



11. FARMACOCINÉTICA DE DIFERENTES COMPUESTOS CON FLÚOR Y PREPARACIONES FARMACÉUTICAS

ALFREDO RIGALLI,* RODOLFO C. PUCHE

Laboratorio de Biología Ósea y Metabolismo Mineral, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario.

Resumen

El fluoruro de sodio (NaF) y monofluorofosfato de sodio (MFP) han sido las sales con flúor más investigadas en lo referente a su metabolismo. El NaF al ser administrado por vía oral se absorbe en estómago e intestino, en plasma se encuentra libre y es depurado de este compartimiento por riñón y por hueso. En este último el fluoruro reemplaza al oxhidrilo del cristal de hidroxiapatita formando fluoroapatita. El MFP se comenzó a utilizar por las ventajas sobre el NaF: mejor tolerancia gástrica y compatibilidad con la coadministración con calcio. Sin embargo la farmacocinética del MFP muestra gran diferencia con NaF. El MFP se absorbe en el estómago e intestino, uniéndose a la alfa-2-macroglobulina plasmática, la que se inactiva y es depurada por receptores del hueso e hígado. Estas proteínas se depositan en hueso, las que son luego metabolizadas a péptidos de menor peso molecular y finalmente a fluoruro, determinando una mayor vida media del flúor en el organismo y un efecto sostenido sobre el incremento de la masa ósea.

Palabras clave: fluoruro, MFP, fluoremia, comprimidos, farmacocinética.

PHARMACOKINETICS OF DIFFERENT FLUORINATED SUBSTANCES AND PHARMACEUTICAL PREPARATIONS

Summary

Sodium fluoride (NaF) and disodium monofluorophosphate (MFP) are compounds containing fluoride extensively studied in their actions and metabolism. After an oral dose of NaF, fluoride is absorbed in stomach and intestine. In blood, fluoride is not bound to proteins and is cleared by kidneys and bones. In calcified tissues, fluoride replaces the hydroxyl of hydroxyapatite to form fluorapatite. MFP has better gastric tolerance and co-administration with calcium does not hinder their bioavailability. However, there are more differences between NaF and MFP. After an oral dose, MFP is absorbed through gastric and duodenal mucosa and binds to plasma alpha-2-macroglobulin. The protein is inactivated by the binding and the complex is cleared from plasma by receptors located in bone and liver. The complex is accumulated in bone matrix and is

then metabolized to lower molecular weight peptides, and finally to fluoride. The described metabolism enlarges the half-life of fluoride in the body and it is probably the cause of its sustained effect on bone mass.

Key words: fluoride, MFP, fluoremia, tablets, pharmacokinetic

El estudio de la farmacocinética de una droga implica el conocimiento de los parámetros matemáticos asociados al modelo que se utiliza para explicar el metabolismo de dicha droga. Con respecto a las preparaciones farmacéuticas de NaF y MFP, en general la bibliografía existente describe estudios incompletos, en los que no se menciona el método de medición utilizado para determinar la fluoremia.¹⁻³ En otros casos se han realizado estudios para demostrar la equivalencia de nuevas preparaciones con las ya existentes.^{4,5} En estos estudios se demuestra, teniendo en cuenta las limitaciones planteadas, que la biodisponibilidad de flúor (medida por el área bajo la curva de fluoremia) a partir del NaF es independiente si se administra en tabletas o en solución, mientras que la coadministración de calcio con NaF produce disminución de la biodisponibilidad de flúor,⁶ de la misma manera que lo hacen comidas ricas en lácteos. Contrariamente a los que ocurre con el NaF, la coadministración de sales de calcio con MFP no disminuye su biodisponibilidad y en algunos casos la incrementa.

Existe consenso acerca de que para que el fluoruro tenga efecto sobre la masa ósea la concentración plasmática debe superar 5-10 μ moles/L. Estudios farmacocinéticos comparativos entre comprimidos de NaF de 25 mg de liberación lenta mostraron que la fluoremia se mantiene por encima de dicho valor, al ser administrado en dos tomas diarias durante tres meses.⁷ El efecto del flúor sobre el esqueleto parece estar relacionado en parte a los valores de fluoremia y la persistencia del fluoruro en el organismo. Estudios farmacocinéticos llevados adelante en pacientes tratados con MFP por osteoporosis, permitieron determinar que aquellos pacientes que responden al tratamiento son los que tiene fluoremias pico más alta, menor clearance re-

* Dirección postal: Cátedra de Química Biológica, Facultad de Ciencias Médicas. Santa Fe 3100, (2000) Rosario, SF, Argentina. Correo electrónico: arigalli@fmedic.unr.edu.ar

nal de fluoruro y mayor clearance extrarrenal.¹

Los estudios farmacocinéticos comparativos entre NaF y MFP no mostraron diferencias importantes. Esta observación se realizó utilizando potenciometría directa para medir la fluoremia.⁸ Sin embargo, la utilización de técnicas más sensibles y que permiten discriminar diferentes compuestos de flúor, permitieron demostrar que la farmacocinética de NaF y MFP son diferentes.⁹

El NaF al ser administrado por vía oral se absorbe a nivel gástrico e intestinal pasando al plasma donde circula libre al estado de fluoruro. El anión es depurado por riñón o bien es captado por el tejido óseo e incluido en el mineral, donde reemplaza al oxhidrilo del cristal de hidroxiapatita, formando fluoroapatita (Figura 1).

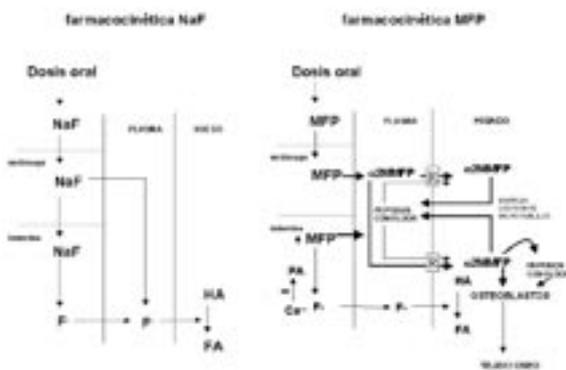


Figura 1. Farmacocinética del NaF y del MFP, luego de una dosis oral.

Por su parte el MFP (Figura 1) administrado oralmente se absorbe en estómago en una pequeña fracción,¹⁰ la que al ingresar al compartimiento plasmático se liga a proteínas del plasma.¹¹ La proteína más importante que cumple esta función es la alfa-2-macroglobulina, que liga MFP en relación equimolar. La fracción de MFP que no se absorbe en estómago es absorbida en intestino en forma de fluoruro, luego de ser el MFP hidrolizado por la fosfatasa alcalina intestinal. Esta enzima es inhibida en forma no competitiva por el calcio, de esta manera la coadministración de MFP mejora su biodisponibilidad, ya que al inhibir la enzima mencionada, aumenta la vida media del MFP en la luz del duodeno, permitiendo su absorción y ligado a la alfa-2-macroglobulina.¹² Esta proteína se inactiva luego de la unión a MFP y es depurada por receptores ubicados en hígado y hueso donde el complejo MFP-alfa-2-macroglobulina es metabolizado a péptidos con flúor.¹³ En hueso de ratas tratadas con MFP, el contenido de flúor es mayor que en el caso de ratas tratadas con NaF, existien-

do además flúor ligado a proteínas y péptidos que se libera al metabolizarse las proteínas a péptidos de menor peso molecular, siendo estos recaptados por el hueso. Esta recirculación de los compuestos con flúor aumentaría la vida media del flúor en el organismo, siendo esta la principal causa de la diferencia con NaF, que sólo presenta en hueso flúor iónico.¹⁴ A igualdad de dosis, el área bajo la curva de fluoremia (fluoruro + flúor ligado a proteínas) es el doble para MFP con respecto a fluoruro de sodio,¹⁵ (Figura 2) no existiendo diferencias en los niveles de fluoruro plasmático entre NaF y MFP.

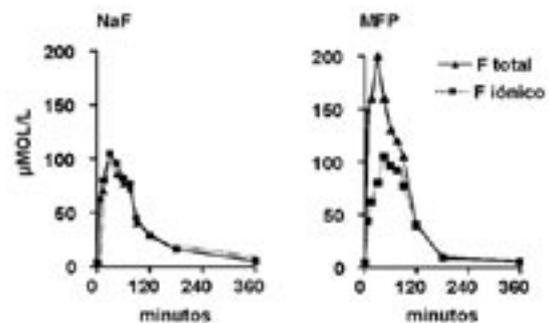


Figura 2. Flúor iónico y flúor total luego de una dosis oral de NaF (panel izquierdo) y de MFP (panel derecho)

En tratamientos crónicos con MFP o NaF de mujeres postmenopáusicas se hallaron diferencias significativas en la fluoremia. Mientras que en el caso de NaF se observó un aumento sostenido en la fluoremia iónica durante 18 meses, en el grupo tratado con MFP el flúor iónico se mantuvo en niveles inferiores a 1 µmol/L. La fluoremia (fluoruro + flúor unido a proteínas) no difirió entre ambos grupos. En el grupo MFP el aumento de fluoremia se debió a un aumento del flúor ligado a proteínas, mientras que en grupo NaF el aumento se debió a flúor iónico. Los efectos sobre la densidad mineral medida por DXA fue similar.¹⁶

El fracaso en la terapéutica con compuestos con flúor podría deberse en primer lugar al desconocimiento de procesos metabólicos que involucran al fluoruro. Por ejemplo las dosis altas de fluoruro no producen necesariamente fluoremias elevadas, dado que la alta concentración del anión en intestino produce inhibición de su propia absorción.¹⁷ Por esta razón los comprimidos con recubrimiento entérico tendrían menos biodisponibilidad, ya que al disolverse en intestino generan altas concentraciones locales.¹⁷

La aplicación de modelos farmacocinéticos racionales y el perfeccionamiento de las técnicas de me-



dición permitirán seguramente conocer más sobre los factores que influyen sobre la biodisponibilidad de drogas con flúor y su relación con los efectos terapéuticos deseados y los efectos colaterales.

Referencias

1. Kraenzlin ME, Kraenzlin C, Farley SM, et al. Fluoride pharmacokinetics in good and poor responders to fluoride therapy. *J Bone Miner Res* 1990; 5: S49-52.
2. Brazier M, Fardelonne P, Bellony R, et al. Comparison of the fluoride bioavailability from two oral preparations of monofluorophosphate disodium in comparison with various calcium salts. *Therapie* 1990; 45: 235-41.
3. Chaleil D, Mauras Y, Allain P. Oral pharmacokinetics of an enteric coated sodium fluoride preparation. *Trace Elem Med* 1986; 3: 11-3.
4. Fuchs C, Haase W, Maurer H. Pharmacokinetics of a fluoride-calcium preparation for the treatment of osteoporosis. *Arzneimittelforschung* 1984; 34: 832-5.
5. Warneke G, Setnikar I. Bioavailability and pharmacokinetics of fluoride from two glutamine. *Arzneimittelforschung* 1993; 43: 584-90.
6. Trautner K. Influence of food on relative bioavailability of fluoride in man from Na₂FPO₃-containing tablets for the treatment of osteoporosis. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1989; 27: 242-9.
7. Sakhaee K, Pak C. Fluoride bioavailability from immediate release sodium fluoride with calcium carbonate compared with slow release sodium fluoride with calcium citrate. *Bone Miner* 1991; 14: 131-6.
8. Setnikar I, Maurer H. Bioequivalence of sodium monofluorophosphate with sodium fluoride and compatibility with calcium. *Arzneimittelforschung* 1990; 40: 994-9.
9. Rigalli A, Ballina JC, Beinlich A, Alloatti R, Puche RC. Pharmacokinetics differences between sodium fluoride and sodium monofluorophosphate and comparative bone mass increasing activity of both compounds, in the rat. *Arzneimittelforschung* 1994; 44: 762-6.
10. Rigalli A, Cabrerizo M, Beinlich A, Puche RC. Gastric and intestinal absorption of monofluorophosphate and fluoride in the rat. *Arzneimittelforschung* 1994; 44: 651-5.
11. Rigalli A, Esteban L, Pera L, Puche RC. Binding of monofluorophosphate to alfa-2-macroglobulin and C3. *Calcif Tissue Int* 1997; 60: 86-9.
12. Beinlich AD, Brun LR, Rigalli A, Puche RC. Intestinal absorption of disodium monofluorophosphate in the rat as affected by concurrent administration of calcium. *Arzneimittelforschung* 2003; 53: 584-9.
13. Esteban L, Rigalli A, Puche RC. Metabolism of the complex monofluorophosphate-alfa-2-macroglobulin in the rat. *Medicina (B Aires)* 1999; 59: 151-6.
14. Pera LI, Brun LR, Rigalli A, Puche RC. Identificación de proteínas derivadas de la alfa-2-macroglobulina en el hueso de ratas tratadas con monofluorofosfato de sodio. Rol de estas proteínas en la biodisponibilidad de flúor. *Rev Med Rosario* 2003; 69: 36-43.
15. Rigalli A, Morosano M, Puche RC. Bioavailability of fluoride administered as sodium fluoride or sodium monofluorophosphate to human. *Arzneimittelforschung* 1996; 46: 531-3.
16. Rigalli A, Pera L, Morosano M, et al. In postmenopausal osteoporosis the bone-increasing effect of monofluorophosphate is not dependent on serum fluoride. *Medicina (B Aires)* 1999; 59: 157-61.
17. Rigalli A, Beinlich A, Puche RC. Intestinal absorption of fluoride at high luminal concentration of fluoride. *Arzneimittelforschung* 2001; 51: 151-5.