.93
15	27.55	78.29	42.07	61.63	67.84	100.00	-	99.64
20	49.93	92.94	54.15	83.99	81.74	-	-	100.00
40	70.63	95.76	84.08	100.00	100.00	-	-	-
60	100.00	100.00	96.93	-	-	-	-	-
90	-	-	100.00	-	-	-	-	-

LD Concentración plasmática < límite de detección (10 ng/ml)

(-) Se ha absorbido el 100% de la dosis administrada, susceptible de ser absorbida

NE Muestra no extraída

Tabla 4.64. Valores individuales de los porcentajes de fármaco absorbidos en función del tiempo tras la dosis oral de 1.0 mg/kg, en voluntarios sanos.

Tiempo (min)	Voluntario nº							
	7	8	9	10	11	12	13	14
2	LD	1.03	LD	LD	LD	1.19	LD	4.10
5	LD	10.05	6.40	20.15	LD	81.02	LD	25.97
7	LD	13.35	14.16	45.07	2.58	100.00	25.05	89.32
10	LD	23.45	39.99	58.13	3.50	-	40.24	100.00
12	5.53	49.83	46.64	74.34	4.26	-	54.80	-
15	12.05	82.58	56.85	94.70	6.39	-	66.45	-
20	23.43	93.32	66.22	100.00	8.99	-	74.05	-
40	60.29	100.00	84.00	-	66.37	-	64.42	-
60	80.71	-	89.69	-	79.06	-	71.17	-
90	90.70	-	95.06	-	94.13	-	73.68	-
120	90.55	-	94.84	-	95.82	-	78.54	-
240	91.98	-	90.75	-	-	-	-	-
360	-	-	98.21	-	-	-	-	-

LD Concentración plasmática < límite de detección (10 ng/ml)

(-) se ha absorbido el 100% de la dosis administrada susceptible de ser absorbida

Resultados

Tabla 4.65. *Valores individuales de los porcentajes de fármaco absorbidos en función del tiempo tras la dosis oral de 1.5 mg/kg, en voluntarios sanos.*

Tiempo (min)	Voluntario nº							
	7	8	9	10	11	12	13	14
2	LD	LD	1.22	0.46	1.34	12.45	1.19	5.26
5	3.36	5.25	23.40	23.09	15.76	91.56	10.62	36.48
7	4.33	12.34	37.25	32.12	27.47	100.00	23.09	65.11
10	2.66	25.20	46.32	44.83	37.44	-	49.90	100.00
12	2.74	43.13	67.13	63.51	42.89	-	60.59	-
15	3.02	63.04	69.56	68.40	56.65	-	69.89	-
20	3.12	100.00	76.13	78.53	58.00	-	77.16	-
40	11.77	-	84.74	86.81	77.69	-	90.96	-
60	28.86	-	89.56	88.78	87.99	-	-	-
90	48.50	-	93.55	91.45	93.55	-	-	-
120	70.87	-	95.01	91.47	91.66	-	-	-
240	73.59	-	93.05	89.73	85.58	-	-	-
360	95.65	-	97.92	98.48	97.99	-	-	-

LD Concentración plasmática < límite de detección (10 ng/ml)

(-) se ha absorbido el 100% de la dosis administrada, susceptible de ser absorbida

Tabla 4.66. *Valores individuales de los tiempos en que se ha absorbido un 10%, 50% y 90 % de la dosis administrada tras la dosis oral de 0.3 mg/kg de cianamida, en voluntarios sanos.*

Parámetro	Voluntario n°								Unidades
	7	8	9	10	11	12	13	14	
T ₁₀	7.13	1.15	7.43	7.13	3.18	4.77	0.50	1.70	min
T ₅₀	20.06	11.89	18.28	11.82	9.46	8.17	2.55	9.31	min
T ₉₀	53.19	19.00	49.21	27.51	29.05	11.74	75.92	13.73	min

Tabla 4.67. *Valores individuales de los tiempos en que se ha absorbido un 10%, 50% y 90 % de la dosis administrada tras la dosis oral de 1.0 mg/kg de cianamida, en voluntarios sanos.*

Parámetro	Voluntario n°								Unidades
	7	8	9	10	11	12	13	14	
T ₁₀	14.06	4.98	5.93	2.48	20.35	2.33	2.79	2.81	min
T ₅₀	34.42	12.02	12.99	8.13	34.29	3.83	11.34	5.76	min
T ₉₀	87.90	279.76	61.74	14.31	169.90	223.11	94.01	7.19	min

Tabla 4.68. *Valores individuales de los tiempos en que se ha absorbido un 10%, 50% y 90 % de la dosis administrada tras la dosis oral de 1.5 mg/kg de cianamida en voluntarios sanos.*

Parámetro	Voluntario n°								Unidades
	7	8	9	10	11	12	13	14	
T ₁₀	35.90	6.34	3.19	3.27	3.80	1.61	4.80	2.46	min
T ₅₀	92.01	13.04	10.35	10.55	13.55	3.42	10.02	5.94	min
T ₉₀	329.26	18.65	63.32	243.70	282.74	4.94	116.09	92.74	min

Resultados

Tabla 4.69. Valores medios \pm ESM de los tiempos en que se ha absorbido un 10%, 50% y 90 % de la dosis administrada tras las dosis orales de 0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg de cianamida, en voluntarios sanos.

Parámetro	Dosis (mg/kg)			Unidades
	0.3	1.0	1.5	
T ₁₀	22.96 \pm 10.29	6.97 \pm 2.36	7.67 \pm 4.06	min
T ₅₀	11.44 \pm 1.98	15.35 \pm 4.29	19.86 \pm 10.38	min
T ₉₀	34.92 \pm 7.96	117.24 \pm 34.74	143.93 \pm 44.01 ^a	min

^a = $p < 0.05$ (diferencias respecto a la dosis oral de 0.3 mg/kg)

a = prueba de Scheffé

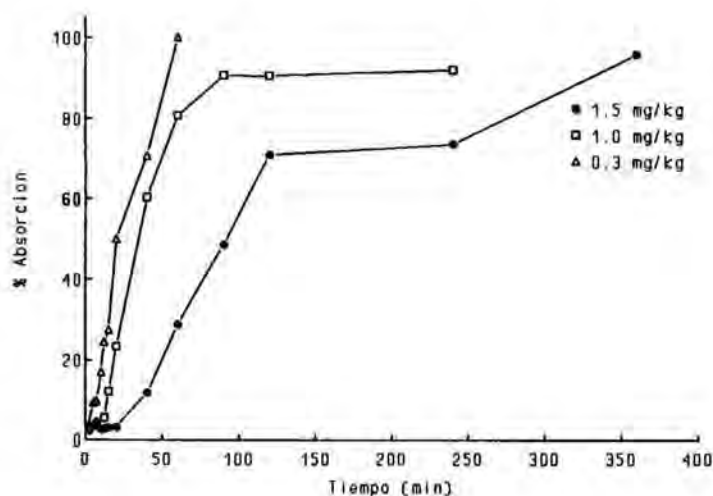


Figura 4.57. Representación gráfica correspondiente a los porcentajes de fármaco absorbidos en función del tiempo tras las dosis orales de 0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg en el voluntario n° 7.

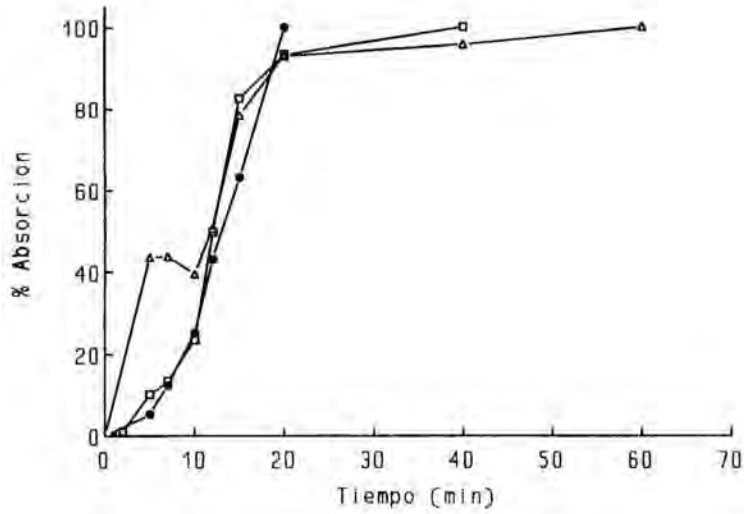


Figura 4.58.

Representación gráfica correspondiente a los porcentajes de fármaco absorbidos en función del tiempo tras las dosis orales de 0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg en el voluntario n° 8.

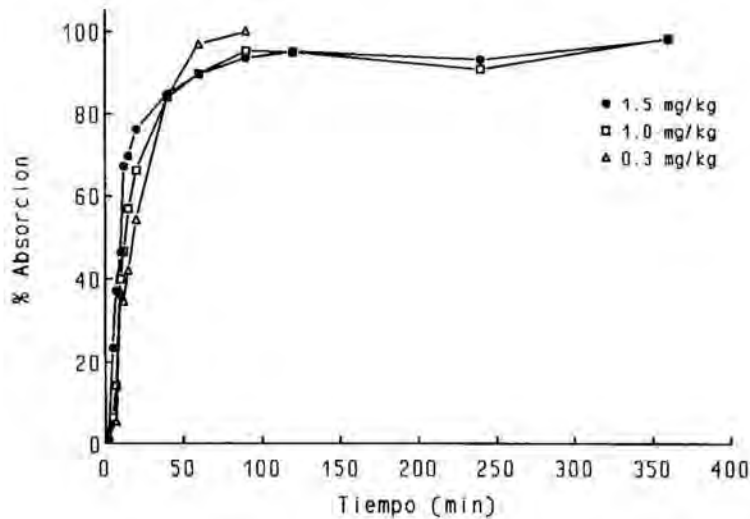


Figura 4.59.

Representación gráfica correspondiente a los porcentajes de fármaco absorbidos en función del tiempo tras las dosis orales de 0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg en el voluntario n° 9.

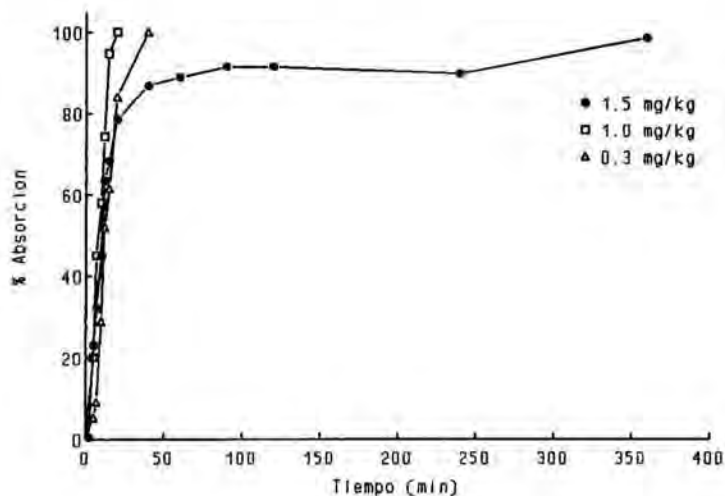


Figura 4.60.

Representación gráfica correspondiente a los porcentajes de fármaco absorbidos en función del tiempo tras las dosis orales de 0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg en el voluntario n° 10.

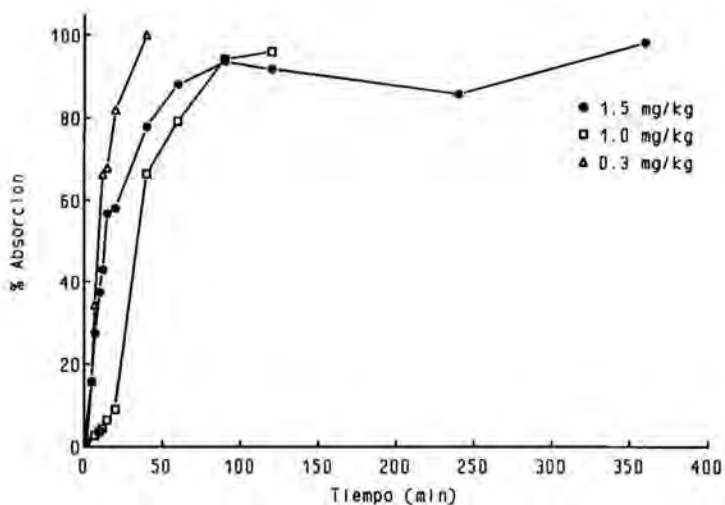


Figura 4.61.

Representación gráfica correspondiente a los porcentajes de fármaco absorbidos en función del tiempo tras las dosis orales de 0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg en el voluntario n° 11.

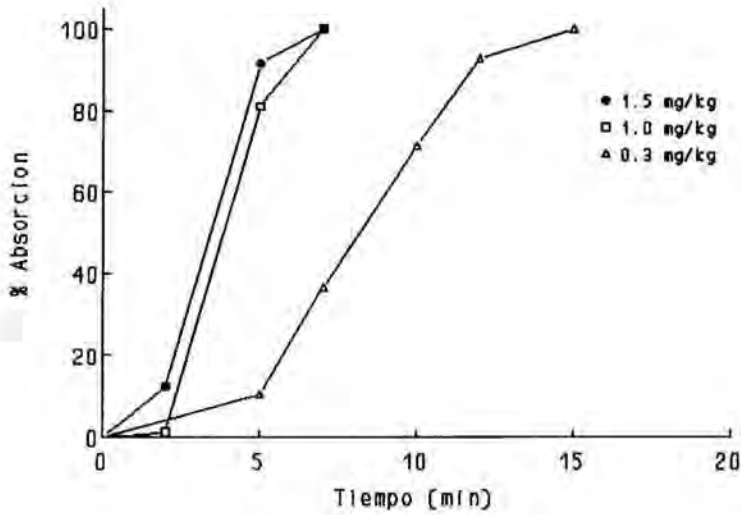


Figura 4.62.

Representación gráfica correspondiente a los porcentajes de fármaco absorbidos en función del tiempo tras las dosis orales de 0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg en el voluntario n° 12.

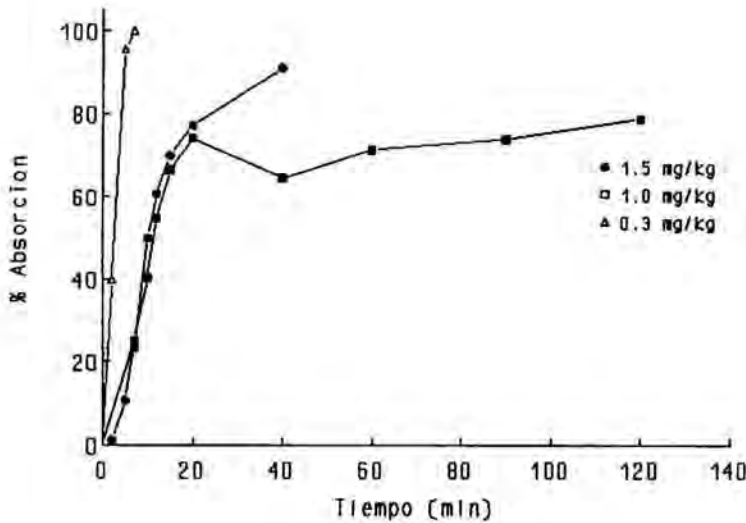


Figura 4.63.

Representación gráfica correspondiente a los porcentajes de fármaco absorbidos en función del tiempo tras las dosis orales de 0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg en el voluntario n° 13.

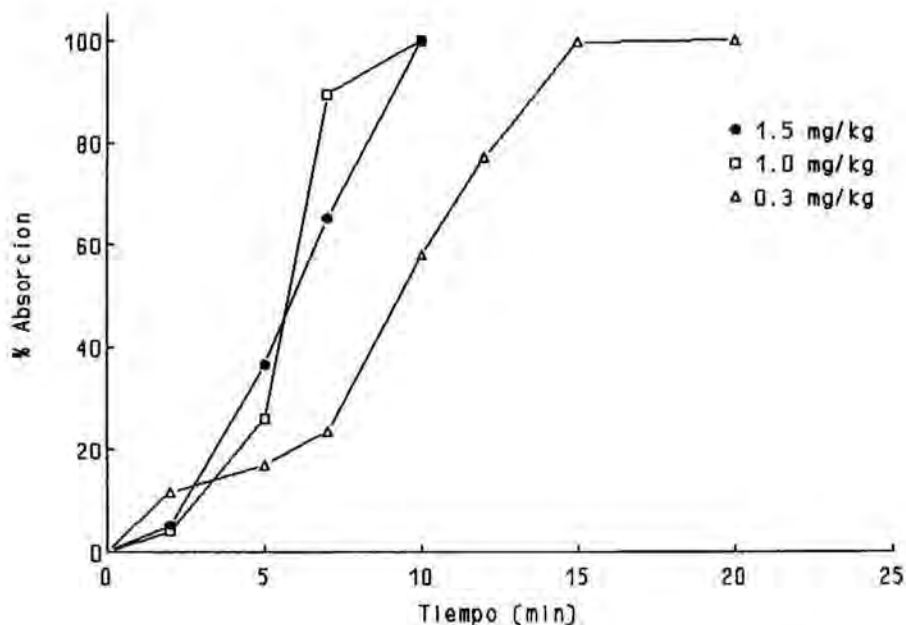


Figura 4.64. Representación gráfica correspondiente a los porcentajes de fármaco absorbidos en función del tiempo tras las dosis orales de 0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg en el voluntario n° 14.

4.3.13.4.2. Tratamiento con Modelos que comportan pérdida de fármaco por efecto de primer paso en el lugar de absorción

En la Tabla 4.70 se presentan los valores de los parámetros estadísticos que permiten el cálculo del valor de AIC asociado a cada uno de los modelos postulados y para cada uno de los voluntarios que han participado en el estudio, siendo este el criterio considerado para la selección del modelo farmacocinético óptimo.

La Tabla 4.71 muestra los valores de los parámetros farmacocinéticos proporcionados por cada uno de los modelos y para cada uno de los voluntarios.

Tabla 4.70. Valores de los parámetros estadísticos que permiten la selección del modelo farmacocinético óptimo tras la administración oral de 0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg de cianamida a voluntarios sanos.

Voluntario nº	Modelo	SSQ*	Grados de libertad	Valor de AIC	Elección Modelo
7	1	551889	27	372.19	3
7	2	425771	26	366.93	
7	3	392891	25	366.68	
8	1	358458	21	283.37	2
8	2	314552	20	282.50	
8	3	314558	19	284.50	
9	1	1346440	32	467.7	2
9	2	702102	31	450.24	
9	3	702111	30	450.24	
10	1	208281	25	320.41	2
10	2	148060	24	313.54	
10	3	147370	23	315.42	
11	1	816001	29	410.36	2
11	2	530969	28	399.47	
11	3	530973	27	401.47	
12	1	959925	10	153.52	1
12	2	923848	9	155.10	
12	3	923675	8	157.10	
13	1	684262	19	270.72	2
13	2	233481	18	251.22	
13	3	233481	17	253.22	
14	1	116466	13	165.31	1
14	2	111546	12	166.71	
14	3	111545	11	168.71	

* Suma de cuadrados de los residuales

Resultados

Tabla 4.71. Valores individuales \pm ES de los parámetros farmacocinéticos proporcionados por los modelos 1, 2 y 3, tras la administración oral de 0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg de cianamida a voluntarios sanos.

Voluntario n°	Modelo	Parámetro		
		K_a (min^{-1})	VM ($\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}^{-1}$)	K_m ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
7	1	0.0022 \pm 0.0003	-	-
7	2	0.0041 \pm 0.0009	3.848 \pm 1.473	-
7	3	0.0045 \pm 0.0014	11.609 \pm 44.760	995.6562 \pm 6142.6643
8	1	0.0322 \pm 0.0035	-	-
8	2	0.0349 \pm 0.0045	5.716 \pm 5.453	-
8	3	0.0349 \pm 0.0051	5.775 \pm 9.826	0.0282 \pm 236.9007
9	1	0.0459 \pm 0.0064	-	-
9	2	0.0561 \pm 0.0066	5.638 \pm 1.703	-
9	3	0.0560 \pm 0.0068	5.615 \pm 3.373	0.0329 \pm 117.127
10	1	0.0635 \pm 0.0038	-	-
10	2	0.0656 \pm 0.0036	1.900 \pm 0.755	-
10	3	0.0659 \pm 0.0045	2.694 \pm 5.848	65.488 \pm 592.247
11	1	0.0231 \pm 0.0027	-	-
11	2	0.0281 \pm 0.0033	2.870 \pm 1.007	-
11	3	0.0280 \pm 0.0036	2.858 \pm 2.786	0.0711 \pm 171.1468
12	1	0.1989 \pm 0.0589	-	-
12	2	0.1991 \pm 0.0769	12.835 \pm 37.827	-
12	3	0.2000 \pm 0.1251	12.463 \pm 122.939	0.0321 \pm 723.8099
13	1	0.0485 \pm 0.0064	-	-
13	2	0.0578 \pm 0.0058	10.228 \pm 3.003	-
13	3	0.0578 \pm 0.0092	10.187 \pm 18.588	0.03461 \pm 395.8442
14	1	0.0615 \pm 0.0063	-	-
14	2	0.0653 \pm 0.0086	10.850 \pm 14.122	-
14	3	0.0652 \pm 0.0161	10.636 \pm 56.160	0.0117 \pm 713.0317

Las Figuras 4.65-4.72 muestran las curvas correspondientes al ajustado de cada uno de los tres modelos postulados y descritos en el apartado 3.6.1 de dicha Memoria, a las cantidades de fármaco absorbidas en función del tiempo, obtenidas tras la administración oral de las dosis de 0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg, para los voluntarios 7-14 respectivamente.

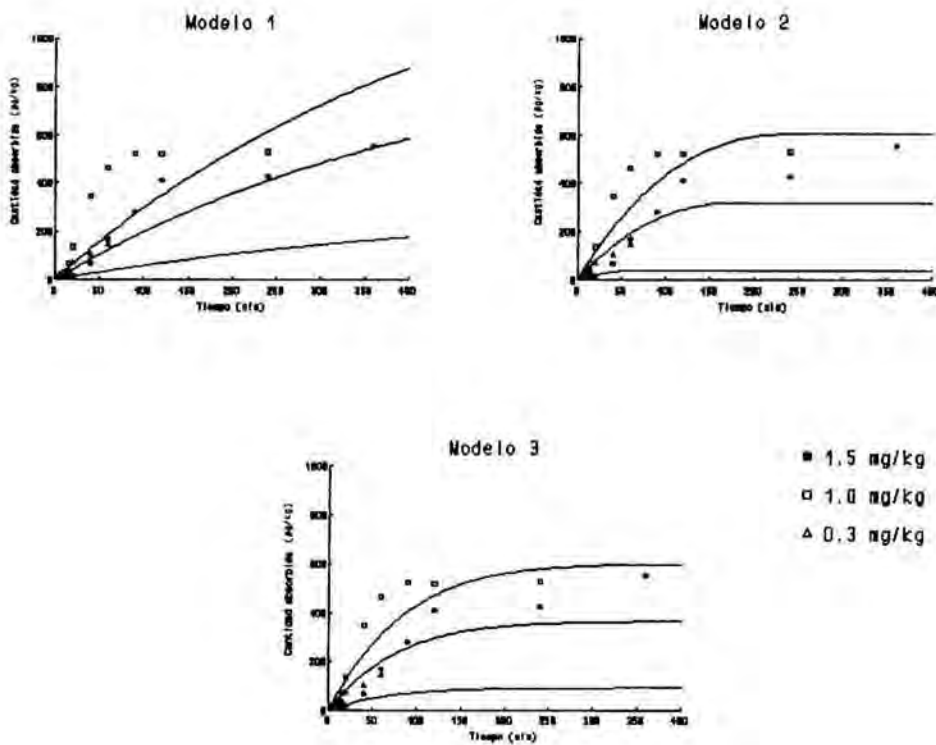


Figura 4.65.

Representación gráfica correspondiente a las curvas obtenidas tras el ajustado de los modelos 1, 2 y 3 a las cantidades de fármaco absorbidas en función del tiempo, tras la administración oral de 0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg de cianamida al voluntario n° 7.

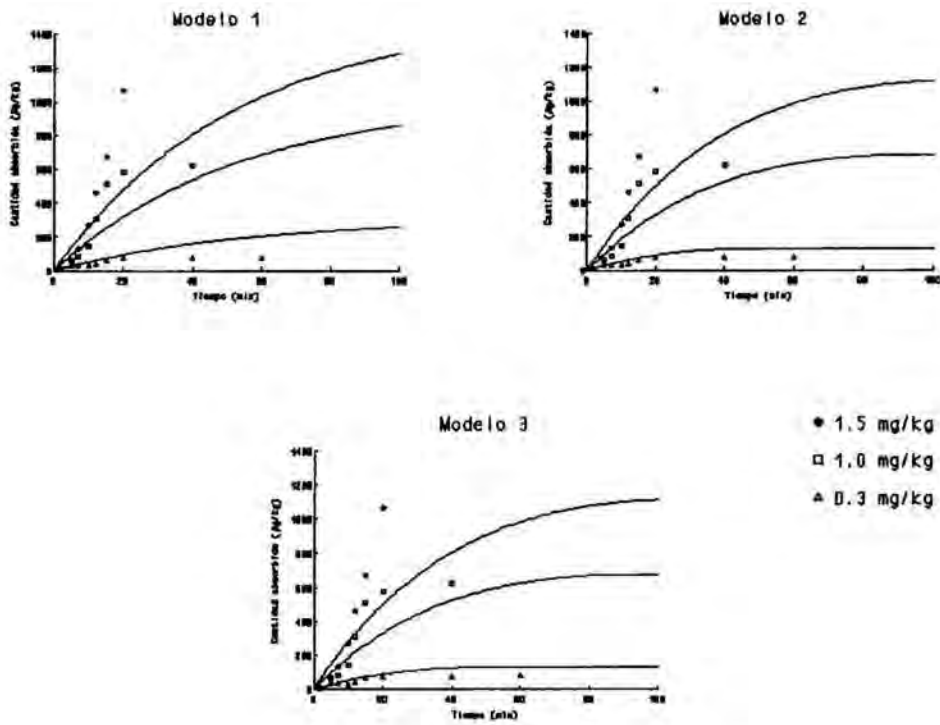


Figura 4.66.

Representación gráfica correspondiente a las curvas obtenidas tras el ajustado de los modelos 1, 2 y 3 a las cantidades de fármaco absorbidas en función del tiempo, tras la administración oral de 0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg de cianamida al voluntario n° 8.

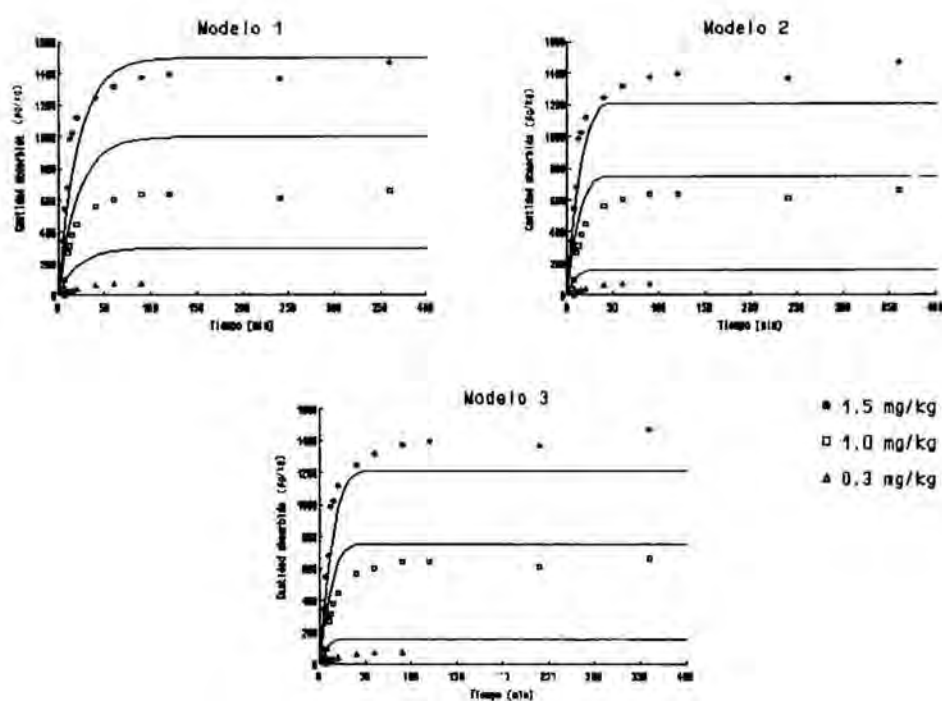


Figura 4.67.

Representación gráfica correspondiente a las curvas obtenidas tras el ajustado de los modelos 1, 2 y 3 a las cantidades de fármaco absorbidas en función del tiempo, tras la administración oral de 0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg de cianamida al voluntario n° 9.

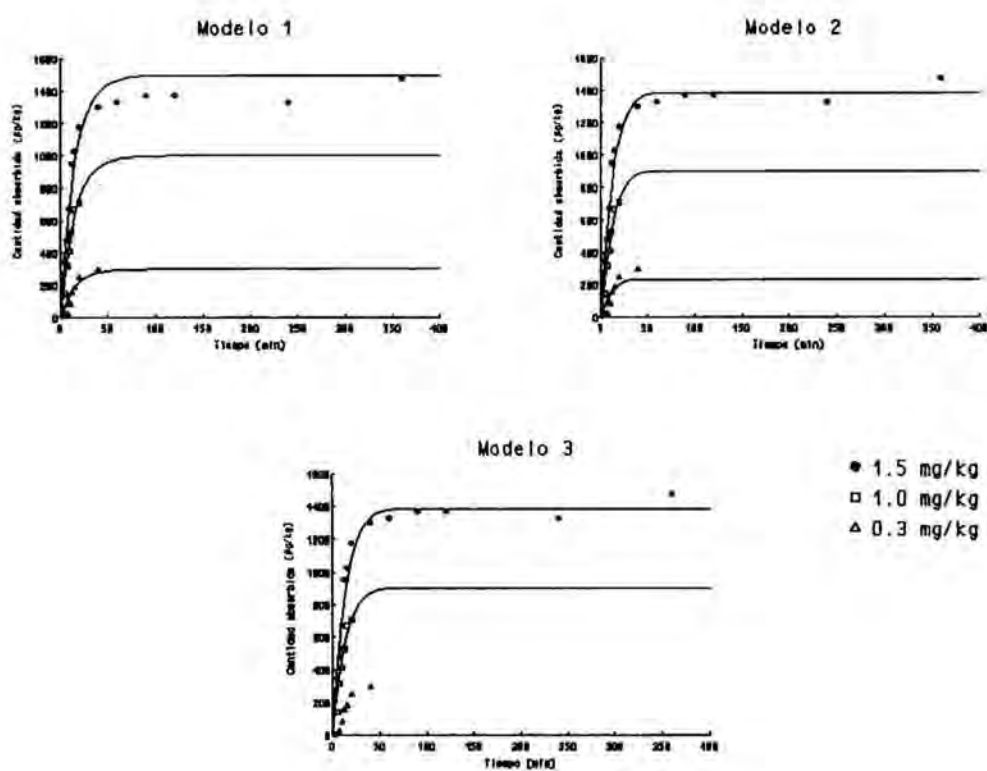


Figura 4.68.

Representación gráfica correspondiente a las curvas obtenidas tras el ajustado de los modelos 1, 2 y 3 a las cantidades de fármaco absorbidas en función del tiempo, tras la administración oral de 0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg de cianamida al voluntario n° 10.

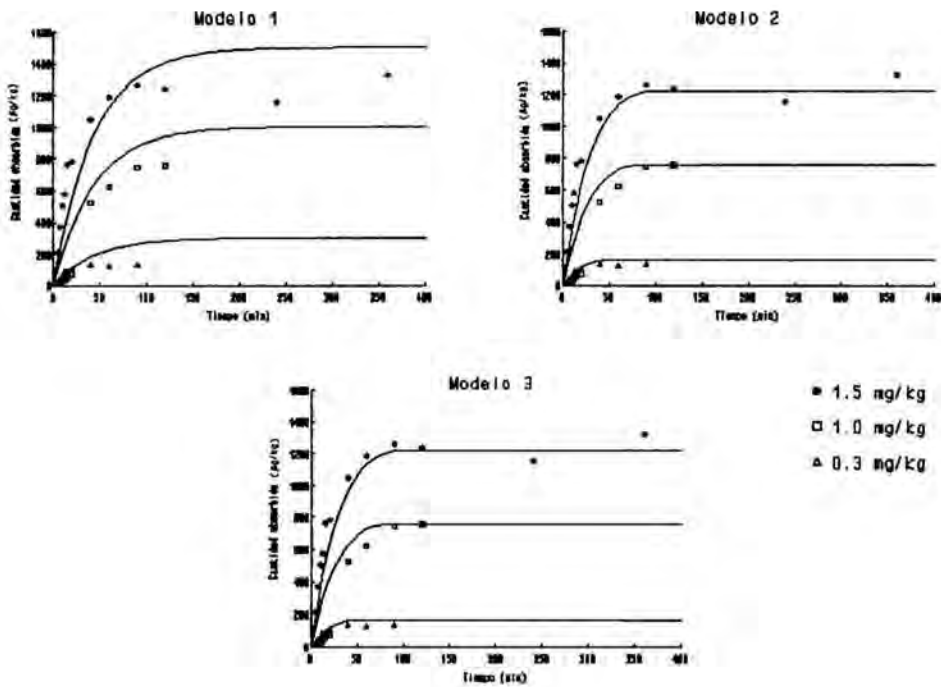


Figura 4.69.

Representación gráfica correspondiente a las curvas obtenidas tras el ajustado de los modelos 1, 2 y 3 a las cantidades de fármaco absorbidas en función del tiempo, tras la administración oral de 0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg de cianamida al voluntario n° 11.

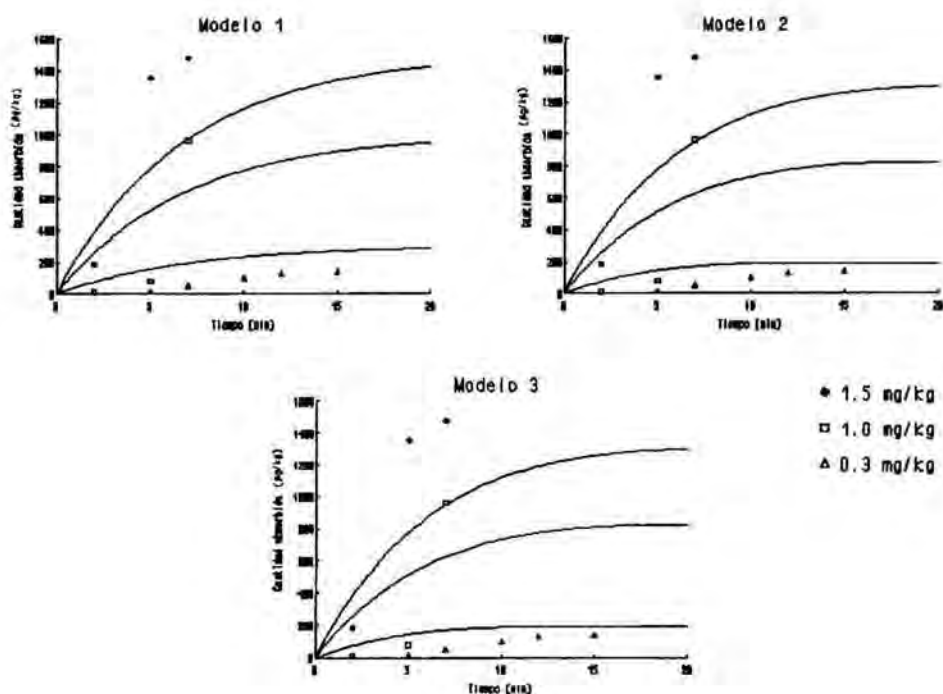


Figura 4.70.

Representación gráfica correspondiente a las curvas obtenidas tras el ajustado de los modelos 1, 2 y 3 a las cantidades de fármaco absorbidas en función del tiempo, tras la administración oral de 0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg de cianamida al voluntario n° 12.

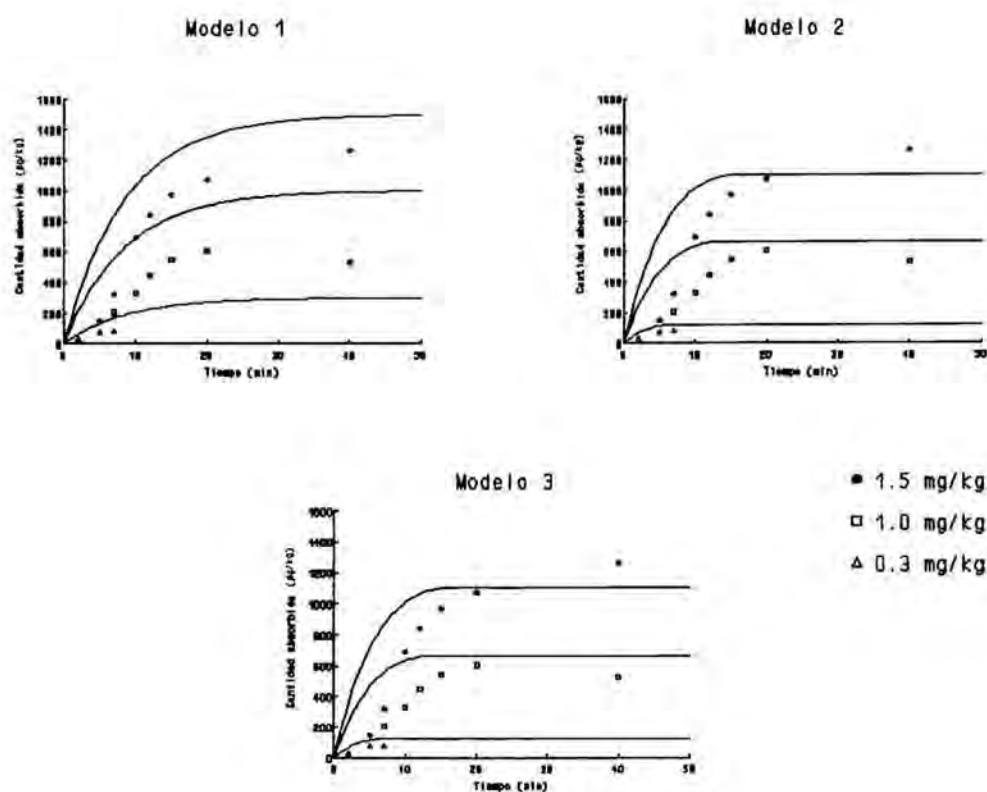


Figura 4.71.

Representación gráfica correspondiente a las curvas obtenidas tras el ajustado de los modelos 1, 2 y 3 a las cantidades de fármaco absorbidas en función del tiempo, tras la administración oral de 0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg de cianamida al voluntario n° 13.

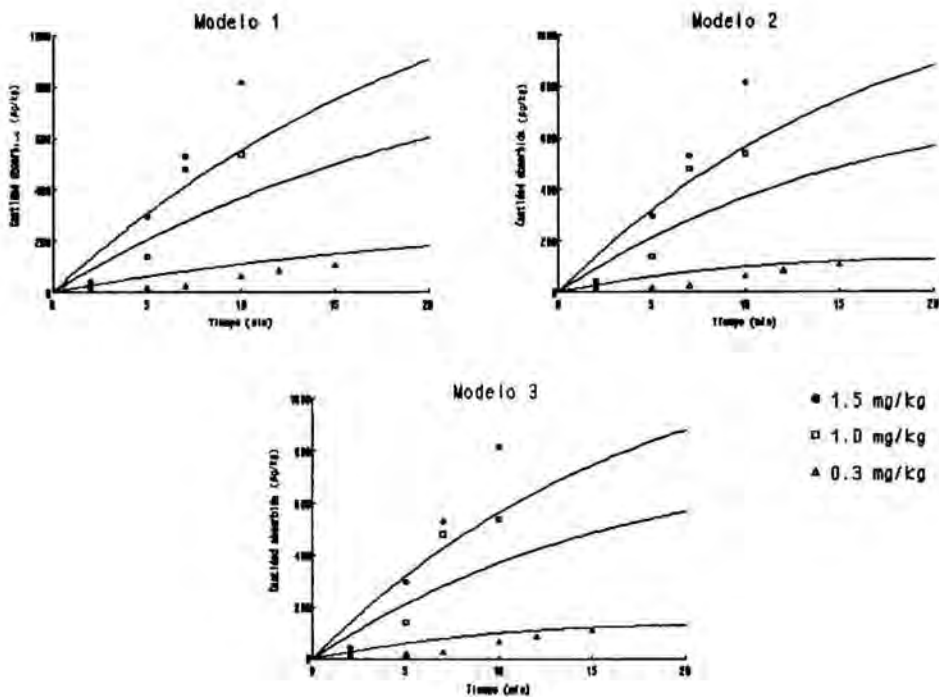


Figura 4.72.

Representación gráfica correspondiente a las curvas obtenidas tras el ajustado de los modelos 1, 2 y 3 a las cantidades de fármaco absorbidas en función del tiempo, tras la administración oral de 0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg de cianamida al voluntario n° 14.

4.3.2. ESTUDIO FARMACODINAMICO

4.3.2.1. Estudio de la actividad de la ALDH en sangre de voluntarios sanos

Las Tablas 4.72-4.74 muestran los valores individuales de concentración de hemoglobina (C_{Hb}), concentración de DOPAC y cantidad de DOPAC formado por unidad de tiempo y por mg de hemoglobina, para cada tiempo experimental y para cada uno de los voluntarios, tras las dosis orales de 0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg de cianamida, respectivamente.

En las Tablas 4.75-4.77 se presentan los valores individuales y los correspondientes valores medios \pm ESM ($n=4$) de los porcentajes de inhibición de la ALDH en hematíes, tras la administración oral de 0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg de cianamida a los voluntarios n° 7-10, respectivamente.

En las Figuras 4.73-4.76 se hallan representadas las curvas individuales correspondientes a los voluntarios n° 7-10, respectivamente, de porcentajes de inhibición de la ALDH hemática en función del tiempo, tras las dosis orales de 0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg de fármaco, respectivamente.

La Figura 4.77 pone de relieve el decurso de los valores medios \pm ESM ($n=4$) de los porcentajes de inhibición del enzima en función del tiempo, para las tres dosis orales ensayadas.

En las Tablas 4.78-4.80 se exponen los valores individuales, así como los valores medios \pm ESM ($n=4$) de la respuesta inhibidora máxima de la ALDH hemática y del área bajo la curva de % Inhibición en función del tiempo, de 0 a 144 horas, observados tras las tres dosis orales de cianamida ensayadas (0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg, respectivamente), en voluntarios.

Tabla 4.72. Valores individuales de concentración de hemoglobina (C_{Hb}), concentración de Dopac (C_{Dopac}) y cantidad de Dopac formado por unidad de tiempo y por mg Hb, tras la administración oral de 0.3 mg/kg de cianamida a los voluntarios n° 7-10.

Tiempo (h)	Voluntario n°											
	7			8			9			10		
	C_{Hb} (g/dl)	C_{Dopac} (μ M)	Dopac (nmol/h·mg Hb)	C_{Hb} (g/dl)	C_{Dopac} (μ M)	Dopac (nmol/h·mg Hb)	C_{Hb} (g/dl)	C_{Dopac} (μ M)	Dopac (nmol/h·mg Hb)	C_{Hb} (g/dl)	C_{Dopac} (μ M)	Dopac (nmol/h·mg Hb)
0	14.08	7.79	26.54	13.82	9.55	33.17	16.58	7.96	23.03	14.08	8.14	27.75
0.5	14.11	7.19	24.44	13.27	7.16	25.90	16.65	6.87	19.81	13.27	7.98	28.86
2.0	13.97	7.88	27.08	13.89	6.99	24.14	16.80	5.99	17.12	13.87	7.41	25.62
4.0	14.56	8.03	26.46	14.56	7.67	25.30	15.14	4.66	14.76	13.20	7.45	27.07
8.0	14.85	7.11	22.99	13.97	6.31	21.68	18.42	5.78	17.04	14.15	6.87	23.31
24	14.85	7.63	24.64	14.67	7.40	24.19	16.21	5.69	16.85	14.45	4.99	16.58
36	15.48	5.88	18.23	14.89	8.07	26.00	15.29	5.75	18.05	14.11	5.81	19.75
48	14.72	7.34	23.93	15.33	7.69	24.06	16.21	6.81	20.17	13.87	8.43	29.16
96	14.26	8.04	27.07	14.15	8.77	29.75	16.95	7.04	19.92	13.05	6.89	25.34
144	16.32	9.92	29.18	15.00	9.71	31.06	16.73	7.05	20.22	14.67	11.63	38.05

Tabla 4.73. Valores individuales de concentración de hemoglobina (C_{Hb}), concentración de Dopac (C_{Dopac}) y cantidad de Dopac formado por unidad de tiempo y por mg Hb, tras la administración oral de 1.0 mg/kg de cianamida a los voluntarios n° 7-10.

Tiempo (h)	Voluntario n°											
	7			8			9			10		
	C_{Hb} (g/dl)	C_{Dopac} (μ M)	Dopac (nmol/h-mg Hb)	C_{Hb} (g/dl)	C_{Dopac} (μ M)	Dopac (nmol/h-mg Hb)	C_{Hb} (g/dl)	C_{Dopac} (μ M)	Dopac (nmol/h-mg Hb)	C_{Hb} (g/dl)	C_{Dopac} (μ M)	Dopac (nmol/h-mg Hb)
0	14.52	9.34	30.88	14.89	11.40	36.73	15.00	8.26	26.43	12.97	7.32	27.09
0.5	14.81	6.24	20.21	14.89	6.43	20.72	14.63	4.16	13.65	13.12	3.94	14.42
2.0	15.44	4.84	15.05	14.70	5.47	17.86	14.34	3.09	10.35	12.39	2.65	10.25
4.0	14.34	4.13	13.83	14.78	3.22	10.44	14.70	3.17	1.34	12.57	2.98	11.36
8.0	15.18	4.05	12.81	14.56	4.35	14.34	14.45	3.05	10.13	13.01	3.29	12.12
24	15.18	4.33	13.41	15.14	4.69	14.85	15.40	3.67	11.42	13.49	3.27	11.64
36	15.22	4.51	14.23	14.70	3.64	11.89	14.45	3.11	10.33	14.19	4.06	13.73
48	15.33	5.49	17.17	15.36	4.09	12.77	15.18	3.97	12.54	14.52	4.45	14.71
96	14.37	6.16	20.56	14.78	5.46	17.73	15.70	5.28	16.13	13.12	4.22	15.44
144	15.33	7.52	23.54	16.91	7.85	22.29	15.55	6.92	21.36	-	-	-

Tabla 4.74. Valores individuales de concentración de hemoglobina (C_{Hb}), concentración de Dopac (C_{Dopac}) y cantidad de Dopac formado por unidad de tiempo y por mg Hb, tras la administración oral de 1.5 mg/kg de cianamida a los voluntarios n° 7-10.

Tiempo (h)	Voluntario n°											
	7			8			9			10		
	C_{Hb} (g/dl)	C_{Dopac} (μ M)	Dopac (nmol/h-mg Hb)	C_{Hb} (g/dl)	C_{Dopac} (μ M)	Dopac (nmol/h-mg Hb)	C_{Hb} (g/dl)	C_{Dopac} (μ M)	Dopac (nmol/h-mgHb)	C_{Hb} (g/dl)	C_{Dopac} (μ M)	Dopac (nmol/h-mgHb)
0	13.89	8.70	30.05	14.52	9.59	31.70	16.06	11.47	34.28	13.56	6.77	23.97
0.5	13.38	5.82	20.86	13.97	5.49	18.84	15.33	5.65	17.68	12.09	3.51	13.94
2.0	13.56	3.36	11.88	14.92	3.62	11.65	14.30	4.05	13.56	12.31	1.73	6.75
4.0	13.49	3.21	11.41	15.90	3.50	11.20	13.75	3.54	12.34	12.20	2.50	1.82
8.0	14.23	2.86	9.63	14.34	3.48	11.65	15.14	3.46	10.96	11.84	2.78	11.25
24	14.63	3.89	12.75	15.11	3.85	12.25	14.41	3.81	12.68	13.05	3.27	12.03
36	14.67	3.56	11.63	14.91	4.89	15.75	15.36	2.85	8.91	12.86	3.45	12.88
48	14.04	4.74	13.92	15.95	5.49	16.51	13.78	3.68	12.8	12.57	3.96	15.12
96	13.97	5.99	20.58	15.36	6.05	18.91	15.03	5.23	16.7	13.67	7.36	25.84
144	14.15	6.71	22.75	15.03	7.28	23.25	15.55	6.46	19.94	-	-	-

Tabla 4.75. Valores individuales y valores medios \pm ESM ($n=4$) de los porcentajes de inhibición (%) de la actividad de la ALDH hemática, tras la administración oral de 0.3 mg/kg de cianamida a los voluntarios n° 7-10.

Tiempo (h)	Voluntario n°				Valor medio \pm ESM
	7	8	9	10	
0	-	-	-	-	-
0.5	7.9	-4.0	14.0	21.9	10.0 \pm 5.5
2.0	-2.0	7.7	25.7	27.2	14.7 \pm 7.1
4.0	0.30	2.5	35.9	23.7	15.1 \pm 5.2
8.0	13.4	16.0	26.0	34.6	22.5 \pm 1.9
24	7.2	40.3	26.8	27.1	25.5 \pm 6.8
36	31.3	28.8	21.6	21.6	25.8 \pm 2.5
48	9.8	-5.1	12.4	27.5	11.2 \pm 6.7
96	-2.0	8.7	13.5	10.3	7.6 \pm 3.4
144	-10.0	-37.1	12.2	6.4	7.1 \pm 11.0

- (-) Nivel basal de actividad de la ALDH hemática de cada uno de los voluntarios, considerado como 0 a efectos de cálculos.
 Los valores < 0 corresponden a una actividad ALDH $<$ actividad ALDH basal

Resultados

Tabla 4.76. Valores individuales y valores medios \pm ESM ($n=4$) de los porcentajes de inhibición (%) de la actividad de la ALDH hemática, tras la administración oral de 1.0 mg/kg de cianamida a los voluntarios n° 7-10.

Tiempo (h)	Voluntario n°				Valor medio \pm ESM
	7	8	9	10	
0	-	-	-	-	-
0.5	34.6	43.6	48.4	46.8	43.4 \pm 3.1
2.0	51.3	51.4	60.8	62.2	56.4 \pm 2.9
4.0	55.2	71.6	60.9	58.1	61.5 \pm 3.6
8.0	58.5	61.0	61.7	55.3	59.1 \pm 1.5
24	56.7	59.6	56.8	57.0	57.5 \pm 0.7
36	53.9	67.6	60.9	49.3	57.9 \pm 4.0
48	44.4	65.2	52.6	45.7	52.0 \pm 4.8
96	33.4	51.7	39.0	43.0	41.8 \pm 3.9
144	23.8	39.3	19.2	33.8	27.4 \pm 6.1

(-) Nivel basal de actividad de la ALDH hemática de cada uno de los voluntarios, considerado como 0 a efectos de cálculos.

Tabla 4.77. Valores individuales y valores medios \pm ESM ($n=4$) de los porcentajes de inhibición (%) de la actividad de la ALDH hemática, tras la administración oral de 1.5 mg/kg de cianamida a los voluntarios n° 7-10.

Tiempo (h)	Voluntario n°				Valor medio \pm ESM
	7	8	9	10	
0	-	-	-	-	-
0.5	31.7	40.6	48.4	41.8	40.6 \pm 3.4
2.0	61.1	63.3	60.4	71.8	64.2 \pm 2.6
4.0	62.7	64.7	64.0	59.1	62.6 \pm 1.3
8.0	68.5	63.3	68.0	53.1	63.2 \pm 3.6
24	58.3	61.4	63.0	49.8	58.1 \pm 2.9
36	61.9	50.3	74.0	46.3	58.1 \pm 6.2
48	54.4	47.9	62.7	36.9	50.5 \pm 5.4
96	32.6	40.4	51.3	24.0	41.4 \pm 5.4
144	25.5	26.7	41.8	8.0	25.5 \pm 6.9

(-) Nivel basal de actividad de la ALDH hemática de cada uno de los voluntarios, considerado como 0 a efectos de cálculos.

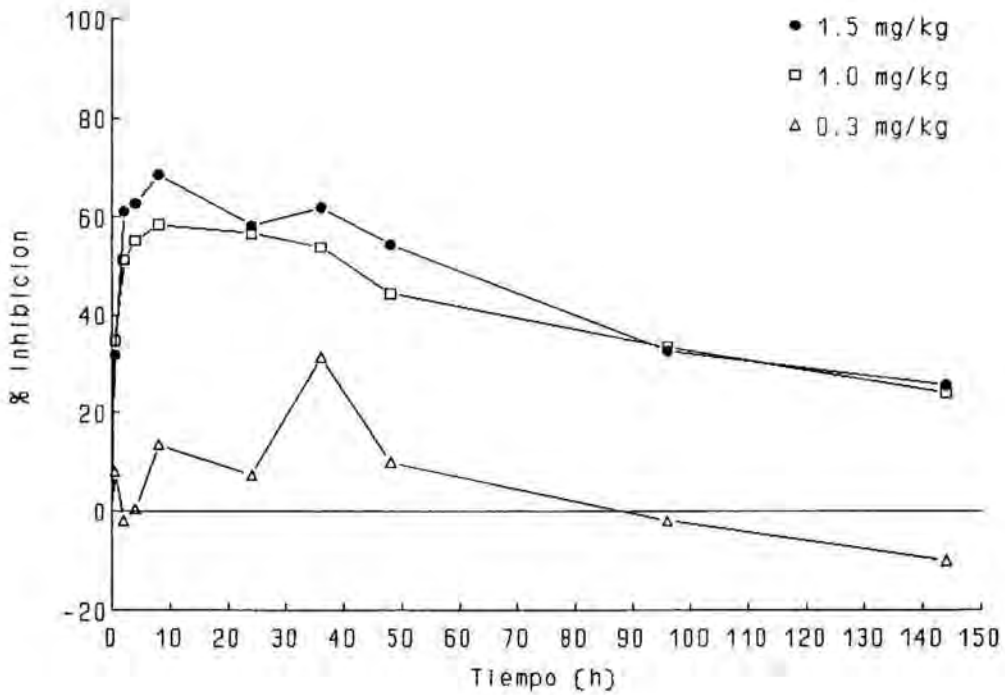


Figura 4.73. *Curvas individuales de % de inhibición de la ALDH hemática en función del tiempo, obtenidas tras la administración oral de 0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg de cianamida al voluntario n° 7.*

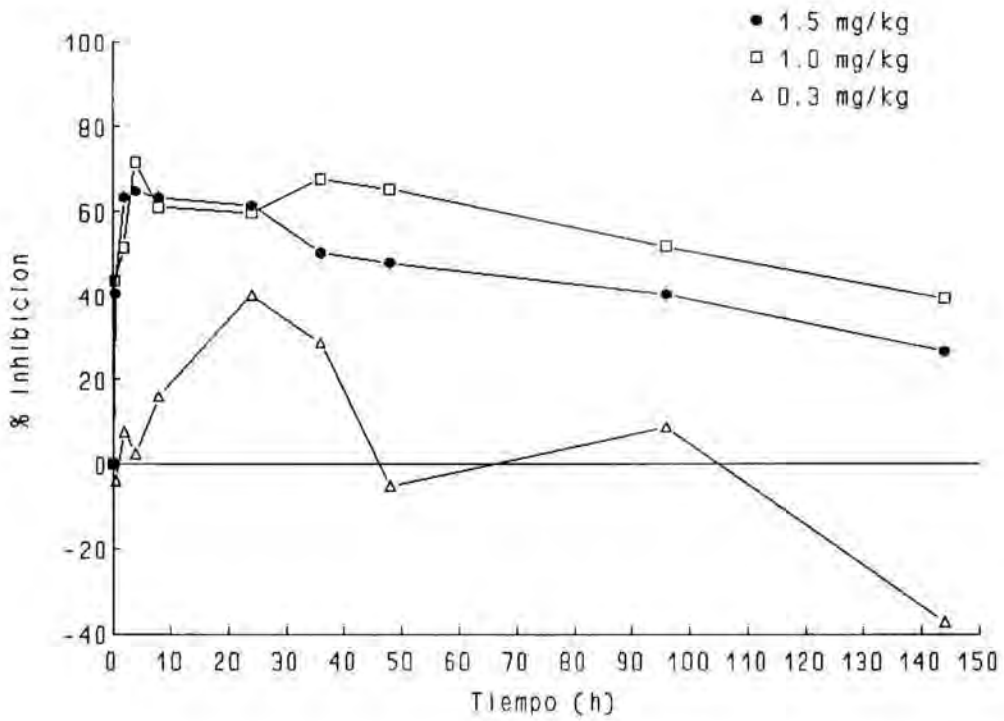


Figura 4.74. Curvas individuales de % de inhibición de la ALDH hemática en función del tiempo, obtenidas tras la administración oral de 0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg de cianamida al voluntario n° 8.

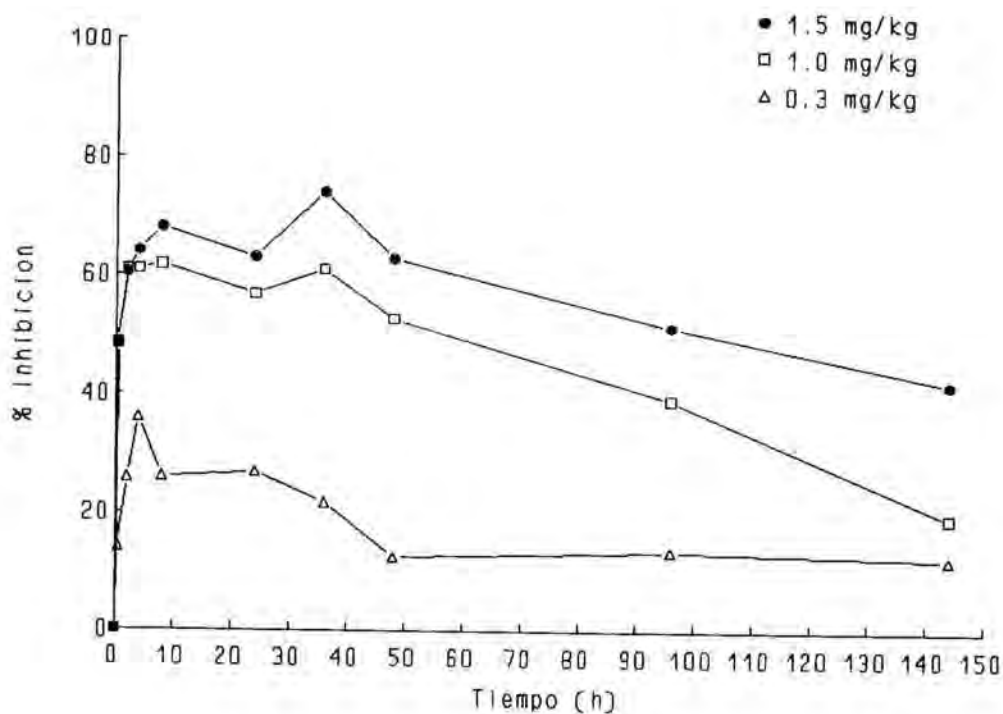


Figura 4.75. Curvas individuales de % de inhibición de la ALDH hemática en función del tiempo, obtenidas tras la administración oral de 0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg de cianamida al voluntario n° 9.

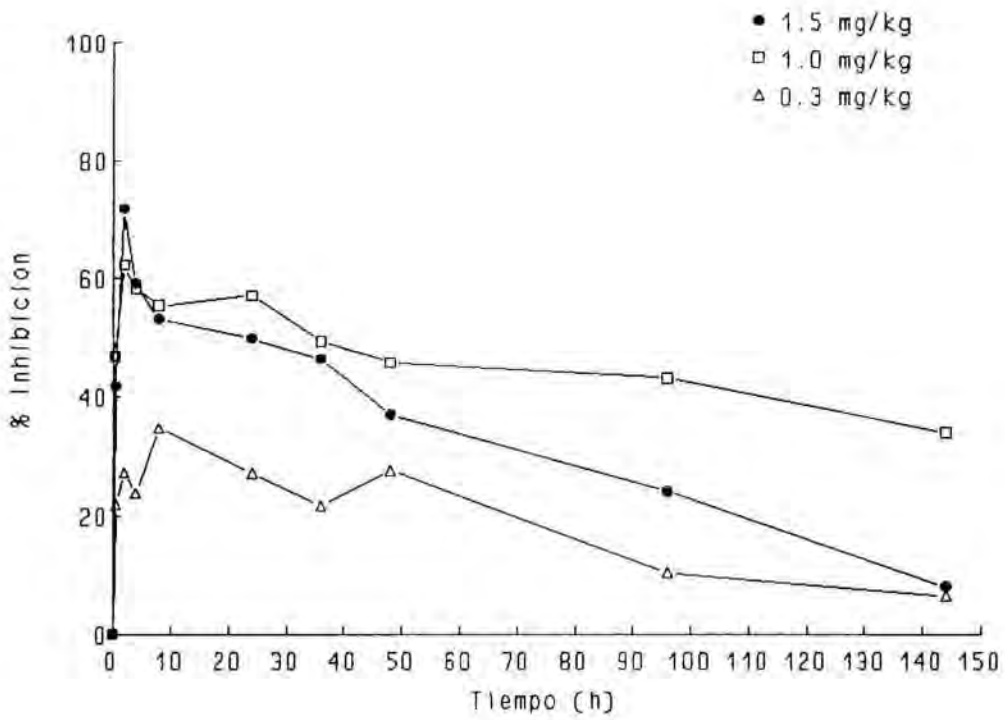


Figura 4.76. Curvas individuales de % de inhibición de la ALDH hemática en función del tiempo, obtenidas tras la administración oral de 0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg de cianamida al voluntario n° 10.

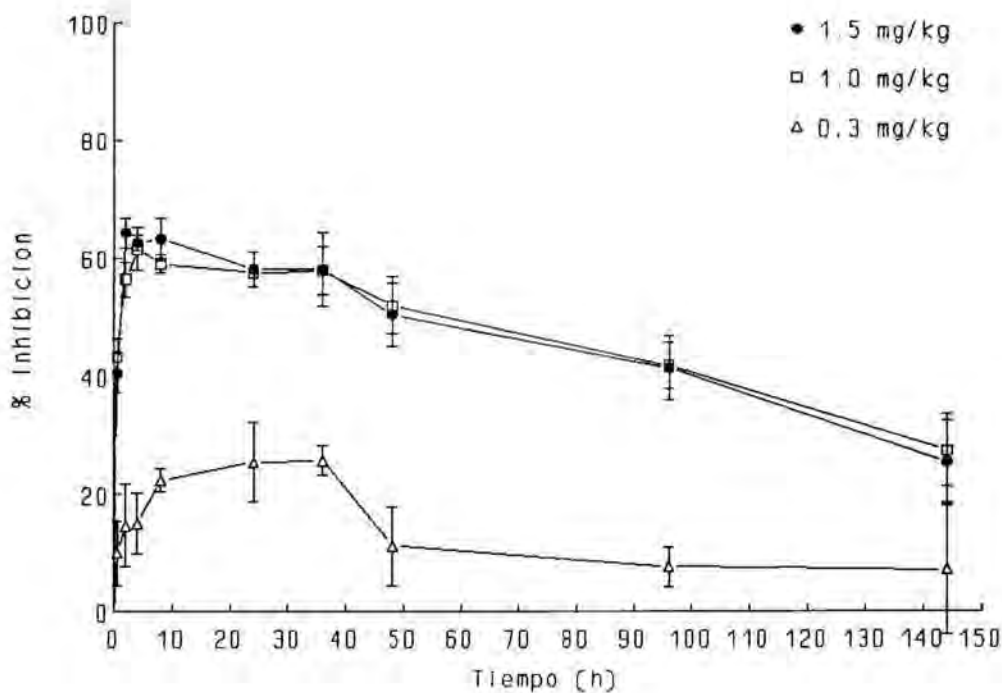


Figura 4.77. Representación gráfica correspondiente al decurso del % de inhibición de la ALDH hemática en función del tiempo (valores medios \pm ESM), observado tras la administración oral de las dosis de 0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg de cianamida, a los voluntarios n^o 7-10.

Tabla 4.78. Valores individuales y valores medios \pm ESM de la respuesta inhibitora máxima (I_{max}) y del área bajo la curva de % Inhibición-tiempo de 0 a 24 h (AUC_{0-24}), y de 0 a 144 h (AUC_{0-144}), tras la administración oral de 0.3 mg/kg de cianamida a los voluntarios n° 7-10.

Parámetro	Voluntario n°				Valor medio \pm ESM	Unidades
	7	8	9	10		
I_{max}	31.3	40.3	35.9	34.6	35.5 \pm 1.9	%
AUC_{0-24}	215.43	543.10	631.98	706.80	524.33 \pm 108.26	(%)· h
AUC_{0-144}	-	-	2364.77	2601.60	2483.19 \pm 118.42	(%)· h

(-) Actividad ALDH < 0

Tabla 4.79. Valores individuales y valores medios \pm ESM de la respuesta inhibitora máxima (I_{max}) y del área bajo la curva de % Inhibición-tiempo de 0 a 24 h (AUC_{0-24}), y de 0 a 144 h (AUC_{0-144}), tras la administración oral de 1.0 mg/kg de cianamida a los voluntarios n° 7-10.

Parámetro	Voluntario n°				Valor medio \pm ESM	Unidades
	7	8	9	10		
I_{max}	58.5	71.6	61.7	62.2	63.5 \pm 2.8	%
AUC_{0-24}	1330.08	1423.15	1404.80	1337.85	1373.97 \pm 23.45	(%)· h
AUC_{0-144}	5823.50	7972.75	6387.20	6517.65	6675.28 \pm 457.97	(%)· h

Resultados

Tabla 4.80. *Valores individuales y valores medios \pm ESM de la respuesta inhibitoria máxima (I_{max}) y del área bajo la curva de % Inhibición-tiempo de 0 a 24 h (AUC_{0-24}), y de 0 a 144 h (AUC_{0-144}), tras la administración oral de 1.5 mg/kg de cianamida a los voluntarios n° 7-10.*

Parámetro	Voluntario n°				Valor medio \pm ESM	Unidades
	7	8	9	10		
I_{max}	68.5	64.7	74.0	71.8	69.8 \pm 2.0	%
AUC_{0-24}	1473.73	1466.38	1529.10	1264.85	1433.52 \pm 57.94	(%)·h
AUC_{0-144}	6375.13	6455.38	8141.70	4570.25	6385.62 \pm 729.40	(%)·h

En la Tabla 4.81 se presentan de forma comparativa los parámetros de porcentaje de inhibición máxima y área bajo la curva de % Inhibición-tiempo, de 0 a 24 y de 0 A 144 horas, correspondientes a cada una de las dosis orales de fármaco ensayadas en voluntarios sanos. En dicha Tabla se indican también los resultados de las pruebas estadísticas efectuadas con objeto de conocer la posible existencia de diferencias significativas entre estos parámetros. Cabe destacar que en el caso del AUC_{0-144} horas, únicamente se han comparado entre sí los valores medios correspondientes a las dosis de 1 y 1.5 mg/kg.

4.3.2.2. Ajustado de modelos cinético-dinámicos a los datos experimentales tras la administración oral de cianamida a voluntarios sanos

Las Tablas 4.82-4.85 muestran los valores individuales con sus correspondientes coeficientes de variación porcentual de los parámetros hallados tras el ajustado de los modelos cinético-dinámicos 1-4 ya descritos en el apartado 3.6.2.2. de la presente Memoria, para cada uno de los voluntarios (n° 7-10) y para cada una de las tres dosis orales de cianamida ensayadas (0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg). Asimismo, dichas Tablas presentan los valores medios \pm DE de dichos parámetros correspondientes a los cuatro voluntarios, para cada una de las tres dosis mencionadas.

Las Tablas 4.86-4.87 resumen los resultados correspondientes al criterio de selección del modelo que mejor ajusta los datos experimentales (criterio de Schwarz) para cada uno de los voluntarios y para cada una de las dosis ensayadas.

Tabla 4.81. Valores medios \pm ESM ($n=4$) de la respuesta inhibitora máxima de la ALDH hemática I_{max} (%) y del área bajo la curva de % Inhibición-tiempo, de 0 a 24 horas (AUC_{0-24}) y de 0 a 144 horas (AUC_{0-144}), tras la administración oral de 0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg de cianamida a voluntarios.

Parámetro	Dosis (mg/kg)			Unidades
	0.3	1.0	1.5	
I_{max}	35.5 \pm 1.9	63.5 \pm 2.8 ^a	69.8 \pm 2.0 ^{*#a}	%
AUC_{0-24}	524.33 \pm 108.26	1373.97 \pm 23.45	1433.52 \pm 57.94	(%)· h
$AUC_{0-24}/D^{\$}$	1747.77 \pm 360.87	1373.97 \pm 23.45	955.68 \pm 38.63	(%)· h
AUC_{0-144}	2483.19 \pm 118.42	6675.28 \pm 457.97	6385.62 \pm 729.40	(%)· h
$AUC_{0-144}/D^{\$}$	8277.30 \pm 394.73	6675.28 \pm 457.97	4257.08 \pm 486.27 ^{*#a+}	(%)· h

* = $p < 0.05$ (diferencias respecto a la dosis oral de 0.3 mg/kg)

= $p < 0.05$ (diferencias respecto a la dosis oral de 1.0 mg/kg)

a = prueba t de Student para datos apareados, previo ANOVA de dos vías

+ = se han comparado los valores normalizados por la dosis

\$ = D dosis expresada en mg/kg

Resultados

Tabla 4.82. Valores individuales* y valores medios \pm DE de los parámetros obtenidos tras el ajustado del modelo 1 (monocompartimental- E_{max}) a los datos experimentales de concentración plasmática-tiempo e inhibición de la actividad de la ALDH-tiempo, tras las dosis orales de 0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg en voluntarios sanos.

Dosis (mg/kg)	Voluntario n*	V/F (ml/kg)	Cl/F (ml/kg/h) ⁻¹	K_{el} (h ⁻¹)	K_{12} (h ⁻¹)	K_{21} (h ⁻¹)	E_{max} (%)	CE_{50} (µg/ml)	n	Criterio Schwarz
0.3	7	1097.1 (94.69)	1731.7 (1368)	2.705 (110.49)	0.00254 (47745.3)		92.97 (326554.8)	0.0276 (330867.6)	1	-5.0826
	8	2260.2 (2266)	2631.4 (10.04)	7.023 (42.24)	0.0241 (36.05)		34.14 (22.81)	0.00046 (81.94)	1	-5.8926
	9	10.001 (37835.6)	2626.8 (133.73)	1.993 (132.07)	0.0131 (116.81)		57.67 (206.89)	0.00147 (420.29)	1	-15.8511
	10	768.5 (43.46)	1210.4 (21.25)	6.836 (71.8)	0.00000104 (4777570)		100 (12164.7)	0.00000104 (4785023)	1	-16.9285
	$\bar{x} \pm DE$	1043.0 \pm 951.5	2050.1 \pm 701.7	4.639 \pm 2.002	0.00993 \pm 0.0110		71.20 \pm 30.88	0.00117 \pm 0.00122		
1.0	7	18574 (31.24)	1446.4 (15.85)	3.037 (54.17)	0.0178 (15.11)		66.67 (7.95)	0.00200 (29.74)	1	-21.5295
	8	1517.9 (33.5)	1134.2 (24.45)	4.93 (51.82)	0.0117 (31.09)		75.73 (11.88)	0.00161 (46.81)	1	-29.9386
	9	1590.0 (23.38)	1086.7 (17.9)	13.892 (82.95)	0.0223 (9.78)		68.78 (4.33)	0.00204 (26.36)	1	-21.1279
	10	13228 (24.56)	1348.1 (18.61)	17.998 (109.63)	0.0130 (25.35)		67.73 (11.5)	0.00166 (43.69)	1	-29.375
	$\bar{x} \pm DE$	1572.0 \pm 221.2	1253.9 \pm 171.5	9.964 \pm 7.148	0.0162 \pm 0.00484		69.73 \pm 4.09	0.00183 \pm 0.00022		
1.5	7	33136 (139.43)	2716.1 (28.29)	1.105 (133.07)	0.0217 (14.79)		73.36 (7.13)	0.00141 (33.25)	1	-17.3466
	8	1151.0 (32.55)	1130.7 (2113)	5.340 (55.38)	0.0144 (16.71)		82.80 (11.84)	0.00556 (32.22)	1	-33.0955
	9	862.6 (19.94)	725.6 (16.01)	18.719 (61.33)	0.0100 (25.38)		83.88 (12.05)	0.00474 (38.79)	1	-38.576
	10	1143.8 (21.93)	899.3 (17.5)	16.889 (62.54)	0.0257 (24.43)		78.13 (20.58)	0.01123 (57.29)	1	-39.467
	$\bar{x} \pm DE$	1617.9 \pm 1138.5	1367.9 \pm 914.0	10.513 \pm 8.627	0.0180 \pm 0.00707		79.54 \pm 4.82	0.00574 \pm 0.00408		

* se detallan entre paréntesis los valores de los coeficientes de variación porcentual de cada uno de los parámetros.

Tabla 4.83. Valores individuales* y valores medios \pm DE de los parámetros obtenidos tras el ajustado del modelo 2 (monocompartimental- E_{max} sigmoideo) a los datos experimentales de concentración plasmática-tiempo e inhibición de la actividad de la ALDH-tiempo, tras las dosis orales de 0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg en voluntarios sanos.

Dosis (mg/kg)	Voluntario n°	V/R (ml/kg)	C ₁ /F (ml/kg h ⁻¹)	K _e (h ⁻¹)	K ₁₂ (h ⁻¹)	E _{max} (%)	CE ₅₀ (ng/ml)	n	Criterio Schwarz
0.3	7	770.0 (326.76)	1712.7 (14.00)	1.875 (310.35)	0.00059 (12880.5)	97.53 (5.40 x 10 ⁷)	0.00567 (1.43 x 10 ⁵)	0.537 (41930.2)	-6.1078
	8	2380.8 (23.74)	2636.0 (10.47)	6.972 (44.02)	0.0202 (52.65)	31.35 (24.28)	0.00044 (47.87)	1.476 (95.24)	-7.1765
	9	3232.4 (27.07)	3533.1 (15.69)	13.166 (107.13)	0.0118 (53.58)	100 (603.2)	0.00240 (1018.8)	0.965 (158.5)	-12.6750
	10	766.1 (46.52)	1210.5 (22.72)	6.811 (83.09)	0.000012 (1.51 x 10 ⁵)	82.51 (1.8 x 10 ⁶)	0.00376 (2.45 x 10 ¹⁰)	0.126 (5.68 x 10 ⁵)	-18.3298
	$\bar{x} \pm$ DE	17623 \pm 1212.0	2273.0 \pm 1026.7	7.206 \pm 4.624	0.00815 \pm 0.00969	77.8 \pm 31.9	0.00256 \pm 0.00155	0.776 \pm 0.179	
1.0	7	1896.6 (53.80)	1421.1 (17.03)	2.87 (58.04)	0.0194 (19.08)	86.66 (49.02)	0.00418 (167.98)	0.63 (54.84)	-22.0712
	8	1510.4 (34.8)	1139.1 (25.41)	4.919 (53.86)	0.0121 (23.67)	66.18 (15.85)	0.00152 (33.04)	1.75 (103.78)	-31.3107
	9	1582.7 (23.73)	1098.2 (18.28)	15.703 (95.82)	0.0197 (15.07)	65.68 (4.92)	0.00211 (22.36)	1.31 (15.95)	-21.8859
	10	1335.7 (26.16)	1354.7 (19.67)	16.813 (107.73)	0.0169 (40.62)	99.99 (129.52)	0.00559 (61.599)	0.437 (136.6)	-29.6068
	$\bar{x} \pm$ DE	18550.3 \pm 14614.1	1253.3 \pm 158.7	10.08 \pm 7.20	0.0170 \pm 0.0035	79.63 \pm 16.73	0.00335 \pm 0.0019		
1.5	7	2820.4 (820.69)	2649.3 (29.7)	0.889 (803.77)	0.0233 (16.93)	99.99 (42.38)	0.00363 (135.78)	0.597 (42.34)	-17.2475
	8	1108.0 (35.23)	1099.3 (22.32)	4.432 (55.70)	0.0166 (20.64)	100 (51.73)	0.00946 (160.83)	0.690 (55.92)	-33.2713
	9	859.6 (20.60)	725.7 (16.55)	18.855 (63.67)	0.0098 (20.05)	70.41 (14.98)	0.00419 (22.80)	1.88 (83.68)	-39.7247
	10	1145.4 (22.95)	871.1 (18.22)	16.177 (63.76)	0.0338 (42.96)	100 (73.39)	0.0254 (264.37)	0.59 (78.11)	-40.3677
	$\bar{x} \pm$ DE	1483.4 \pm 900.3	1342.9 \pm 889.3	10.09 \pm 8.77	0.0209 \pm 0.0102	92.6 \pm 14.8	0.0102 \pm 0.0092	0.94 \pm 0.63	

* se detallan entre paréntesis los valores de los coeficientes de variación porcentual de cada uno de los parámetros.

Tabla 4.84. Valores individuales* y valores medios \pm DE de los parámetros obtenidos tras el ajustado del modelo 3 (bicompartimental- E_{max}) a los datos experimentales de concentración plasmática-tiempo e inhibición de la actividad de la ALDH-tiempo, tras las dosis orales de 0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg en voluntarios sanos.

Dosis (mg/kg)	Voluntario n°	V_d/F (ml/kg)	Cl/F (ml/kg a ⁻¹)	α (a ⁻¹)	β (a ⁻¹)	k_{12} (a ⁻¹)	k_{21} (a ⁻¹)	k_{10} (a ⁻¹)	E_{max} (%)	CH_{50} (µg/ml)	n	Criterio Schwarz
0.3	10	528.3 (288.98)	369.1 (281.746)	3.3477 (320.78)	0.0440 (3825.5)	4.999 (33328)	0.00237 (26080.2)	100 (1734.54)	0.00354 (25817.99)	1	-16.1790	
	7	1832.5 (37.69)	127.4 (71990.6)	0.7825 (32.9)	0.00010 (801705)	2.783 (62.56)	0.0232 (91.57)	66.05 (8.18)	0.00232 (95.93)	1	-23.5078	
	8	1000 (1320.8)	1403.9 (49.51)	23.9910 (689.44)	0.3737 (43.36)	10 (1197.47)	0.00930 (43.02)	83.26 (21.74)	0.00173 (89.24)	1	-42.2069	
1.0	9	1099.8 (28.54)	784.4 (40.12)	1.3833 (25.22)	0.0304 (73.55)	9.666 (65.21)	0.0280 (46.7)	75.30 (7.85)	0.00423 (58.47)	1	-18.2146	
	10	467.5 (2176)	1586.1 (9.47)	5.1750 (2182.2)	0.4433 (40.99)	5.288 (2199.6)	0.0101 (32.93)	78.26 (23.69)	0.00213 (54.73)	1	-21.6724	
	$\bar{x} \pm DE$	1100.0 \pm 561.7	975.45 \pm 661.35	7.8330 \pm 10.9461	0.2119 \pm 0.2291	6.922 \pm 3.522	0.0177 \pm 0.0094	75.72 \pm 7.24	0.00260 \pm 0.00111			
1.5	8	595.4 (6966.3)	1187.2 (23.71)	2.7008 (7066.4)	0.4853 (355.2)	2.757 (6992.7)	0.0134 (21.39)	87.88 (15.51)	0.00611 (36.62)	1	-34.2229	
	9	700 (1550.4)	893.6 (36.11)	15.4027 (1173.9)	0.6867 (26.01)	6.00 (1634.3)	0.0072 (50.74)	100 (38.79)	0.00593 (81.21)	1	-52.5538	
	10	728.9 (33.06)	1048.5 (13.57)	1.8575 (41.65)	0.3496 (86.28)	9.450 (58.03)	0.0211 (27.63)	98.13 (37.77)	0.0162 (70.85)	1	-35.996	
$\bar{x} \pm DE$	674.8 \pm 70.2	1043.1 \pm 146.9	6.647 \pm 7.949	0.5072 \pm 0.1696	6.069 \pm 3.347	0.0139 \pm 0.0070	95.34 \pm 6.53	0.0094 \pm 0.0039				

* se detallan entre paréntesis los valores de los coeficientes de variación porcentual de cada uno de los parámetros.

Tabla 4.85. Valores individuales* y valores medios \pm DE de los parámetros obtenidos tras el ajustado del modelo 4 (bicompartimental- E_{max} sigmoideo) a los datos experimentales de concentración plasmática-tiempo e inhibición de la actividad de la ALDH-tiempo, tras las dosis orales de 0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg en voluntarios sanos.

Dosis (mg/kg)	Voluntario n°	V_1/F (ml/kg)	Cl/F (ml/kg s ⁻¹)	k_1 (h ⁻¹)	k_2 (h ⁻¹)	k_{12} (h ⁻¹)	k_{21} (h ⁻¹)	E_{max} (%)	CE_{50} (μ g/ml)	n	Criterio Schwarz	
0.3	10	418.2 (4111.6)	685.3 (1891.8)	3.648 (4228.8)	0.1271 (4089.6)	4.046 (4159.9)	0.00524 (8470.4)	100 (9755.87)	0.00215 (7085.8)	7.53 (161.81)	-13.0783	
	7	1466.2 (80.21)	1385.6 (88438.31)	0.78 (135.77)	0.001 (495057.5)	3.055 (116.57)	0.0194 (1141.79)	84.94 (3049.79)	0.00483 (22722.32)	0.26 (3323.88)	-37.1888	
	8	737.8 (26169.5)	1400.3 (23.06)	2.5975 (26139.9)	0.3497 (129.1)	2.585 (26144.9)	0.00982 (28.24)	65.33 (14.82)	0.00146 (29.65)	2.37 (112.5)	-32.523	
	9	1010.9 (39.4)	1249.3 (15.03)	1.688 (52.3)	0.2817 (114.92)	8.547 (76.04)	0.0155 (19.88)	66.26 (61.4)	0.00235 (17.57)	1.64 (32.02)	-19.4447	
	10	557.2 (119.07)	1582.1 (10.11)	4.3074 (126.01)	0.4273 (46.73)	6.330 (144.52)	0.0127 (52.22)	99.99 (165.16)	0.00436 (576.48)	0.597 (171.92)	-22.7573	
$\bar{X} \pm DE$	943.0 \pm 395.5	1404.3 \pm 136.6	2.3432 \pm 1.5051	0.2649 \pm 0.1857	5.129 \pm 2.822	0.0144 \pm 0.0041	79.13 \pm 16.58	0.00325 \pm 0.00161				
1.5	8	592.8 (4645.98)	1167.0 (31.65)	2.6900 (4495.5)	0.4717 (571.3)	2.528 (4621.8)	0.0151 (38.48)	100 (84.63)	0.00873 (254.25)	0.77 (97.64)	-34.9290	
	9	353.5 (551.74)	896.0 (12.89)	6.4046 (993.8)	0.6506 (16.51)	7.563 (577.9)	0.00721 (24.62)	72.48 (21.01)	0.00381 (18.83)	2.27 (95.2)	-37.3518	
	10	695.1 (40.91)	1051.7 (14.09)	2.0359 (55.06)	0.4115 (69.51)	8.571 (65.94)	0.0740 (45.41)	100 (78.87)	0.0181 (203.84)	0.84 (82.68)	-37.483	
	$\bar{X} \pm DE$	547.1 \pm 175.3	1038.2 \pm 136.0	3.6902 \pm 2.3995	0.5113 \pm 0.1244	6.221 \pm 3.237	0.0154 \pm 0.0084	90.83 \pm 15.89	0.0102 \pm 0.0073	1.29 \pm 0.85		

* se detallan entre paréntesis los valores de los coeficientes de variación porcentual de cada uno de los parámetros.

Resultados

Tabla 4.86. Resultados correspondientes a la selección del modelo cinético-dinámico óptimo tras la administración oral de 0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg de cianamida a los voluntarios n° 7-8.

Voluntario n°	Dosis	Modelo	Criterio Schwarz	Selección Modelo
7	0.3	1	- 5.0826	1
7		2	- 6.1078	
7		3	-	
7		4	-	
7	1.0	1	- 21.5295	1
7		2	- 22.0712	
7		3	- 23.5078	
7		4	- 37.1888	
7	1.5	1	- 17.3466	2
7		2	- 17.2475	
7		3	-	
7		4	-	
8	0.3	1	- 5.8326	1
8		2	- 7.1765	
8		3	-	
8		4	-	
8	1.0	1	- 29.9396	1
8		2	- 31.3107	
8		3	- 42.2069	
8		4	-32.523	
8	1.5	1	- 33.0955	1
8		2	- 33.2713	
8		3	- 34.2229	
8		4	-34.9290	

(-) El modelo no ajustó los datos experimentales

Tabla 4.87. Resultados correspondientes a la selección del modelo cinético-dinámico óptimo tras la administración oral de 0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg de cianamida a los voluntarios n° 7-8.

Voluntario n°	Dosis	Modelo	Criterio Schwarz	Selección Modelo
9	0.3	1	-15.8511	2
9		2	-12.6750	
9		3	-	
9		4	-	
9	1.0	1	- 21.1279	1
9		2	- 21.8859	
9		3	- 18.2146	
9		4	- 19.4447	
9	1.5	1	- 38.5760	2
9		2	- 39.7347	
9		3	- 52.5533	
9		4	- 37.3518	
10	0.3	1	- 16.9285	1
10		2	- 18.3298	
10		3	- 16.1730	
10		4	- 13.0783	
10	1.0	1	- 29.3750	1
10		2	- 29.6069	
10		3	- 21.6724	
10		4	-22.7373	
10	1.5	1	- 39.4670	1
10		2	- 40.3677	
10		3	- 35.9960	
10		4	-34.9290	

(-) El modelo no ajustó los datos experimentales

Resultados

4.3.2.3. Estudio de correlación entre el comportamiento farmacocinético y el comportamiento farmacodinámico del fármaco en voluntarios sanos

En la Figura 4.78 se presenta, la relación existente entre la respuesta farmacodinámica, representada por el % de inhibición de la ALDH hemática (Tabla 4.79), y la respuesta farmacocinética, dada por los niveles plasmáticos del fármaco, en función del tiempo (Tabla 4.37), tras la administración oral de 1 mg/kg de cianamida a los voluntarios n ° 7-10.

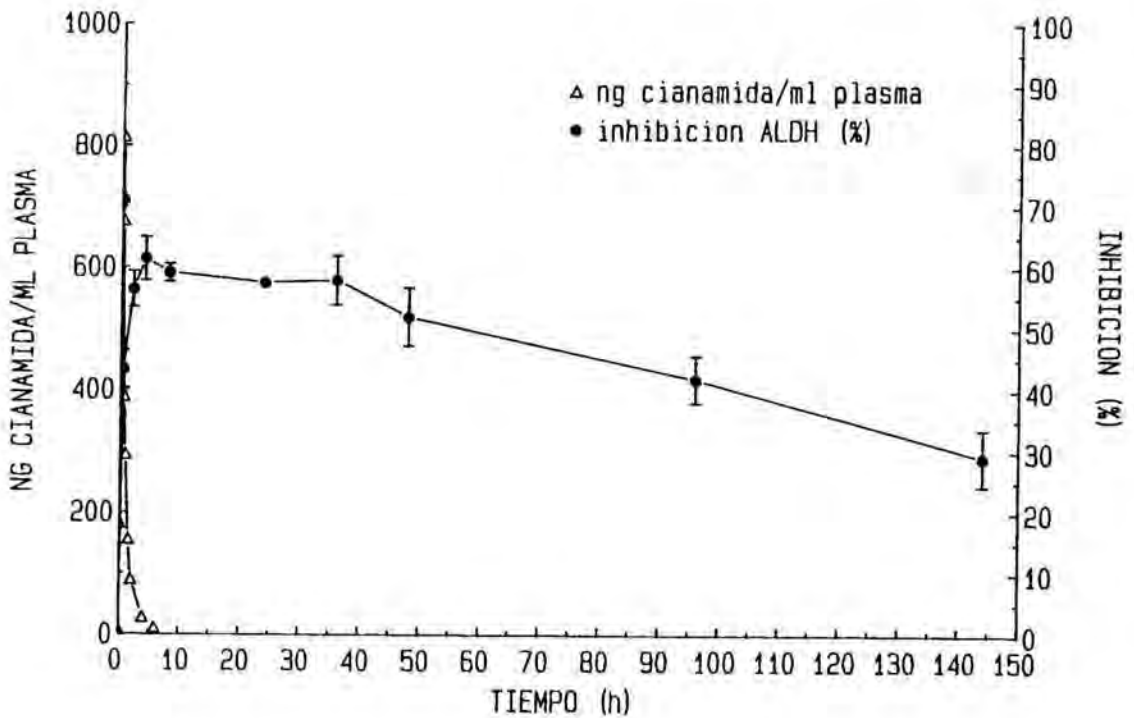


Figura 4.78. Representación gráfica correspondiente a la relación entre los porcentajes de inhibición de la ALDH hemática y las concentraciones plasmáticas de cianamida tras la administración oral de 1 mg/kg de fármaco a los voluntarios n ° 7-10.

DISCUSSION

V. DISCUSION

5.1. ESTUDIOS FARMACOCINETICOS

5.1.1. Estudios farmacocinéticos en el animal de experimentación

5.1.1.1. Estudio farmacocinético en la rata

Respecto al estudio farmacocinético compartimental, realizado con la cianamida administrada por vía intravenosa y utilizando la rat^a como animal de experimentación, tras el ajustado de los distintos modelos ensayados (mono- y bicompartimental) a los resultados experimentales, de concentraciones plasmáticas-tiempo, el criterio utilizado para la discriminación de modelos (criterio de MAICE) pone de manifiesto que el ajustado que mejor satisface los resultados experimentales es el correspondiente al modelo bicompartimental.

Los resultados obtenidos, expuestos en la Tabla 5.1, permiten afirmar que la permanencia del fármaco en el organismo animal es fugaz a juzgar por el valor obtenido para el aclaramiento plasmático, ($Cl_p = 129 \text{ (ml/kg)·min}^{-1}$) y para la semivida de eliminación ($t_{1/2} = 14.98 \text{ min}$).

Cabe comentar asimismo, que el valor hallado para el volumen de distribución ($V_d = 2.79 \text{ l/kg}$), se estima por exceso. Este valor aparente es indicativo de la propiedad de la cianamida de fijarse en zonas anatómicas extraplasmáticas e incluso a los elementos formes de la sangre, posiblemente a los hematíes, que englobarían al fármaco de forma que éste no se detectaría durante el proceso analítico de las muestras plasmáticas.

El tratamiento farmacocinético no compartimental llevado a cabo, confirma la información obtenida respecto a la fugacidad en la permanencia de la cianamida en la rata. En efecto, mediante este tipo de tratamiento farmacocinético el valor del aclaramiento plasmático (Cl_p) ha sido de 121.4

Discusión

(ml/kg)·min⁻¹, siendo el valor de la semivida hallado de 34.5 minutos (Tabla 5.1). Por otra parte, el valor obtenido para el tiempo medio de residencia (MRT) ha sido de 28.1 minutos, circunstancia que reafirma el corto tiempo de permanencia del fármaco en el organismo. Cabe destacar la concordancia hallada entre los valores del aclaramiento plasmático obtenidos tras el tratamiento compartimental y no compartimental, concordancia que, por otra parte, no se observa para el valor de la semivida de eliminación, y ello surge como consecuencia del criterio de asunción utilizado en la selección de modelos, que ha obligado a la elección del modelo monocompartimental tras el ajustado a los datos experimentales, y de acuerdo con los valores de los parámetros estadísticos utilizados en la discriminación (criterio de MAICE, CV%).

Son muy escasos los estudios farmacocinéticos realizados con la cianamida, a juzgar por las referencias bibliográficas publicadas sobre el tema. Dentro de este escaso bagaje bibliográfico, cabe resaltar el trabajo publicado por Obach y col. (Obach y col., 1979) que utilizando una técnica analítica menos sensible y selectiva que la empleada en la presente Memoria, obtuvieron tras la administración intravenosa de cianamida a la rata a las dosis de 17.5 y 35 mg/kg, valores para la semivida de eliminación del fármaco de 27.60 y 31.39 minutos, respectivamente, coincidiendo dichos valores con el obtenido en el presente trabajo, en el cual, la dosis administrada ha sido sensiblemente menor (2 mg/kg).

Sin embargo, el valor del aclaramiento plasmático de la cianamida obtenido por dichos investigadores a las dosis ensayadas, ($Cl_p = 22.3$ (ml/kg)·min⁻¹ tras la dosis de 17.5 mg/kg, y $Cl_p = 18.2$ (ml/kg)·min⁻¹ tras la dosis de 35 mg/kg), resultó ser mucho más bajo que el hallado en el presente trabajo a una dosis mucho menor ($Cl_p = 121.4$ (ml/kg)·min⁻¹, tras una dosis de 2 mg/kg). Estos resultados permiten suponer un comportamiento farmacocinético no lineal de la cianamida en la rata.

Los resultados obtenidos tras la administración oral de la cianamida a la rata a la dosis de 2 mg/kg, muestran que la concentración plasmática máxima alcanzada (C_{max}) es de 390 ng/ml y el tiempo que tarda en alcanzarse la referida concentración es de 5 minutos. Por otra parte, el tiempo medio de absorción (MAT) es bajo, con un valor de 10 minutos. Estos resultados son indicativos de que la cianamida posee una rápida velocidad de absorción tras su administración por vía oral y permiten sugerir que este hecho podría deberse a su bajo peso molecular (40 Daltons) y a su elevada hidrosolubilidad (>80 % p/p, a 25 °C), características que probablemente le permiten atravesar las membranas absorbentes por convección, hecho que reportaría un elevado rendimiento en su proceso de absorción en lo que respecta a su velocidad. Sin embargo, si se contempla el proceso de absorción en términos de magnitud, la fracción de fármaco que accede inalterado a la circulación sistémica es relativamente baja (70%). Este valor es inferior al obtenido por Valentí y col. (Valentí y col., 1984) que tras la administración oral del fármaco a la rata a la dosis de 35 mg/kg hallaron un valor del 93% para dicho parámetro.

Estos resultados, en principio, son indicativos de que la cianamida sufre un efecto de primer paso que tiende a saturarse al incrementarse las dosis administradas.

Cabe, finalmente, indicar que la sensibilidad de la metodología analítica utilizada ha condicionado el estudio farmacocinético de la cianamida en la rata a partir de valores promedios de concentraciones plasmáticas, no siendo posible disponer de farmacocinéticas individuales, debido al volumen de muestra requerido a cada tiempo, para que sea detectable la concentración de fármaco.

Discusión

Tabla 5.1. Valores medios* de los parámetros referenciados, hallados tras la administración intravenosa de cianamida a una dosis de 2 mg/kg a la rata.

Parámetro	Método		Unidades
	Compartmental	No compartmental	
$t_{1/2}$	14.98	34.5	min
Cl_p	129.0	121.4	(ml/kg) · min ⁻¹
V_d	2.79	3.41	l/kg
MRT	21.61	28.1	min

* dado que provienen de niveles promedio no se dispone del valor del error estándar

5.1.1.2. Estudio farmacocinético en el perro

Consecutivamente a la administración intravenosa de la cianamida a los 5 perros utilizados en el ensayo, se ha puesto de manifiesto que los modelos farmacocinéticos abiertos de dos y tres compartimientos ajustan satisfactoriamente los niveles plasmáticos obtenidos. Debe destacarse, sin embargo, que tras la aplicación del ensayo de MAICE, para 3 y para 2 de los 5 animales ensayados tras las dosis de 4 y 2 mg/kg, respectivamente, ha sido el modelo bicompartimental el que ha ajustado con mayor probabilidad los resultados experimentales; mientras que tras la dosis de 1 mg/kg el modelo bicompartimental ha resultado ser el de elección en todos los casos. Por otra parte, en los animales en los que de acuerdo con el criterio de MAICE, el modelo tricompartmental es el que mejor ajusta los resultados experimentales, éste conlleva una alta imprecisión en los valores de los parámetros farmacocinéticos estimados (CV% del orden del 18.81 al 6607 %); por este motivo, se ha adoptado el modelo abierto de dos compartimientos para el cálculo de los parámetros farmacocinéticos de la cianamida en el perro.

Los resultados obtenidos tras el tratamiento no compartimental de los datos experimentales permiten deducir que la cianamida presenta, dentro del ámbito de dosis ensayadas un comportamiento farmacocinético no-lineal. En efecto, de acuerdo con los resultados de la Tabla 5.2, se presentan diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre los valores medios hallados para la semivida, con un incremento de este parámetro en función de la dosis, y entre los valores medios obtenidos para el aclaramiento plasmático, disminuyendo en este caso el valor del parámetro al aumentar las dosis. La aseveración anterior viene confirmada por otro indicador de la linealidad o no-linealidad cinética: el área bajo la curva normalizada por la dosis ($AUC_{0-\infty}/D$). En la Tabla 5.2, se observa que, tras el tratamiento no compartimental de los datos experimentales, se presentan diferencias estadísticamente significativas con respecto a la dosis de 1 mg/kg de los valores medios obtenidos con las otras dos dosis ensayadas (2 y 4 mg/kg) ($p < 0.05$). No se presentan, sin embargo, diferencias estadísticamente significativas entre las dosis de 2 y 4 mg/kg.

El tratamiento compartimental de los resultados experimentales pone de manifiesto, también en este caso, una permanencia fugaz del fármaco en el organismo. Los valores de la semivida hallados fueron de 40.7, 45.8 y 63.1 minutos tras la administración en bolus intravenoso de las dosis de 1, 2 y 4 mg/kg de cianamida, respectivamente.

Los valores promedio del aclaramiento plasmático, lógicamente también son indicativos de la rapidez con que el fármaco se elimina del organismo. Para las dosis ensayadas, 1, 2 y 4 mg/kg, los valores medios de dicho parámetro resultaron ser de 19.0, 13.2 y 12.7 (ml/kg)·min⁻¹, respectivamente.

El valor promedio hallado para el volumen de distribución en condiciones de estado de equilibrio estacionario está comprendido entre 0.77 y 0.99 l/kg.

Tabla 5.2. Valores medios \pm ESM de los parámetros referenciados para la cianamida administrada al perro por vía intravenosa a las dosis de 1, 2 y 4 mg/kg.

Parámetro	Método Compartmental			Método No Compartmental			Unidades
	1 mg/kg	2 mg/kg	4 mg/kg	1 mg/kg	2 mg/kg	4 mg/kg	
$t_{1/2\alpha}$	40.7 \pm 4.1	45.8 \pm 3.7	63.1 \pm 8.2	37.7 \pm 3.9	47.9 \pm 1.8	60.5 \pm 3.7 ^a	min
Cl_p	19.0 \pm 0.8	13.2 \pm 0.7 ^a	12.7 \pm 1.7 ^a	19.8 \pm 1.0	13.4 \pm 0.6 ^a	12.6 \pm 1.7 ^a	(ml/kg) · min ⁻¹
V_{du}	0.92 \pm 0.06	0.77 \pm 0.06	0.99 \pm 0.17	0.95 \pm 0.05	0.83 \pm 0.05	1.01 \pm 0.18	l/kg
$AUC_{0-\infty}/D^b$	52.89 \pm 2.43	76.48 \pm 3.91 ^a	83.22 \pm 8.57 ^a	53.06 \pm 2.57	77.56 \pm 3.68 ^a	84.97 \pm 8.63 ^a	(μ g/ml) · min

^a = p < 0.05 (diferencias respecto a la dosis de 1 mg/kg)
^a = prueba t de Student para datos apareados, previo ANOVA de dos vías
^b = D, dosis expresada en mg/kg

Cabe destacar el buen grado de concordancia entre los valores de los parámetros farmacocinéticos obtenidos para la cianamida administrada por vía intravenosa al perro mediante las aproximaciones compartimental y no compartimental.

El estudio farmacocinético por vía oral se ha realizado administrando una dosis de 4 mg/kg de cianamida. Los resultados experimentales indican que el fármaco posee una buena absorción en lo que se refiere a la velocidad de dicho proceso, ya que el valor promedio de T_{max} es de 47 minutos. Sin embargo, se ha observado una gran variabilidad para este parámetro, pues su valor medio (47 minutos) proviene de valores extremos muy distanciados: 12 y 129 minutos. Este hecho podría atribuirse a la variabilidad interindividual que han presentado los animales utilizados en lo que respecta al vaciado gástrico de la dosis administrada.

La elevada absorción de la cianamida se pone también de manifiesto a través del valor obtenido para el tiempo medio de absorción (MAT) que, en nuestras condiciones experimentales, ha resultado ser de 24 minutos. Cabe destacar que el valor promedio de la semivida de eliminación obtenida a partir de la fase monoexponencial terminal de la curva de niveles plasmáticos tras la administración del fármaco por vía oral, es de 60.8 minutos, valor que coincide prácticamente con el obtenido tras administrar la cianamida por vía intravenosa (60.5 minutos). Estos resultados permiten afirmar, por una parte, que no se presentan absorciones residuales y confirmar, por otra, la ausencia de un fenómeno de "flip-flop".

Si se considera el proceso de absorción de la cianamida en magnitud, los resultados experimentales obtenidos permiten afirmar que la biodisponibilidad absoluta en magnitud es relativamente baja, con un valor promedio del 63.4%. Estos resultados, igual que ocurre cuando se utiliza la rata como animal de experimentación, se deben probablemente a que la cianamida sufre un efecto de primer paso, fenómeno que sería el responsable de su baja biodisponibilidad.

5.1.1.3. Comparación del comportamiento farmacocinético de la cianamida en la rata y en el perro

El estudio comparativo objeto del presente epígrafe, se ha realizado, tomando como referencia los valores de los parámetros obtenidos tras el tratamiento no compartimental de los resultados experimentales hallados consecutivamente a la administración intravenosa de 2 mg/kg de cianamida, a la rata y al perro. Como consecuencia de no haber obtenido un buen ajustado del modelo de elección, a los datos experimentales, en el caso de la rata obliga a considerar en dicha comparación únicamente los parámetros hallados tras el tratamiento no compartimental, además del hecho de que las dos especies ensayadas no se ajustan al mismo modelo.

Respecto al proceso de eliminación de la cianamida, éste es más rápido en la rata que en el perro. En efecto, de acuerdo con los resultados de la Tabla 5.3 la semivida de eliminación de la cianamida es ligeramente más corta en la rata (34.5 min) que en el perro (47.9 min).

Sin embargo, el valor hallado para el aclaramiento plasmático (Cl_p) es el que pone de manifiesto con mayor énfasis estas diferencias. El valor promedio de dicho parámetro en el perro ha resultado ser de $13.4 \text{ (ml/kg)·min}^{-1}$, mucho menor que en la rata, $121.4 \text{ (ml/kg)·min}^{-1}$.

También corroboran estas diferencias los valores medios correspondientes al tiempo medio de residencia (MRT), 28.1 min para la rata y 61.8 min para el perro (Tabla 5.3). En la introducción de la presente Memoria ya se ha comentado que Shirota y col. (Shirota y col., 1984) publicaron que el metabolito mayoritario de la cianamida, la N-acetilcianamida se genera por medio de la N-acetil-transferasa procedente de hígado, confirmando que la acetilación de la cianamida en el perro se realiza a una velocidad muy inferior en el perro con respecto a otras especies animales. Así pues, dicho proceso bioquímico es,

seguramente, el responsable de la menor velocidad de eliminación de la cianamida hallada en el perro respecto a la rata en el presente trabajo experimental.

Tabla 5.3. Valores medios \pm ESM de los principales parámetros farmacocinéticos, hallados por el procedimiento no compartimental tras la administración intravenosa de cianamida a una dosis de 2 mg/kg a la rata y al perro.

Parámetro	Especie animal		Unidades
	Rata ^a	Perro	
$t_{1/2}$	34.5	47.9 \pm 1.8	min
Cl_p	121.4	13.4 \pm 0.6	(ml/kg)· min ⁻¹
V_{dss}	3.41	0.83 \pm 0.05	l/kg
MRT	28.1	61.8 \pm 2.1	min

a) dado que provienen de valores promedio no se dispone del valor del error estándar

En cuanto al volumen de distribución en estado de equilibrio estacionario (V_{dss}) éste es aproximadamente cuatro veces superior en la rata (3.41 l/kg) que en el perro (0.83 l/kg). El carácter aparente de dicho parámetro, permite afirmar que en la rata, la cianamida se fija a proteínas tisulares o bien queda retenida en el interior de elementos formes de la sangre, fenómeno que no ocurre en el perro. De hecho, se ha demostrado ya que la cianamida presenta gran afinidad por los eritrocitos de la rata (Obach y col., 1979) y no por los eritrocitos del perro (Obach y col., 1984).

Desde el punto de vista de la absorción de la cianamida, puede considerarse que ésta es rápida, no presentándose diferencias substanciales, a juzgar por los valores medios hallados de T_{max} (5 min en la rata y 47 min en el perro), así como de MAT (10 min en la rata y 24 min en el perro), en ambas especies tras dosis orales de 2 mg/kg.

Discusión

El volumen de administración utilizado en la rata fue de 10 ml/kg y en el perro de alrededor de 50 μ l/kg. Este hecho condiciona el proceso de vaciado gástrico que lógicamente será más rápido en la rata que en el perro de modo que este fenómeno ha influido en la velocidad de absorción de la cianamida en ambas especies.

Por otra parte, la biodisponibilidad absoluta en magnitud ha sido incompleta en ambas especies, siendo de un 69.50% para la rata y de un 63.46% para el perro. Cabe atribuir estos valores a que, como ya se ha comentado, la cianamida administrada por vía oral presenta un efecto de primer paso importante.

Por último, cabe señalar, que en el presente trabajo, se ha puesto de manifiesto que la cianamida probablemente presenta un comportamiento farmacocinético no-lineal para el intervalo de dosis ensayado, de 1 mg/kg a 4 mg/kg, en el perro.

Por otra parte, también se ha puesto de manifiesto que el fármaco, tras su administración reiterada por vía intraperitoneal, presenta un comportamiento no-lineal en la rata (Pruñonosa y col. 1993); sin embargo, este fenómeno se manifiesta en un ámbito de dosis más amplio (de 0.005 a 32 mg/kg), hecho que sugiere que el proceso de acetilación de la cianamida en el hígado por medio de la N-acetil-transferasa dando como metabolito la N-acetilcianamida se satura, en el perro, con dosis menores de fármaco que en la rata.

5.1.2. Estudios farmacocinéticos en el hombre

Respecto a los estudios farmacocinéticos de la cianamida llevados a cabo en el hombre, es significativo comentar, como referencia histórica, que en la bibliografía consultada no aparece ningún trabajo a partir del cual se pueda obtener información, basándose en curvas de niveles plasmáticos acerca de su tránsito a través del organismo humano. Respecto al metabolismo, se sabe de los

trabajos publicados por Shirota y col. (Shirota y col., 1984), que el principal metabolito de la cianamida excretado en orina es la N-acetilcianamida, hecho contrastado siete años más tarde por el estudio de Mertsch y col. (Mertsch y col., 1991), que observaron la excreción urinaria de la N-acetilcianamida en el hombre tras la administración de la cianamida por vía oral y dérmica. Estos autores pusieron de manifiesto que tras la administración por vía oral de 0.25 mg/kg de cianamida se recuperaba en orina aproximadamente un 40 % de la dosis como N-acetilcianamida, mientras que por vía dérmica se recuperaba sólo un 7.7 % de la dosis.

La casi inexistente información acerca de la farmacocinética de la cianamida en el hombre ha sido, tal como se comenta en la introducción de la presente Memoria, uno de los puntos de interés del presente trabajo de investigación.

5.1.2.1. Disposición de la cianamida en el hombre

La escasa información acerca del comportamiento farmacocinético de la cianamida tras su administración intravenosa conlleva, asimismo, un desconocimiento acerca de su tolerancia por parte del organismo humano por dicha vía. Con objeto de obtener información acerca de la seguridad en la administración intravenosa de cianamida, se ha realizado en el presente trabajo un estudio sobre su tolerancia en el organismo humano tras la administración por perfusión intravenosa de dosis comprendidas entre 0.03 y 1 mg/kg (0.03, 0.1, 0.3, 0.6 y 1.0 mg/kg). Paralelamente a la prueba de tolerancia, se realizó un estudio farmacocinético de la cianamida orientado a obtener información acerca de su comportamiento cinético en el organismo humano y en particular de su linealidad cinética. A este respecto, puede afirmarse que para el ámbito de dosis administrado, el fármaco fue bien tolerado, no presentándose efectos secundarios destacables ni manifestaciones indeseables que impidan su administración por vía intravenosa.

Discusión

Respecto a los estudios de disposición cabe señalar que se han llevado a cabo con todas las dosis, excepto con la de 0.03 mg/kg, por la limitación que conlleva la sensibilidad de la metodología analítica utilizada. Tras el ajustado de los modelos mono-, bi- y tricompartmental a los resultados experimentales, y de acuerdo con el criterio discriminativo de modelos expuesto en el apartado 3.6.1 del capítulo de Material y Métodos, el modelo que ajusta con mayor probabilidad los datos experimentales en todos los casos ha sido el de dos compartimientos.

Entre los aspectos más relevantes del estudio compartimental realizado, cabe comentar que la cianamida posee una fase rápida de disposición (fase alfa) muy fugaz, con una semivida promedio, para todas las dosis, comprendida entre 2.8 y 3.7 minutos (Tabla 5.4). Como ya se ha comentado, es posible que debido a su bajo peso molecular y a sus características hidrófilas, la cianamida, sólo acceda al líquido intersticial y, por consiguiente, que el equilibrio de distribución se alcance con rapidez, tal como se refleja en la morfología de sus curvas de niveles plasmáticos postinfusión. Por otra parte, la permanencia del fármaco en el organismo también es fugaz, a juzgar por el valor obtenido para su semivida de eliminación, que oscila para todas las dosis entre 42.7 min y 39.3 min (Tabla 5.4). Este hecho es lógico si se considera que para la eliminación de la cianamida no se precisa que se realice en el organismo ninguna reacción presintética.

Respecto a los valores obtenidos para el volumen de distribución, éstos están comprendidos entre 0.22 y 0.37 l/kg para el compartimiento central (V_c) y entre 0.25 y 0.47 l/kg para el volumen de distribución en estado de equilibrio estacionario (V_{dss}) (Tabla 5.4).

El aclaramiento plasmático es indicativo, asimismo, de la fugaz permanencia del fármaco en el organismo ya que sus valores, oscilan entre 16.2 y 21.5 (ml/kg)·min⁻¹ para las dosis ensayadas (Tabla 5.4).

Tabla 5.4. Valores medios \pm ESM de los parámetros referenciados para la cianamida administrada a voluntarios sanos por vía intravenosa a las dosis de 0.1, 0.3, 0.6 y 1.0 mg/kg.

Parámetro	Método Compartmental				Método No Compartmental				Unidades
	0.1 mg/kg	0.3 mg/kg	0.6 mg/kg	1.0 mg/kg	0.1 mg/kg	0.3 mg/kg	0.6 mg/kg	1.0 mg/kg	
$t_{1/2\alpha}$	40.4 \pm 4.04	42.7 \pm 6.2	39.3 \pm 9.8	47.0 \pm 4.8	37.2 \pm 6.9	44.6 \pm 3.46	45.7 \pm 3.1	48.6 \pm 3.7	min
Cl_T	20.7 \pm 2.6	16.2 \pm 0.9	17.4 \pm 2.2	15.8 \pm 0.9	21.5 \pm 3.2	14.1 \pm 1.4	17.3 \pm 2.0	15.6 \pm 1.0	(ml/kg) · min ⁻¹
V_{0m}	0.79 \pm 0.05	0.66 \pm 0.08	0.80 \pm 0.07	0.90 \pm 0.08	0.74 \pm 0.09	0.63 \pm 0.03	0.77 \pm 0.05	0.85 \pm 0.08	l/kg
V_c	0.22 \pm 0.03	0.25 \pm 0.04	0.27 \pm 0.05	0.37 \pm 0.07	-	-	-	-	l/kg
α	0.2458 \pm 0.0233	0.1870 \pm 0.0334	0.1969 \pm 0.0582	0.2436 \pm 0.1012	-	-	-	-	min ⁻¹
β	0.0178 \pm 0.0020	0.0174 \pm 0.0028	0.0151 \pm 0.0012	0.0139 \pm 0.0008	-	-	-	-	min ⁻¹
MRT	49.6 \pm 5.0	51.1 \pm 4.1	60.7 \pm 2.4	64.1 \pm 14.7	37.4 \pm 7.0	46.4 \pm 5.9	45.0 \pm 2.7	55.7 \pm 4.1	min
$AUC_{0-\infty}/D^b$	50.50 \pm 5.90	62.29 \pm 3.70	60.64 \pm 7.83	64.98 \pm 3.80	49.00 \pm 6.30	72.23 \pm 8.40	58.50 \pm 6.50	66.47 \pm 4.60	(μ g/ml) · min

b = D, dosis expresada en mg/kg

Los resultados experimentales se sometieron también a un tratamiento no compartimental. Los valores de los parámetros farmacocinéticos obtenidos son muy similares a los hallados con el tratamiento compartimental, avalando las características de fugacidad del fármaco en el organismo humano comentadas anteriormente, reafirmado por los valores obtenidos para los tiempos medios de residencia (MRT) que se sitúan entre 37.4 min y 55.7 min, siendo inferior, en todos los casos a 1 hora (Tabla 5.4).

5.1.2.2. Estudio de la linealidad cinética

El diseño de la experiencia ha permitido estudiar si el comportamiento de la cianamida en el hombre puede considerarse lineal o, por el contrario, sigue una cinética no-lineal. Se estudió esta característica farmacocinética de la cianamida dentro de un ámbito de dosis comprendido entre 0.1 y 1 mg/kg. Tras el tratamiento compartimental de los resultados experimentales, los valores obtenidos representativos de la linealidad cinética (Cl_p , $t_{1/2\beta}$, V_{dss} y $AUC_{0-\infty}/D$), pusieron de manifiesto que, dentro del ámbito de dosis ensayado, este aversivo del alcohol presenta un comportamiento farmacocinético lineal. En efecto, la comparación de los valores medios de los parámetros Cl_p , $t_{1/2\beta}$, V_{dss} y $AUC_{0-\infty}/D$ obtenidos para cada una de las dosis administradas, puso de manifiesto que no se presentan diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) entre ninguno de los parámetros reseñados para las cuatro dosis comparadas. Estos resultados son coincidentes tanto si se someten al estudio estadístico (ANOVA) los valores de los parámetros obtenidos tras un tratamiento compartimental como no compartimental (Tabla 5.4). Puede afirmarse, en definitiva, que para el ámbito de dosis ensayado (0.1-1.0 mg/kg) tras perfusión intravenosa, la cianamida presenta un comportamiento farmacocinético lineal.

5.1.2.3. Comparación del comportamiento farmacocinético de la cianamida en el hombre y en el animal de experimentación (rata y perro)

La comparación del comportamiento farmacocinético de la cianamida entre las especies animales ensayadas (hombre, perro y rata) se ha realizado tomando como referencia los valores de los parámetros farmacocinéticos obtenidos tras un tratamiento no compartimental de los resultados experimentales tras la administración intravenosa de una dosis de 2 mg/kg a la rata, 2 mg/kg al perro y 1 mg/kg al hombre. De acuerdo con la Tabla 5.5, las características farmacocinéticas de la cianamida son más similares en el perro y en el hombre, presentando claras diferencias en la rata a juzgar por los valores obtenidos para Cl_p , $t_{1/2B}$, MRT y V_{dss} . La rata presenta una mayor capacidad de eliminación del fármaco respecto a las otras especies si se consideran los valores obtenidos para el aclaramiento plasmático (Cl_p), semivida de eliminación ($t_{1/2}$) y tiempo medio de residencia (MRT) (Tabla 5.5).

Tabla 5.5. Valores medios \pm ESM de los parámetros farmacocinéticos* de la cianamida tras su administración intravenosa a las dosis de 2, 2 y 1 mg/kg a la rata, al perro y al hombre, respectivamente.

Parámetro	Especie animal			Unidades
	Rata ^a	Perro	Hombre	
$t_{1/2}$	34.5	47.9 \pm 1.8	48.6 \pm 3.7	min
Cl_p	121.4	13.4 \pm 0.6	15.6 \pm 1.0	(ml/kg) · min ⁻¹
V_{dss}	3.41	0.83 \pm 0.05	0.85 \pm 0.08	l/kg
MRT	28.1	61.8 \pm 2.1	55.7 \pm 4.1	min

* obtenidos por el procedimiento no compartimental

a) dado que provienen de valores promedio no se dispone del valor del error estándar

Por otra parte, el valor del volumen de distribución en estado de equilibrio estacionario (V_{dss}) resulta mucho mayor en la rata que en el perro y en el hombre (Tabla 5.5); este valor resulta en el caso de la rata falseado en

Discusión

exceso, debido, seguramente, a la gran capacidad de retención intracelular de la cianamida por parte de los eritrocitos que presenta la rata respecto al perro y al hombre.

En la presente Memoria se ha intentado establecer una relación alométrica tomando como variables dependientes los parámetros farmacocinéticos (sin normalizar por el peso) expuestos en la Tabla 5.6 y como variable independiente el peso medio de los animales en los que se ha estudiado el comportamiento farmacocinético de la cianamida.

La función empleada con el fin de establecer una correlación alométrica es la ecuación clásica utilizada en estos casos (Huxley, 1932), cuya expresión matemática viene dada por la Ecuación 5.1.

$$Y = a \cdot W^b$$

Ecuación 5.1

siendo **Y** el valor correspondiente al parámetro farmacocinético, **W** el peso medio de los animales estudiados y **a** y **b** los parámetros a estimar.

Tabla 5.6. *Parámetros farmacocinéticos de la cianamida (no normalizados por el peso) obtenidos tras su administración intravenosa a las tres especies ensayadas.*

Parámetro	Especie animal			Unidades
	Rata	Perro	Hombre	
$t_{1/2}$	34.5	37.7	48.6	min
Cl_p	25.5	247.5	1209.0	ml/min
V_{dss}	0.72	11.88	65.88	l
MRT	28.1	49.1	55.7	min

Las variables consideradas se ajustaron por regresión no lineal por mínimos cuadrados mediante un programa apropiado implantado en un ordenador IBM-PC.

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 5.7. Con todas las reservas del caso inherentes al hecho de haber utilizado únicamente tres especies animales, se puede deducir que las ecuaciones alométricas correspondientes al aclaramiento plasmático (Cl_p) y al volumen de distribución (V_{dss}) poseen una capacidad predictiva estadísticamente significativa ($p < 0.05$). No ocurre lo mismo si se consideran como variables dependientes los valores del tiempo medio de residencia (MRT) o la semivida biológica ($t_{1/2}$) que generan correlaciones que no alcanzan significación estadística ($p > 0.05$) (Tabla 5.7).

Tabla 5.7. Ecuaciones alométricas correspondientes para $t_{1/2}$, Cl_p , V_{dss} y, MRT.

Parámetro	Ecuación alométrica	r
$t_{1/2}$	$t_{1/2} = 36.0398 \cdot W^{0.0569}$	0.886
Cl_p	$Cl_p = 0.0280 \cdot W^{0.8654}$	0.9999
V_{dss}	$V_{dss} = 1.1154 \cdot W^{0.9375}$	0.9999
MRT	$MRT = 35.003 \cdot W^{0.1127}$	0.988

En relación a las ecuaciones alométricas obtenidas, cabe comentar que el exponente hallado para el aclaramiento plasmático ($b=0.8654$) se sitúa de acuerdo con la bibliografía en el límite superior obtenido para distintos fármacos utilizando animales de experimentación; así por ejemplo, para metrotrexato (Boxenbaum, 1982), algunos antibióticos (Sawada, 1984), fármacos ácido o base débiles (Sawada, 1985) y fenciclina (Owens, 1987) se obtuvieron valores para este exponente comprendidos entre 0.5 y 0.9. Cabe considerar que la relación alométrica entre el aclaramiento plasmático y el peso vendrá influenciada tanto por el flujo hepático como por el renal y, en principio, aquellos fármacos que posean una elevada tasa de extracción hepática sólo estarán afectados, en la

Discusión

referida correlación, por el flujo hepático y, por consiguiente, es de esperar que también se presente una buena correlación entre el flujo hepático y el peso de los animales. Este hecho fue puesto de manifiesto por Boxenbaum (Boxenbaum, 1984) que halló para la correlación alométrica un valor para el exponente de 0.85 tras correlacionar el flujo con el peso de los animales estudiados. Este fenómeno se confirma en el caso de la cianamida, puesto que si se considera que el flujo hepático normal en humanos es de 1.55 l/min, la tasa de extracción hepática de la cianamida es prácticamente del 80% ($Cl = \phi_n \cdot E$) por lo que es muy posible que el valor del exponente hallado para la cianamida por nosotros (0.8654) esté muy influenciado por el flujo hepático y por ello coincida con el valor obtenido por Boxenbaum.

También se han descrito buenas correlaciones alométricas entre el volumen de distribución en estado de equilibrio estacionario y el peso de los animales. Así, por ejemplo, para metrotrexato (Boxenbaum, 1982), ciclofosfamida (Mellet, 1969), antipirina (Boxenbaum, 1982) y fenciclina (Owens, 1987); se hallaron correlaciones significativas entre estas dos variables.

La correlación existente entre el peso corporal y el volumen de distribución de algunos fármacos se debe, seguramente, a que las propiedades físico-químicas de los tejidos muscular y adiposo no varían sensiblemente entre las distintas especies animales mamíferas.

Cabe señalar que también se han descrito valores de 0.99 y 0.96 para los exponentes alométricos hallados entre el agua corporal total y para el volumen plasmático respecto al peso de los animales, respectivamente (Mordenti, 1986). El valor hallado en el presente trabajo experimental para el exponente de la función es de 0.9375 (Tabla 5.7), muy parecido al publicado para la relación entre el agua corporal total y el volumen plasmático. Este hecho es debido, seguramente, al carácter hidrosoluble de la cianamida que le permite distribuirse en los volúmenes acuosos existentes en el organismo.

5.1.2.4. Estudios tras la administración oral de la cianamida en el hombre

La absorción de la cianamida por vía oral es un hecho contrastado por la experiencia, dada su demostrada actividad inhibidora de la actividad de la ALDH (Obach y col., 1991) cuando se administra por esta vía en tratamientos aversivos del alcohol. Sin embargo, la absorción oral de la cianamida se conoce únicamente desde un punto de vista empírico, sin que hasta la fecha se haya cuantificado el proceso en sus dos vertientes de magnitud y velocidad. Por este motivo, uno de los objetivos de la presente Memoria es estimar la biodisponibilidad de la cianamida tras su administración oral al organismo humano, objetivo que constituye uno de los aspectos inéditos más interesantes del presente trabajo experimental. La información acerca de la biodisponibilidad de la cianamida se ha obtenido a partir del tratamiento no compartimental de los datos experimentales en un ensayo cruzado tras la administración a ocho voluntarios sanos de tres dosis orales (0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg) y de una dosis por vía intravenosa (1 mg/kg).

A partir de los resultados obtenidos, que se resumen en la Tabla 5.8, se deduce que la velocidad de absorción de la cianamida tras su administración oral es rápida, a juzgar por los valores obtenidos para T_{max} que no superan, en ningún caso, los 30 minutos.

En cuanto a la magnitud de la absorción, se puede afirmar que a las dosis administradas, la cantidad de cianamida que accede inalterada a la circulación sistémica es inferior a la dosis administrada, siendo, como máximo, el 80% de la misma (Tabla 4.51). Es decir, la biodisponibilidad del fármaco (F) es incompleta y, al parecer, dosis-dependiente. En efecto, se presentan diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre los valores medios de la biodisponibilidad obtenida para cada una de las dosis ensayadas (Tabla 5.8).

Discusión

Tabla 5.8. Valores medios \pm ESM ($n=8$) de los principales parámetros farmacocinéticos obtenidos con el tratamiento no compartimental tras las dosis orales de 0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg de cianamida en voluntarios sanos.

Parámetro	Dosis (mg/kg)		
	0.3	1.0	1.5
Cl_p/F (Cl_{oral})	0.0399 ± 0.0052	$0.0215 \pm 0.0009^{*a}$	$0.0197 \pm 0.0020^{*a}$
$t_{1/2}$	38.3 ± 2.2	61.7 ± 9.0	61.4 ± 5.6
MRT	50.9 ± 2.3	$66.9 \pm 5.1^{*a}$	$69.1 \pm 5.1^{*a}$
Vd_{ss}/F	2.06 ± 0.31	1.44 ± 0.13	1.39 ± 0.24
C_{max}	0.18 ± 0.03	0.91 ± 0.11	1.65 ± 0.27
C_{max}/D	0.60 ± 0.11	0.91 ± 0.11	$1.10 \pm 0.18^{*b+}$
T_{max}	14 ± 2	19 ± 5	26 ± 13
$AUC_{0-\infty}$	8.59 ± 1.32	45.39 ± 1.62	77.86 ± 6.15
$AUC_{0-\infty}/D$	28.63 ± 4.39	$45.39 \pm 1.62^{*a+}$	$51.91 \pm 4.11^{*a+}$
$F(\%)$	45.55 ± 9.22	$70.12 \pm 4.73^{*b}$	$80.78 \pm 8.19^{*b}$

* = $p < 0.05$ (diferencias respecto a la dosis oral de 0.3 mg/kg)

a = prueba de Wilcoxon

+ = se han comparado los valores normalizados por la dosis expresada en mg/kg

b = prueba t de Student para datos apareados, previo ANOVA de dos vías

Debe recordarse que tras la administración intravenosa de cianamida en un ámbito de dosis comprendido entre 0.1 y 1.0 mg/kg, como ya se ha comentado en el transcurso de la presente discusión, el comportamiento farmacocinético es lineal. Sin embargo, cuando se administra por vía oral, en un ámbito de dosis comprendido entre 0.3 y 1.5 mg/kg, la cianamida presenta un comportamiento farmacocinético no lineal, a juzgar por los valores obtenidos para la biodisponibilidad en magnitud (F), aclaramiento oral (Cl_p/F), concentra-

ción plasmática máxima normalizada por la dosis (C_{max}/D) y área bajo la curva de niveles plasmáticos normalizada por la dosis ($AUC_{0-\infty}/D$), para cuyos valores medios correspondientes a las distintas dosis se presentan diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) (Tabla 5.8).

Del estudio farmacocinético no compartimental, cabe concluir, por un lado, que por vía oral, el comportamiento farmacocinético de la cianamida no es lineal y, por otro, que su biodisponibilidad es incompleta, hecho éste que plantea la problemática de dilucidar cuál es el fenómeno que interviene en las pérdidas de fármaco antes de alcanzar la circulación sistémica.

Si se tiene en cuenta, por una parte, que mediante el método de Doluisio se ha determinado la constante de absorción de la cianamida "in situ" (Obach y col., 1986) siendo muy rápida la velocidad de absorción y, por otra, que la biodisponibilidad aumenta en función de la dosis, puede afirmarse que las pérdidas de fármaco, tras su administración oral, no cabe atribuir las a una escasa absorbabilidad, sino quizás, a un proceso metabólico que puede sufrir la cianamida antes de acceder a la circulación sistémica. Con objeto de dilucidar este tema, se calculó el grado de absorción de la cianamida para cada una de las dosis ensayadas, utilizando el método de Loo-Riegelmann, puesto que se disponía, para cada uno de los voluntarios participantes en el ensayo correspondiente a la administración oral del fármaco, de los valores de los parámetros y constantes farmacocinéticas de la cianamida hallados tras su administración intravenosa a la dosis de 1 mg/kg. A partir del grado de absorción determinado para cada una de las dosis ensayadas en cada uno de los voluntarios se estimaron de los tabulados correspondientes, las cantidades de fármaco absorbido en función del tiempo.

Los valores correspondientes a las cantidades de fármaco inalterado absorbido en función del tiempo constituyeron la base experimental para postular diversos modelos farmacocinéticos alternativos para intentar explicar las pérdidas de cianamida que se producen tras su administración oral antes de

acceder a la circulación sistémica. Los modelos, aquí propuestos, contemplan el proceso de absorción de la cianamida a la vez que las pérdidas de fármaco por metabolismo antes de que acceda a la circulación sistémica. Los tres modelos se presentan en la Figura 5.1. Todos ellos consideran dos compartimientos: el compartimiento A, que representa el lugar de absorción y el compartimiento B, que equivale a un compartimiento teórico en el cual se acumularía la cantidad de fármaco absorbido.

En el modelo 1 se considera que el transporte del fármaco desde el compartimiento A al compartimiento B sigue una cinética de orden uno. El modelo 2 contempla este mismo proceso pero considerando, además, una pérdida de fármaco del compartimiento A según un proceso de orden cero y el modelo 3 considera que la salida de fármaco del compartimiento A se rige por un proceso de orden uno junto con una cinética de Michaelis-Menten.

Cabe hacer constar, la dificultad que representa ajustar modelos multicompartmentales unívocamente (en el presente estudio, modelos de dos compartimientos) a los resultados experimentales cuando solo se dispone de datos obtenidos de uno de los compartimientos considerados (compartimiento B) y se desconocen los correspondientes al otro compartimiento (compartimiento A, representativo del lugar de absorción).

No obstante, para determinar siquiera desde un punto de vista teórico, si la pérdida de fármaco tras su administración oral, y antes de que acceda a la circulación sistémica, puede deberse a un proceso saturable que se traduce en el comportamiento no-lineal de la cianamida, los modelos propuestos pueden aportar la información necesaria para explicar dicho comportamiento.

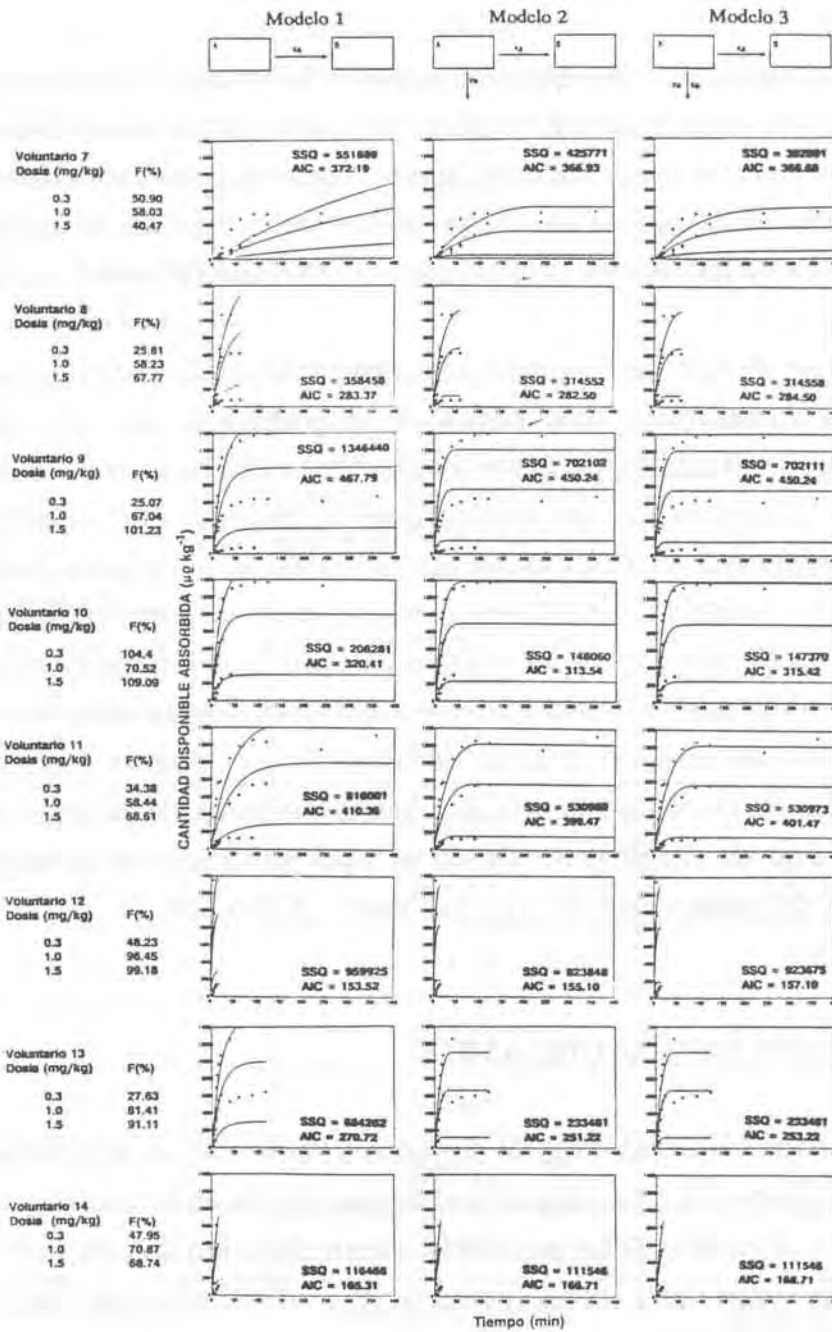


Figura 5.1.

Esquema representativo de los modelos 1, 2 y 3 postulados para explicar los datos experimentales obtenidos tras la administración oral de 0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg de cianamida a voluntarios sanos.

El ajustado de los modelos propuestos, a los resultados experimentales obtenidos con los ocho voluntarios, y tomando como criterio discriminativo de los tres modelos el criterio de MAICE, conlleva que, excepto para dos voluntarios, el modelo más probable es el que considera un proceso de pérdida de cianamida antes de que acceda a la circulación sistémica (Figura 5.1).

A pesar de que los resultados experimentales están lastrados, por una parte, por el número más bien escaso de individuos y, por otra, por las variaciones interindividuales, permiten intuir la existencia de unas pérdidas pre-sistémicas de cianamida en otro compartimiento (teórico) cuya velocidad de salida estaría regida por un proceso cinético saturable de orden cero. Consecutivamente, la cianamida tras su administración oral, se absorbe de acuerdo con un proceso de primer orden, con un valor promedio para la constante de absorción de 0.063 min^{-1} (Tabla 5.9), lo que equivale a una semivida de absorción de 11 minutos. Simultáneamente al proceso de absorción se produce una pérdida previa al acceso de la cianamida a la circulación sistémica, de acuerdo con un proceso saturable de orden cero, siendo el valor promedio de la constante representativa del mismo de $5.033 (\mu\text{g}/\text{kg}) \cdot \text{min}^{-1}$ (Tabla 5.9).

5.2. ESTUDIO FARMACODINAMICO

Los estudios farmacológicos llevados a cabo con la cianamida han puesto de manifiesto que su actividad terapéutica se basa en inhibir la actividad de la ALDH en el interior de los eritrocitos. Desde un punto de vista farmacocinético, es muy importante tener presente que el decurso de los niveles plasmáticos de cianamida es mucho más rápido que la evolución temporal de la inhibición de la actividad de la ALDH eritrocitaria, a juzgar por el valor de la semivida biológica del fármaco, aproximadamente 45 minutos y la duración

del efecto farmacológico, que perdura durante varios días. Por este motivo, es difícil establecer una correlación significativa entre los niveles plasmáticos de cianamida y la respuesta farmacológica monitorizada, expresada en el presente estudio como porcentaje de inhibición de la ALDH eritrocitaria. Este hecho, está, además, confirmado experimentalmente mediante un trabajo de Obach y col. (Obach y col., 1984) en el que pusieron de manifiesto una diferencia significativa entre el curso de las concentraciones plasmáticas y los niveles del fármaco en los hematíes.

Tabla 5.9. *Valores correspondientes a la constante de absorción de primer orden (K_a) y a la constante de orden cero (V_M) que rige el proceso de pérdida presistémica de la cianamida de acuerdo con el modelo 2.*

Voluntario n°	Parámetro	
	K_a (min^{-1})	V_M ($\mu\text{g}/\text{kg}) \cdot \text{min}^{-1}$
7	0.0041	3.848
8	0.0349	5.716
9	0.0561	5.638
10	0.0656	1.900
11	0.0281	2.870
12	0.1989	-
13	0.0578	10.228
14	0.0615	-
$\bar{x} \pm \text{DE}$	0.0634 ± 0.0586	5.033 ± 2.957

(-) el modelo más probable fue el modelo 1

Conocidas las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de la cianamida, y con el fin de establecer y cuantificar la relación existente entre las concentraciones de fármaco en el compartimiento del efecto (hematíes) y la respuesta farmacológica, en el presente trabajo, se ha utilizado la metodología preconizada por Sheiner y col. (1979). Estos autores propusieron utilizar un compartimiento representativo del efecto farmacológico (compartimiento biofásico) como extensión de los compartimientos farmacocinéticos, con el propósito de que sirviera como nexo de unión entre modelos farmacocinéticos y modelos farmacodinámicos. Esta metodología permite ajustar conjuntamente modelos farmacocinéticos y modelos farmacodinámicos a los datos experimentales, incluso, en casos como el que nos ocupa, es decir, cuando el decurso de los niveles plasmáticos no se correlaciona directamente con el decurso de la respuesta farmacológica. Concretamente, en el presente trabajo se han correlacionado las concentraciones plasmáticas obtenidas a cada tiempo de toma de muestra, tras la administración oral a cuatro voluntarios de dosis de 0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg de cianamida, y las respuestas farmacológicas medidas a los tiempos correspondientes, expresadas como porcentaje de inhibición de la actividad de la ALDH eritrocitaria. De acuerdo con lo expuesto en el apartado 3.6.2.2. de la presente Memoria, se han ajustado cuatro modelos farmacocinético-farmacodinámicos a los resultados experimentales que, de forma resumida, se exponen en la Tabla 5.10. Cabe señalar, que tras la administración de una dosis de 0.3 mg/kg, los valores de los parámetros E_{max} , CE_{50} , K_{e0} y n se obtienen con una gran imprecisión, con unos coeficientes de variación porcentual elevados, que desvirtúan el valor de los parámetros obtenidos (Tabla 5.11). Estos resultados se deben, probablemente, a que con la dosis de 0.3 mg/kg únicamente se consigue alcanzar un 35 % de la inhibición estudiada. Por este motivo, la discusión de los resultados obtenidos en este apartado se centra en los resultados correspondientes a la administración de las dosis de 1 y 1.5 mg/kg.

Tabla 5.10. Modelos farmacocinético-farmacodinámicos utilizados en el tratamiento de los niveles plasmáticos y de la respuesta farmacológica (inhibición de la ALDH hemática).

Modelo n°	Modelo farmacocinético	Modelo farmacodinámico
1	monocompartimental	E_{max}
2	monocompartimental	E_{max} sigmoideo
3	bicompartimental	E_{max}
4	bicompartimental	E_{max} sigmoideo

Si se consideran los resultados globales tras la administración oral de las tres dosis, los valores de E_{max} , CE_{50} , K_{e0} y n hallados para cada voluntario no se obtienen del mismo modelo que con mayor probabilidad estadística ajustó los datos experimentales (Tabla 5.11). Como consecuencia de este hecho y, de acuerdo con el criterio discriminativo de modelos usado (criterio de Schwarz), no se puede dilucidar cuál de los modelos aplicados es el que explica con mayor probabilidad la correlación farmacocinética-farmacodinámica para la cianamida a las dosis ensayadas. La dificultad de disponer de datos procedentes de un mayor número de individuos, probablemente, es la causa de no poder concretar el modelo más probable.

Debe señalarse, sin embargo, que desde un punto de vista relativo las diferencias entre los valores obtenidos para el índice de Schwarz no son muy importantes (Tablas 4.86-4.87), hecho que permite comentar los valores para cada uno de los parámetros representativos de los modelos ajustados, en relación a obtener información acerca de la acción farmacodinámica de la cianamida en la biofase.

Discusión

Tabla 5.11. Valores de E_{max} , CE_{50} , K_{e0} y n correspondientes a la inhibición de la ALDH eritrocitaria tras la administración de las dosis orales de cianamida de 1 y 1.5 mg/kg.

Voluntario n°	Dosis (mg/kg)	E_{max} (%)	CE_{50} ($\mu\text{g/ml}$)	K_{e0} (h^{-1})	n	Modelo n°
7	1	66.67	0.00200	0.0178	1	1
8		75.73	0.00161	0.0117	1	1
9		75.30	0.00423	0.0280	1	3
10		78.26	0.00213	0.0101	1	3
$\bar{x} \pm \text{SD}$		73.99 ± 5.05	0.00249 ± 0.00118	0.0169 ± 0.0081		
7	1.5	99.99	0.00363	0.0233	0.597	2
8		82.80	0.00556	0.0144	1	1
9		72.48	0.00381	0.00721	2.27	4
10		98.13	0.01620	0.0211	1	3
$\bar{x} \pm \text{SD}$		88.35 ± 13.09	0.00730 ± 0.00600	0.0165 ± 0.00726		

Respecto al parámetro E_{max} , los valores promedios obtenidos son del 74 % a la dosis de 1 mg/kg y del 88 % a la dosis de 1.5 mg/kg, respectivamente (Tabla 5.11). Estos valores son indicativos de que, con las dosis ensayadas, no se alcanza la inhibición total de la ALDH, es decir, en las condiciones del estudio, la cianamida no inhibe en su totalidad la ALDH eritrocitaria. Estos resultados están de acuerdo con los publicados por Helander y Tottmar (Helander y Tottmar, 1988) los cuales utilizando cianamida en ensayos "in vitro" no consiguieron inhibir la actividad de la ALDH eritrocitaria en más de un 4 %.

Si se tienen en cuenta los valores promedio obtenidos para la constante que rige la desaparición de la cianamida del compartimiento biofásico (0.0169 h^{-1} tras la dosis de 1 mg/kg y 0.0165 h^{-1} tras la dosis de 1.5 mg/kg) (Tabla 5.11), puede deducirse que la semivida de desaparición del fármaco de la biofase es de 41.0 h y 42.0 h, respectivamente. Estos resultados son indicativos de que transcurridas 7 semividas, es decir, aproximadamente 12 días, puede considerarse

que los niveles de cianamida en biofase son prácticamente nulos. En consecuencia, puede deducirse que la actividad inhibidora de la cianamida sobre la ALDH eritrocitaria tiene una duración máxima de aproximadamente 12 días. De hecho, tal como se expone en la Tabla 5.12, tras la administración de 1 y 1.5 mg/kg de cianamida, se observaron períodos de inhibición de la ALDH eritrocitaria que oscilaron entre las 36 y las 144 horas, respectivamente.

Tabla 5.12. *Intensidad y duración de la inhibición de la ALDH eritrocitaria en voluntarios sanos tras la administración oral de las tres dosis de cianamida.*

Voluntario n°	Dosis mg/kg	I _{max} (%)	T _{max} (h)	Período inhibición
7	0.3	31.3	36	a las 36 h
8		40.3	24	24h-36h
9		35.9*	4*	-
10		34.6	8	0.5h-48h
7	1.0	58.5	8	0.5h-96h
8		71.6	4	0.5h-144h
9		61.7	8	2h-36h
10		62.2	2	0.5h-96h
7	1.5	68.5	8	0.5h-96h
8		64.7	4	0.5h-144h
9		74.0	36	8h-36h
10		71.8	2	0.5h-48h

* Inhibición no significativa

Discusión

Los resultados obtenidos en los estudios farmacocinéticos-farmacodinámicos permiten afirmar que la cianamida presenta un efecto inhibitor de la ALDH eritrocitaria con carácter reversible. Este hecho, puesto de manifiesto en el presente trabajo experimental, contrasta con el hecho de que el disulfiram (fármaco inhibitor irreversible de la ALDH eritrocitaria) tras desarrollar su acción inhibitor en los hematíes, éstos no recuperan la actividad enzimática y esta función bioquímica no se normaliza hasta que se generan nuevos eritrocitos (aproximadamente 120 días). Estas consideraciones están de acuerdo con el trabajo publicado por Towell y col. (Towell y col., 1984), los cuales pusieron de manifiesto que con la administración de disulfiram a una dosis de 250 mg/día, durante un período de dos semanas, se obtenía una inhibición total de la actividad de la ALDH eritrocitaria. Asimismo, dichos autores indican que tras 14 días de haber suprimido el tratamiento perduraba en tres pacientes la inhibición de la ALDH en un 88 % y que transcurridas de 6 a 8 semanas de haber finalizado el tratamiento la actividad de la ALDH se situaba en valores inferiores al 50 % respecto a los valores control.

Por el contrario, los resultados experimentales obtenidos en la presenta Memoria permiten afirmar que la cianamida posee una actividad inhibitor de la ALDH eritrocitaria de carácter reversible y que la velocidad de recuperación de la actividad enzimática depende, probablemente, de la velocidad de desaparición de la cianamida en el compartimiento biofásico.

5.3. CONCLUSIONES

Del trabajo realizado en la presente Memoria se pueden extraer, como más relevantes, las siguientes conclusiones:

1. Se ha realizado un estudio farmacocinético comparativo de la cianamida a dosis terapéuticas en tres especies animales: rata, perro y hombre.
2. Tras el tratamiento compartimental, el modelo monocompartimental es el que explica con mayor probabilidad los niveles plasmáticos obtenidos tras la administración intravenosa de la cianamida a la dosis de 2 mg/kg a la rata. El tratamiento no-compartimental de los mismos niveles plasmáticos genera un valor de 34.5 minutos para la semivida y de $121.4 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ para el aclaramiento plasmático.
3. Dado que el aclaramiento plasmático en la rata ha resultado ser 10 veces superior al obtenido en la rata tras una administración de 35 mg/kg; este hecho es indicativo del probable comportamiento no-lineal de la cianamida en dicha especie animal.
4. Tras la administración oral a la rata, la cianamida presenta una velocidad de absorción rápida, alcanzándose niveles plasmáticos máximos a los 5 minutos; sin embargo, su biodisponibilidad en magnitud, a la dosis de 2 mg/kg ha resultado ser del 70%. Puede concluirse que en esta especie animal la cianamida sufre un efecto de primer paso, dada su elevada absorbabilidad intrínseca.
5. Tras la administración intravenosa de cianamida en el perro, a las dosis de 1, 2 y 4 mg/kg, el modelo abierto de dos compartimientos ha resultado ser mayoritariamente el que mejor ajusta los datos experimentales.

Discusión

6. El tratamiento no compartimental de los resultados experimentales en esta especie animal ha permitido obtener valores promedio para la semivida de la cianamida comprendidos entre 38 y 61 minutos, para el aclaramiento plasmático entre 19.8 y 12.6 $\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ y un volumen de distribución en estado de equilibrio estacionario entre 0.83 y 1.01 $\text{l} \cdot \text{kg}^{-1}$. También en el perro la cianamida presenta una semivida corta, siendo ésta del mismo orden de magnitud que el obtenido en la rata.
7. En el perro, los valores obtenidos para el aclaramiento plasmático, semivida de eliminación y área bajo la curva de niveles plasmáticos normalizada por la dosis, ponen de manifiesto, para el ámbito de dosis ensayadas (1 a 4 mg/kg), un comportamiento cinético dosis-dependiente; cabe señalar que el aclaramiento plasmático disminuye al aumentar la dosis.
8. Tras la administración por vía oral en el perro (a la dosis de 4 mg/kg), se ha obtenido un valor promedio para el tiempo al que se alcanza el nivel máximo de 35 minutos, por lo que su velocidad de absorción es menor en esta especie animal que en la rata. La biodisponibilidad en magnitud resultó ser del 63%. La incompleta biodisponibilidad estimada se atribuye, como en el caso de la rata, a que el fármaco sufre un efecto de primer paso.
9. Consecutivamente a la administración intravenosa de la cianamida en el hombre, a dosis de 0.1 a 1 mg/kg, el modelo bicompartimental fue el que mejor ajustó los datos experimentales, presentando un comportamiento farmacocinético lineal, dentro del ámbito estudiado. Los valores promedio obtenidos para la semivida tras el tratamiento no-compartimental, están comprendidos entre 37 y 49 minutos, para el aclaramiento plasmático entre 14 y 22 $\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ y para el volumen de distribución en estado de equilibrio estacionario entre 0.63 y 0.85 $\text{l} \cdot \text{kg}^{-1}$.

10. La velocidad de absorción de la cianamida en el hombre tras su administración oral a las dosis de 0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg resulta elevada, alcanzándose los niveles plasmáticos máximos después de 14 a 26 minutos. La biodisponibilidad, es incompleta en todos los casos, siendo los valores promedio de 45, 70 y 81%, tras las dosis de 0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg, respectivamente. Cabe destacar que la biodisponibilidad en magnitud es dosis-dependiente, aumentando al incrementar la dosis, y concluyéndose que el comportamiento farmacocinético de la cianamida tras su administración oral es no-lineal.
11. La biodisponibilidad dosis-dependiente se explica asumiendo un efecto de primer paso saturable junto con el paso del fármaco a la circulación sistémica según un proceso de primer orden. El valor promedio de la constante que rige el proceso saturable es de $5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, y para la constante de absorción de 0.06 min^{-1} .
12. Los estudios farmacocinéticos descritos en la Memoria y realizados en la rata, perro y hombre han permitido establecer relaciones alométricas entre dos parámetros farmacocinéticos: aclaramiento plasmático y volumen de distribución en estado de equilibrio estacionario y el peso corporal de las especies utilizadas, obteniéndose correlaciones significativas.
13. Se ha determinado el decurso de la inhibición de la ALDH hemática tras la administración oral de 0.3, 1.0 y 1.5 mg/kg de cianamida a los voluntarios sanos. Los porcentajes de inhibición máxima obtenidos con dichas dosis fueron de 35, 63 y 70, respectivamente. La duración de la inhibición estuvo comprendida entre 12 y 48 horas tras la administración de 0.3 mg/kg y entre 36 y 144 horas tanto tras la administración de 1.0 como de 1.5 mg/kg.

Discusión

14. La aplicación de modelos farmacocinético-farmacodinámicos a los niveles plasmáticos de cianamida en el hombre y a la inhibición de la ALDH hemática que produce ha permitido obtener valores para la concentración inhibitoria 50% en el compartimiento del efecto que oscilan entre 0.0016 y 0.0056 $\mu\text{g/ml}$.
15. El estudio del decurso de la respuesta farmacológica de la cianamida en el hombre confirma, en un modelo "in vivo" el carácter reversible de la inhibición de la ALDH hemática a diferencia de otros inhibidores de dicho enzima.
16. Los resultados obtenidos permiten concluir que, en el hombre, dosis orales superiores a 1 mg/kg de cianamida no conllevan incrementos significativos de la duración de la inhibición máxima de la ALDH y sólo suponen ligeros incrementos en el porcentaje de dicha inhibición.

5.4. Bibliografía

Boxenbaum H. Interspecies scaling, allometry, physiological time, and the ground plan of pharmacokinetics. *J. Pharmacok. Biopharm.* **10**, 201-227 (1982).

Boxenbaum H. Interspecies pharmacokinetic scaling and the evolutionary-comparative paradigm. *Drug Metab. Rev.* **15** (5-6), 1071-1121 (1984).

Helander A., Tottmar O. Effects of disulfiram, cyanamide and 1-aminocyclopropanol on the aldehyde dehydrogenase activity in human erythrocytes and leukocytes. *Pharmacol. Toxicol.* **63**, 262-265 (1988).

Huxley J.S. Problems of relative growth. Methuen, London (1932).

Mellet L.B. Comparative drug metabolism. *Prog. Drug. Res.* **13**, 136-169 (1969).

Mertschenk B., Bornemann W., Filser J.G., Von Meyer L., et al. Urinary excretion of acetylcyanamide in rat and human after oral and dermal application of hydrogen cyanamide (H₂NCN). *Arch. Toxicol.* **65**, 268-272 (1991).

Mordenti J. Man versus beast : Pharmacokinetic scaling in mammals. *J. Pharm. Sci.* **75**, 1028-1040 (1986).

Obach R., Domenech J., Moreno J., Pla-Delfina J.M. Estudio preliminar de la farmacocinética de la cianamida en la rata. *Actas del I^{er} Congreso Hispano-Francés de Biofarmacia y Farmacocinética.* Barcelona **3**, 435-458 (1979).

Obach R., Vallés J., Pruñonosa J., Arso J., Vallés J.M. Papel de los hematíes en la farmacocinética de la cianamida. Drogodependencias, un reto multidisciplinar. *Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco.* Vitoria **1**, 29-35 (1984).

Discusión

Obach R., Valentí C., Vallés J., Vallés J.M., Domenech J. Bioavailability of cyanamide in fasted and unfasted rats. *Biopharm. Drug Dispos.* **7**, 273-280 (1986).

Obach R., Torrent J., Colom H., Pruñonosa J., Peraire C., Domenech J. Pharmacokinetic and oral Bioavailability of carbimide in man. *Biopharm. Drug Dispos.* **12**, 425-434 (1991).

Owens S.M., Hardwick W.C., Blackall D. Phencyclidine pharmacokinetic scaling among species. *J. Pharm. Exp. Ther.* **242**(1), 96-101 (1987).

Pruñonosa J., Obach R., Sagristá M.L., Bozal J. Inhibition of rat hepatic mitochondrial aldehyde dehydrogenase isozymes by repeated cyanamide administration: pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships. *Biopharm. Drug Dispos.* **14**, 419-428 (1993).

Sawada Y., Hanano M., Sugiyama Y., Iga T. Prediction of the disposition of β -lactam antibiotics in humans from pharmacokinetic parameters in animals. *J. Pharmacokin. Biopharm.* **12** (3), 241-261 (1984).

Sawada Y., Harashima H., Hanano M., Sugiyama Y., Iga T. Prediction of the plasma concentration time courses of various drugs in humans based on data from rats. *J. Pharm. Dyn.* **8**, 757-766 (1985).

Sheiner L.B., Stanski D.R., Vozeh S., Miller R., Ham J. Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: Application to d-tubocurarine. *Clin. Pharmacol. Ther.* **25**(3), 358-371 (1979).

Shirota F.N., Nagasawa H.T, Kwon C.H., DeMaster E.G. N-acetylcyanamide, the major urinary metabolite of cyanamide in rat, rabbit, dog and man. *Drug Metab. Dispos.* **12** (3), 337-344 (1984).

Towell J.F., Roerig D.L., Kortly K.J., Wang R.I.H. Erythrocyte aldehyde dehydrogenase, antianginal drugs, and "disulfiram-like" responses to ethanol. *Abstract. Alcohol. Clin. Exp. Res.* **8**, 124 (1984).

Valentí C., Obach R., Lauroba J., Moreno J., Domenech J. Estudio de potenciales efectos de primer paso de la cianamida en la rata. *Actas del 2º Congreso Europeo de Biofarmacia y Farmacocinética*. Salamanca **2**, 353-359 (1984).

APENDICE I

MODEL 24

REMARK

REMARK MONOCOMPARTIMENTAL

REMARK AJUSTADO SIMULTANEO ECUACIONES I.V. y E.V.

REMARK

REMA*****

REMA	I-----I		I-----I
REMA	I (1)I		I (1)I
REMA	I C I	----->	I C I
REMA	I I	K01	I I
REMA	I-----I		I-----I

REMA	I		I
REMA	I K10		I K10
REMA	I		I

REMA i.v. e.v.

REMA*****

COMM

NPARAM 4

NCON 1

NSEC 6

PNames 'VOLUME', 'K10', 'K01', 'BIO'

SNames 'AUC(IV)', 'K10-HL', 'AUC(EV)', 'K01-HL', 'TMAX', 'Cmax'

END

TEMP

T=X

D=CON(1)

V=P(1)

K10=P(2)

K01=P(3)

BIO=P(4)

COEF=D*BIO*K01/(V*(K01-K10))

END

FUNC1

F=(D/V)*DEXP(-K10*T)

END

FUNC2

F=COEF*(DEXP(-K10*T)-DEXP(-K01*T))

END

SECO

S(1)=D/V/K10

S(2)=-DLOG(.5)/K10

S(3)=BIO*D/V/K10

S(4)=-DLOG(.5)/K01

TMAX=(DLOG(K01/K10)/(K01-K10))

S(5)=TMAX

S(6)=(D*BIO/V)*DEXP(-K10*TMAX)

END

EOM

MODEL 25

REMARK

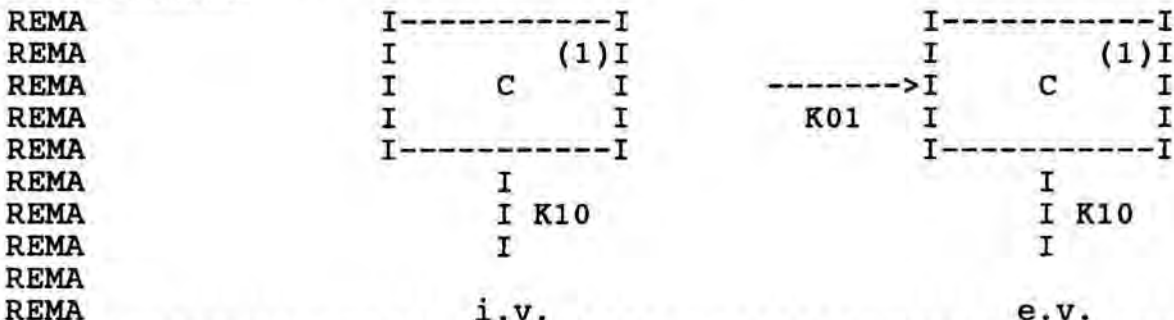
REMARK MONOCOMPARTMENTAL

REMARK ADMINISTRACION INTRAVENOSA Y EXTRAVASAL (DOSIS DIFERENTES)

REMARK AJUSTADO SIMULTANEO ECUACIONES I.V. y E.V.

REMARK

REMA*****



REMA*****

COMM

NPARM 4

NCON 2

NSEC 6

PNames 'VOLUME', 'K10', 'K01', 'BIO'

SNames 'AUC(IV)', 'K10-HL', 'AUC(EV)', 'K01-HL', 'TMAX', 'CMAX'

END

TEMP

T=X

D1=CON(1)

D2=CON(2)

V=P(1)

K10=P(2)

K01=P(3)

BIO=P(4)

COEF=D2*BIO*K01/(V*(K01-K10))

END

FUNC1

F=(D1/V)*DEXP(-K10*T)

END

FUNC2

F=COEF*(DEXP(-K10*T)-DEXP(-K01*T))

END

SECO

S(1)=D1/V/K10

S(2)=-DLOG(.5)/K10

S(3)=BIO*D2/V/K10

S(4)=-DLOG(.5)/K01

TMAX=(DLOG(K01/K10)/(K01-K10))

S(5)=TMAX

S(6)=(D2*BIO/V)*DEXP(-K10*TMAX)

END

EOM

MODEL 28

REMARK

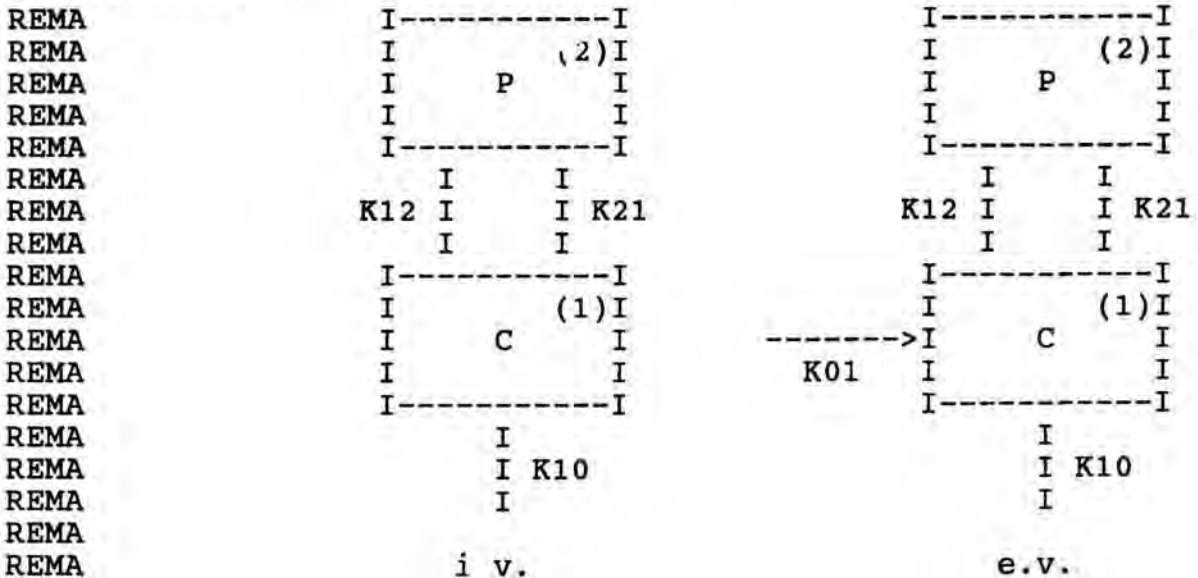
REMARK BICOMPARTIMENTAL

REMARK AJUSTADO SIMULTANEO ECUACIONES I.V. y E.V.

REMARK CON MICROCONSTANTES

REMARK

REMA*****



REMA*****

COMM

NPARM 6

NSEC 13

NCON 1

PNames 'VOLUMEN', 'K01', 'K10', 'K12', 'K21', 'BIO'

SNames 'AUC(iv)', 'HL(EL)', 'ALPHA', 'BETA', 'HL(ALFA)', 'HL(BETA)'
'&'

'A(IV)', 'B(IV)', 'AUC(EV)', 'HL(KA)', 'A(EV)', 'B(EV)',
'P(EV)'

END

TEMP

T=X

V=P(1)

K01=P(2)

K10=P(3)

K12=P(4)

K21=P(5)

BIO=P(6)

D=CON(1)

R1=DSQRT((K12+K21+K10)**2-(4*K21*K10))

ALPHA=((K12+K21+K10)+R1)/2

BETA=((K12+K21+K10)-R1)/2

A=(D/V)*(ALPHA-K21)/(ALPHA-BETA)

B=-1*(D/V)*(BETA-K21)/(ALPHA-BETA)

E=D*BIO/V*K01*(K21-ALPHA)/(ALPHA-BETA)/(ALPHA-K01)

G=-1*(D*BIO/V)*K01*(K21-BETA)/(ALPHA-BETA)/(BETA-K01)

```
H=(D*BIO/V)*K01*(K21-K01)/(BETA-K01)/(ALPHA-K01)
END
FUNC1
F=(A*DEXP(-ALPHA*T)) + (B*DEXP(-BETA*T))
END
FUNC2
F=E*DEXP(-ALPHA*T) + G*DEXP(-BETA*T) + H*DEXP(-K01*T)
END
SECO
S(1)=D/V/K10
S(2)=-DLOG(.5)/K10
S(3)=ALPHA
S(4)=BETA
S(5)=-DLOG(.5)/ALPHA
S(6)=-DLOG(.5)/BETA
S(7)=A
S(8)=B
S(9)=D*BIO/V/K10
S(10)=-DLOG(.5)/K01
S(11)=E
S(12)=G
S(13)=H
END
EOM
```

MODEL 29

REMARK

REMARK BICOMPARTIMENTAL

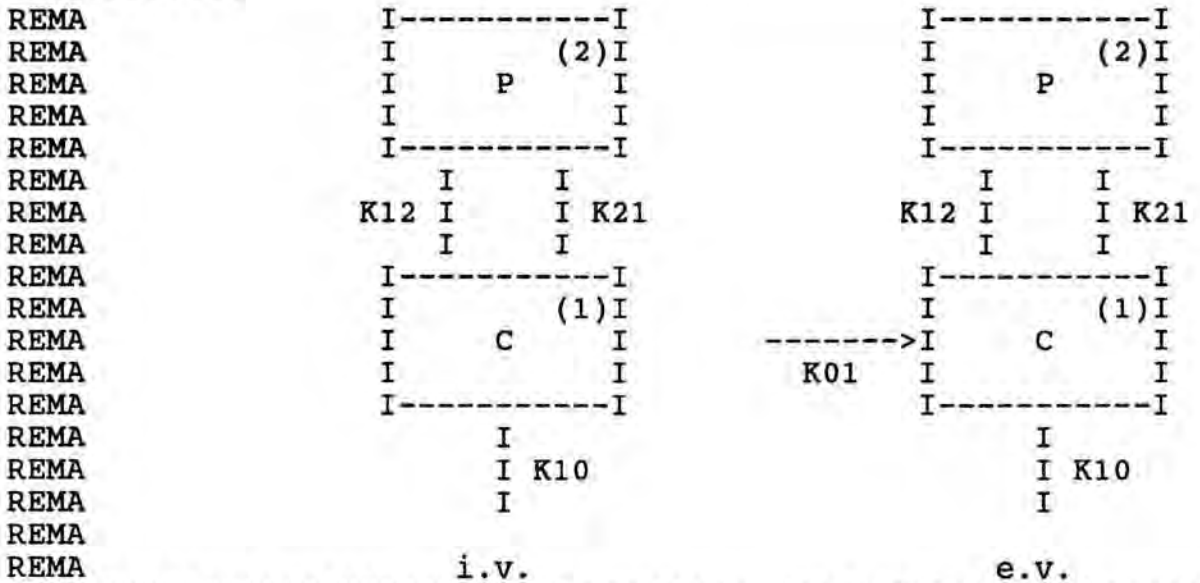
REMARK ADMINISTRACION INTRAVENOSA Y EXTRAVASAL (DOSIS DIFERENTES)

REMARK AJUSTADO SIMULTANEO ECUACIONES I.V. y E.V.

REMARK CON MICROCONSTANTES

REMARK

REMA*****



REMA*****

COMM

NPARM 6

NSEC 13

NCON 2

PNames 'VOLUMEN', 'K01', 'K10', 'K12', 'K21', 'BIO'

SNames 'AUC(iv)', 'HL(EL)', 'ALPHA', 'BETA', 'HL(ALFA)', 'HL(BETA)'
'&'

'A(IV)', 'B(IV)', 'AUC(EV)', 'HL(KA)', 'A(EV)', 'B(EV)',
'P(EV)'

END

TEMP

T=X

V=P(1)

K01=P(2)

K10=P(3)

K12=P(4)

K21=P(5)

BIO=P(6)

D1=CON(1)

D2=CON(2)

R1=DSQRT((K12+K21+K10)**2-(4*K21*K10))

ALPHA=((K12+K21+K10)+R1)/2

BETA=((K12+K21+K10)-R1)/2

A=(D1/V)*(ALPHA-K21)/(ALPHA-BETA)

B=-1*(D1/V)*(BETA-K21)/(ALPHA-BETA)


```

E=D2*BIO/V*K01*(K21-ALPHA)/(ALPHA-BETA)/(ALPHA-K01)
G=-1*(D2*BIO/V)*K01*(K21-BETA)/(ALPHA-BETA)/(BETA-K01)
H=(D2*BIO/V)*K01*(K21-K01)/(BETA-K01)/(ALPHA-K01)
END
FUNC1
F=(A*DEXP(-ALPHA*T)) + (B*DEXP(-BETA*T))
END
FUNC2
F=E*DEXP(-ALPHA*T) + G*DEXP(-BETA*T) + H*DEXP(-K01*T)
END
SECO
S(1)=D1/V/K10
S(2)=-DLOG(.5)/K10
S(3)=ALPHA
S(4)=BETA
S(5)=-DLOG(.5)/ALPHA
S(6)=-DLOG(.5)/BETA
S(7)=A
S(8)=B
S(9)=D2*BIO/V/K10
S(10)=-DLOG(.5)/K01
S(11)=E
S(12)=G
S(13)=H
END
EOM

```

MODELOS AJUSTADOS A LOS DATOS EXPERIMENTALES DE CANTIDADES DE FARMACO
ABSORBIDAS EN FUNCION DEL TIEMPO, TRAS LA ADMINISTRACION ORAL DE 0.3, 1.0 Y 1.5 mg/kg
DE CIANAMIDA A VOLUNTARIOS SANOS

```
MODEL 1
COMM
NFUN 3
NDER 6
NPARM 1
PNames 'KA'
NSEC 1
SNames 'KA-HL'
NCON 3
END
TEMP
D1=CON(1)
D2=CON(2)
D3=CON(3)
KA=P(1)
T=X
END
START
Z(1)=0
Z(2)=0
Z(3)=0
Z(4)=D1
Z(5)=D2
Z(6)=D3
END
DIFF
DZ(1)=KA*Z(4)
DZ(2)=KA*Z(5)
DZ(3)=KA*Z(6)
DZ(4)=-KA*Z(4)
DZ(5)=-KA*Z(5)
DZ(6)=-KA*Z(6)
END
SECO
S(1)=-DLOG(.5)/KA
END
EOM
```

```
MODEL 2
COMM
nfun 3
nder 6
NPARM 2
PNAMES 'VM' 'KA'
NSEC 1
SNAMES 'KA-HL'
NCON 3
END
TEMP
D1=CON(1)
D2=CON(2)
D3=CON(3)
VM=P(1)
KA=P(2)
T=X
END
START
Z(1)=0
Z(2)=0
Z(3)=0
Z(4)=D1
Z(5)=D2
Z(6)=D3
END
DIFF
IF Z(4) <=0 THEN
Z(4) = 0
ENDIF
IF Z(5) <=0 THEN
Z(5) =0
ENDIF
IF Z(6) <=0 THEN
Z(6) =0
ENDIF
DZ(1)=KA*Z(4)
DZ(2)=KA*Z(5)
DZ(3)=KA*Z(6)
DZ(4)=-VM-KA*Z(4)
DZ(5)=-VM-KA*Z(5)
DZ(6)=-VM-KA*Z(6)
END
SECO
S(1)=-DLOG(.5)/KA
END
EOM
```

```

MODEL 3
COMM
NFUN 3
NDER 6
NPARM 3
PNames 'KM' 'VM' 'KA'
NSEC 1
SNames 'KA-HL'
NCON 3
END
TEMP
D1=CON(1)
D2=CON(2)
D3=CON(3)
KM=P(1)
VM=P(2)
KA=P(3)
T=X
END
START
Z(1)=0
Z(2)=0
Z(3)=0
Z(4)=D1
Z(5)=D2
Z(6)=D3
END
DIFF
IF Z(4)<=0 THEN
Z(4) =0
ENDIF
IF Z(5)<= 0 THEN
Z(5) =0
ENDIF
IF Z(6)<= 0 THEN
Z(6) =0
ENDIF
DZ(1)=KA*Z(4)
DZ(2)=KA*Z(5)
DZ(3)=KA*Z(6)
DZ(4)=- (VM*Z(4)/(KM+Z(4))) -KA*Z(4)
DZ(5)=- (VM*Z(5)/(KM+Z(5))) -KA*Z(5)
DZ(6)=- (VM*Z(6)/(KM+Z(6))) -KA*Z(6)
END
SECO
S(1)=-DLOG(.5)/KA
END
EOM

```