

Instituto Superior de Ciencias y Tecnología Nucleares

BIODISTRIBUCIÓN Y FARMACOCINÉTICA DE TANINOS DE *PINUS CARIBAEA* MORELET Y *CASUARINA EQUISETIFOLIA* EN RATONES

Jorge Luis Santana Romero,¹ Carlos Fabián Calderón Marín,² Francisco Martínez Luzardo,³ Rita María Pérez,⁴ Marta Montalvo Duquesne,⁵ Ana María Ávila Cabrera⁶ y Edelsys Codorníu Hernández⁷

RESUMEN

Se estudió la biodistribución y la farmacocinética de taninos condensados purificados y marcados radioisotópicamente, extraídos a partir de la corteza de las especies forestales *Pinus caribaea* Morelet var *caribaea* y *Casuarina equisetifolia* previa administración por vía oral y endovenosa, con el empleo de ratones como biomodelo. Los taninos estudiados, con una alta capacidad antioxidante y diferenciados por la propiedad de formar complejos con proteínas, presentaron una rápida biodistribución hacia los diferentes órganos y tejidos, con manifestaciones de un importante acúmulo en el estómago e intestinos. Los taninos de ambas especies describen una biodistribución que se ajusta a un modelo bicompartimental de distribución. Se reportan los parámetros farmacocinéticos como tiempo de residencia medio, aclaramiento total, área bajo la curva, biodisponibilidad e instante de tiempo en que ocurre la máxima incorporación a partir de las curvas del aclaramiento sanguíneo.

DeCS: MODELOS BIOLÓGICOS; RATONES; TANINOS/farmacología; TANINOS/farmacocinética; PLANTAS MEDICINALES.

Los taninos vegetales son metabolitos secundarios de las plantas, polifenoles de alto peso molecular que se caracterizan por formar complejos estables con las

proteínas. Conocidos desde la antigüedad por sus aplicaciones en la curtición de pieles, esta clase de sustancias se ha estudiado relativamente poco debido a su

-
- ¹ **Máster en Ciencias. Profesor Auxiliar.**
 - ² **Máster en Ciencias. Investigador Agregado.**
 - ³ **Investigador Agregado.**
 - ⁴ **Licenciada en Química. Investigadora Auxiliar.**
 - ⁵ **Licenciada en Veterinaria. Aspirante a Investigadora.**
 - ⁶ **Licenciada en Química. Investigadora Agregada.**
 - ⁷ **Licenciada en Radioquímica. Aspirante a Investigadora.**

diversidad y complejidad estructural. Es en los últimos años, con el creciente desarrollo científico-técnico y una revalorización de la medicina tradicional en el mundo, que se han desarrollado estudios sistemáticos sobre estas sustancias de origen natural, a las cuales se les atribuye no pocas propiedades farmacológicas de importancia y en contraposición propiedades tóxicas, como antinutrientes fundamentalmente.

Divididos en 3 grandes grupos, los taninos se clasifican hoy para su estudio en taninos hidrolizables, taninos condensados y taninos complejos.¹ Varios autores reportan el estudio de los taninos como agentes anticáncer,² antivirales, fotoprotectores,³ antioxidantes,^{4,5} cicatrizantes, antimicrobianos, e inhibidores de proteasas. Muchas plantas ricas en taninos han sido y continúan siendo empleadas en la práctica farmacéutica etnobotánica por muchos pueblos para tratar los problemas de salud a los que se enfrentan. En calidad de aditivos o componentes dietéticos están presentes en el fenómeno conocido como paradoja francesa, la anomalía nutricional que ha concentrado gran atención en la dieta mediterránea⁶ y que se traduce en un bajo índice de incidencia de infartos y enfermedades cerebro-vasculares en general.

El exceso de consumo de estas sustancias, sobre todo de los taninos hidrolizables, se ha reportado como contraproducente por sus propiedades astringentes y tóxicas.⁷

Los taninos de *Pinus caribaea* Morelet, var. *caribaea* han sido caracterizados como taninos condensados, proantocianidinas de origen floroglucínico que han demostrado poseer interesantes propiedades antioxidantes, antielastasas y fotoprotectoras. Estas sustancias se caracterizan por una unión estable a proteínas, ADN (Santana JL,

Martínez Luzardo F, Vargas LM, García M, Codorníu E, Estévez P. Use of nuclear techniques for characterization of vegetable tannins, extracted from waste of forestry production in Cuba. Proceeding of Second International Symposium on Nuclear and Related Techniques in Agriculture, Industry, Health and Environment, NUTR 2000) y otros biopolímeros de manera preponderante a pH ácido. La composición de los taninos de *Casuarina equisetifolia* es más compleja; presentan una proporción de taninos hidrolizables o complejos mayor que la de los taninos de *Pinus caribaea*. Dada la complejidad de estas sustancias y lo no acostumbrado del empleo de la corteza como fuente directa de alimentación, pocos autores han discutido en la literatura científica la asimilación de estas en mamíferos no rumiantes. De manera general se consideraba que estos compuestos suministrados en diversas formulaciones no eran asimilados a través del tracto gastrointestinal.

El objetivo del presente trabajo es estudiar la biodistribución y algunos elementos preliminares de la farmacocinética de los taninos de *Pinus caribaea* Morelet y *Casuarina equisetifolia* en ratones, como polifenoles de alto peso molecular.

MÉTODOS

Productos en ensayo

Los taninos de *Pinus caribaea* Morelet (F1) y *Casuarina equisetifolia* (C1) fueron obtenidos a partir de extractos acuosos de la corteza de la especie forestal en cuestión como se describe por *Hagerman*,⁸ y purificados convenientemente.

Los productos se liofilizaron y su proporción en peso representó aproximadamente el 1 % del peso de la materia de partida.

La preparación de los compuestos marcados con ^{125}I -R (R = F1, C1) se realizó por el método de cloramina T⁹ (70 % de rendimiento de marcaje). La separación del yoduro libre se realizó por cromatografía de exclusión en una matriz de Sephadex G-25 y tampón de corrida fosfato 0,25 mol/L.

Animales de experimentación

Se emplearon ratones B6D2-F1, machos, obtenidos de las cepas del Centro Nacional de Producción de Animales de Laboratorio (CENPALAB) con pesos corporales en el intervalo $21,35 \pm 2,59$ g. Antes de comenzar los ensayos los animales permanecieron durante 24 h sin suministro de alimentos. El consumo de agua fue libre.

Grupos experimentales

Los animales se agruparon de forma aleatoria en 2 grupos que recibieron cada producto correspondientemente.

Administración por vía endovenosa

Cada animal recibió una dosis de 1 mg/kg de peso corporal (30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ del producto marcado radioisotópicamente) en un volumen de 100 μL , a través de una inyección por vía endovenosa usando el plexo ocular como vía de abordaje. La actividad inyectada correspondió a 50 μCi por animal. Cada valor analítico reportado corresponde al promedio de 5 determinaciones individuales en animales.

Administración por vía oral

Cada animal recibió una dosis 1 mg/kg de peso corporal (30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ del producto marcado), en un volumen de 100 μL . La actividad inyectada corresponde a 50 μCi . El producto se administró utilizando una aguja de punta roma de diámetro interno 1½ mm. Cada valor analítico reportado corresponde al promedio de 5 determinaciones individuales en animales.

Determinación del patrón de distribución en tejidos y farmacocinética de taninos en animales sanos

Después de la administración de los productos se midió la actividad incorporada en hígado, bazo, riñones, intestinos grueso y delgado, fémur, músculo, pulmones, estómago, corazón, cerebro y la sangre transcurridos 15 min, 1, 4, 6 y 24 h. Las curvas de distribución se construyeron a partir de los valores obtenidos de velocidad de conteos por unidad de peso o volumen de la muestra (órganos o sangre). Los parámetros de las curvas de mejor ajuste a las mediciones experimentales se calcularon con el empleo de un modelo abierto de 2 compartimientos. El ajuste a las curvas se realizó con el Programa Amiqas,¹⁰ según el método no lineal de Levemberg-Marquardt.

Se calcularon los parámetros farmacocinéticos: tiempo de residencia medio (MRT), aclaramiento total (Cl_T), área bajo la curva (AUC), según las expresiones propuestas:^{11,12}

$$\text{MRT} = \frac{\text{AUMC}}{\text{AUC}} \text{ (h)} \quad (1)$$

$$\text{Cl}_T = \frac{\text{Actividad inicial}}{\text{AUC}} \text{ (mL/h)} \quad (2)$$

donde:

AUMC es el área bajo la curva del primer momento del aclaramiento sanguíneo o de la curva de distribución en tejidos, AUC es el área bajo la curva calculada a partir de la curva de aclaramiento sanguíneo o de distribución en tejidos. Las áreas bajo las curvas en el intervalo de 15 min a 24 h. En el caso de la sangre se calculó el AUC (0, inf); el AUC en el intervalo de 24 h hasta el infinito se calculó según el método descrito por *Riegelmann y Collier*.¹³ En el resto de los órganos se determinó solo el AUC (15 min, 24 h). Para establecer la posible existencia de diferencias significativas entre los valores de acúmulo o inclusión en órganos y parámetros derivados, se determinó la homogeneidad de varianzas de las determinaciones por análisis de varianza en sistemas no paramétricos (Kruskall-Wallis) (Quejido JA. Expresión y manejo de datos estadísticos. Cálculo de insertidumbres. CIEMAT. Conferencias. CEADEN. La Habana, 2000), por anova de simple entrada (análisis paramétrico) y se compararon las medias de los resultados pareados mediante la prueba de Duncan.

Estudio preliminar de biodisponibilidad de taninos administrados por vía oral en animales sanos

Se siguió un diseño similar al usado en la administración por vía endovenosa. Se midió la actividad incorporada en los órganos y sangre transcurridos 5, 15 min, 1, 4 y 24 h. La biodisponibilidad de cada producto después de la administración por vía oral, con respecto a la administración por vía endovenosa respectiva (biodisponibilidad absoluta) se calculó mediante la expresión:¹⁴

$$F_a = AUC_{\text{ORAL}} / AUC_{\text{IV}}$$

donde:

AUC_{ORAL} y AUC_{IV} son las áreas bajo la curva en las curvas de aclaramiento sanguíneo para las administraciones por vías oral y endovenosa respectivamente. Otras magnitudes calculadas fueron el valor máximo de incorporación (C_{max}) y el instante de tiempo en que ocurre la máxima incorporación (t_{max}) a partir de las curvas de aclaramiento sanguíneo. Los parámetros de las curvas de mejor ajuste se determinaron considerando un modelo abierto bicompartimental y la adsorción como un proceso de primer orden. El ajuste de las curvas se realizó con el programa Brasier v1.00 (CEADEN, 1991), según el método de Newton para el cálculo de los parámetros de las curvas ajustadas a los valores experimentales obtenidos en la determinación del aclaramiento sanguíneo.

RESULTADOS

Determinación del patrón de distribución en tejidos de taninos administrados por vía endovenosa

En la tabla 1 aparecen los parámetros calculados para una curva biexponencial ajustada a las mediciones del aclaramiento sanguíneo y los parámetros farmacocinéticos mencionados antes para ambas administraciones.

El cálculo de la velocidad de eliminación (k_e) se realizó con la expresión propuesta por *Calderón* (Calderón Marín CF. Algunas consideraciones sobre modelos multicompartimentales para el cálculo de magnitudes farmacocinéticas. Proceeding of first International Symposium on Nuclear and Related techniques in Agriculture, Industry, Health and Environment. NUTR 1997). Se observan diferencias estadísticamente significativas en los parámetros y en la forma de las curvas para cada producto entre los grupos experimentales.

TABLA 1. Parámetros farmacocinéticos. Administración por vías endovenosa y oral

Administración Sustancia	Vía endovenosa		Vía oral	
	F1	C1	F1	C1
α (h ⁻¹)	0,88 ± 0,09	1,002 ± 0,08	0,39 ± 0,04	1,09 ± 0,09
β (h ⁻¹)	0,04 ± 0,002	0,03 ± 0,001	0,020 ± 0,001	0,040 ± 0,001
K_{abs} (h ⁻¹)	-	-	10,63 ± 1,5	20,49 ± 1,8
AUC _{ORAL} (x10 ³ cpm mL ⁻¹ h)	-	-	244,7 ± 42,7	142,30 ± 35,1
AUC _{IV} (x10 ³ cpm mL ⁻¹ h)	249,8 ± 35,2	544,2 ± 76,2	-	-
MRT _{IV} (h)	23,79 ± 3,4	36,4 ± 4,9	-	-
F _a (%)	-	-	97,92 ± 8,3	26,15 ± 3,28
Cl _a (mL h ⁻¹)	0,30 ± 0,02	0,20 ± 0,02	-	-
t _{max} (h)	-	-	0,19 ± 0,02	0,30 ± 0,02
C _{max} (x10 ³ cpm mL ⁻¹)	-	-	27,4 ± 3,5	30,4 ± 4,2
K _e (h ⁻¹)	0,12 ± 0,06	0,08 ± 0,02	0,02 ± 0,002	0,07 ± 0,001

TABLA 2. Administración por vía endovenosa. Parámetros de incorporación de taninos en tejidos en ratones B6D2-F1

Órgano	AUC(15 min, 24h) (x10 ³ cpm g ⁻¹ h)		MRT (h)	
	F1	C1	F1	C1
Hígado	286,64 ± 52,25	128,30 ± 26,42	9,03 ± 1,53	10,37 ± 2,04
Riñones	170,54 ± 12,17	87,74 ± 7,64	7,71 ± 1,28	8,40 ± 1,66
Bazo	340,9 ± 29,4	162,08 ± 26,8	10,20 ± 2,57	9,76 ± 2,49
Intestino delgado	105,76 ± 17,83	68,9 ± 11,7	7,59 ± 1,36	6,92 ± 1,53
Intestino grueso	111,19 ± 14,35	83,4 ± 10,2	8,07 ± 1,28	8,12 ± 1,20
Estómago	585,67 ± 67,23	541,0 ± 72,6	6,19 ± 1,92	5,93 ± 1,03
Corazón	131,56 ± 8,15	93,3 ± 11,4	8,51 ± 1,24	8,63 ± 1,63
Cerebro	24,55 ± 5,28	29,60 ± 6,53	10,95 ± 1,74	11,42 ± 2,23
Pulmones	208,13 ± 32,12	146,70 ± 24,32	7,86 ± 1,32	9,27 ± 1,84
Fémur	87,29 ± 13,47	57,06 ± 8,27	9,05 ± 1,29	8,45 ± 1,58
Músculos	104,17 ± 27,84	56,66 ± 11,12	11,25 ± 2,18	11,64 ± 2,79

En la tabla 2 se presentan los parámetros de incorporación para cada órgano (MRT y AUC [15 min, 24 h]) en la administración por vía endovenosa.

Los órganos en los que se registraron los mayores valores de actividad incorporada por unidad de peso fueron: estómago, intestinos delgado y grueso, hígado, bazo corazón y pulmones para los taninos de ambas especies forestales estudiadas.

En los grupos experimentales se aprecia un alto valor en la actividad incorporada en el estómago.

Es interesante señalar la ocurrencia de un aparente segundo paso de distribución que se registra hacia las 6 h después de la inyección en los grupos experimentales estudiados. Este efecto se observa también en los grupos

tratados con C1, pero transcurridas 4 h después de la administración.

Estudio de biodisponibilidad de taninos condensados administrados por vía oral en animales

Dada la importante incorporación registrada en el estómago y el conocimiento previo acerca de propiedades antioxidantes encontradas en estos compuestos (Hernández I. Caracterización química, física y biológica de los taninos vegetales de especies forestales que crecen en Cuba. Tesis en opción al grado de Doctor en Ciencias Radioquímicas. ISCTN. 1989), se realizó un estudio preliminar de la

TABLA 3. Administración por vía oral. Parámetros de incorporación de taninos en tejidos en ratones B6D2-F1

Órgano	AUC (15 min, 24 h) (x10 ³ cpm g ⁻¹ h)		MRT (h)	
	F1	C1	F1	C1
Hígado	46,38 ± 5,26	48,53 ± 5,73	6,50 ± 1,32	6,92 ± 1,84
Riñones	90,61 ± 10,12	107,75 ± 12,56	6,22 ± 1,74	6,11 ± 1,43
Bazo	155,60 ± 17,28	149,28 ± 19,85	8,34 ± 2,23	9,32 ± 2,74
Intestino delgado	148,18 ± 14,35	108,02 ± 13,42	4,13 ± 1,26	5,48 ± 1,32
Intestino grueso	93,59 ± 12,37	122,44 ± 15,18	6,87 ± 1,03	6,29 ± 1,35
Estómago	274,64 ± 35,84	1 011,77 ± 97,21	5,10 ± 0,91	4,50 ± 0,82
Corazón	90,38 ± 12,30	103,01 ± 16,52	6,49 ± 0,97	7,14 ± 0,95
Cerebro	22,32 ± 5,72	26,14 ± 5,36	10,60 ± 2,30	11,56 ± 3,23
Pulmones	139,61 ± 16,7	122,78 ± 14,40	5,28 ± 0,86	6,69 ± 0,73
Fémur	53,52 ± 7,84	64,16 ± 8,32	6,74 ± 1,17	7,59 ± 2,09
Músculos	68,63 ± 7,06	70,84 ± 7,2	11,02 ± 3,78	10,89 ± 3,07

biodisponibilidad de estos después de efectuar la administración por vía oral; lo que constituiría una vía alternativa y menos traumática para el suministro de taninos, tal y como se ingieren de forma natural. La tabla 1 muestra los parámetros farmacocinéticos calculados a partir de los resultados en el ajuste de la curva para describir los procesos de absorción, distribución y eliminación de cada producto. La absorción de los productos ocurre de forma muy rápida, lo que permite observar separadas las fases de distribución y eliminación. Los tiempos de absorción resultaron $T_{1/2\text{ kabs}} = 0,06 \pm 0,01$ h (3,6 min) para el tanino F1 y $T_{1/2\text{ kabs}} = 0,03 \pm 0,01$ h (1,8 min) para C1. En la tabla 3 se presentan los valores de incorporación a órganos y tejidos después de la administración por vía oral de los productos.

DISCUSIÓN

De acuerdo con los datos presentados, se observan diferencias significativas ($p > 0,05$) en la fase de distribución para los productos administrados; esta ocurre de forma más rápida en el caso del producto C1. Los tiempos de la fase de distribución ($T_{1/2\alpha}$ para el producto F1 resultaron igual a $0,79 \pm 0,03$ h (47 min). En el caso del producto C1 los valores de $T_{1/2\alpha}$ hallados

fueron $0,69 \pm 0,05$ h (41 min). Estos resultados indican la ocurrencia más rápida de la distribución del tanino C1. El tiempo de la fase de eliminación ($T_{1/2\beta}$ del tanino F1 resultó de $18,24 \pm 0,35$ h. El valor de ($T_{1/2\beta}$ obtenidos para C1 fue de $26,66 \pm 0,58$ h, por lo que su persistencia en los organismos es mayor. Para los grupos de animales tratados con F1 y C1, según describe la tabla 2, se puede encontrar que el $MRT_{\text{estómago}}$ resulta ser el menor en cada caso con respecto al resto de los valores que toma esta magnitud para las otras muestras, lo que es indicativo de una corta permanencia del producto en este órgano.

Debemos notar los valores altos de incorporación detectados en el bazo de los animales tratados con estos productos. Dada la función de este órgano en el recambio de las células hemáticas, el resultado obtenido pudiera ser un indicador de incorporación de dichos productos a este tipo de células. Sin embargo, con los datos disponibles a partir de este trabajo no se puede hacer una afirmación categórica al respecto.

De acuerdo con los resultados mostrados en la tabla 1, el efecto de primer paso que se manifiesta en una menor cantidad disponible del producto, afecta significativamente más en el caso del producto C1. Su gran acumulación en la mucosa estomacal, significativamente

diferente de los taninos de pino, puede ser la causa fundamental de esta diferencia, aunque no se descarta el paso hacia productos de excreción que sean rápidamente eliminados. No obstante, para moléculas con períodos de eliminación muy largos la estimación de la biodisponibilidad cuando se usa el AUC debe tomarse con reservas.⁸ Los valores de C_{max} y t_{max} se calcularon a partir de las expresiones obtenidas para el modelo farmacocinético considerado.

De forma similar a lo observado en los estudios de administración por vía endovenosa, cuando se aplica la vía oral para administrar ambos productos se produce la más alta incorporación en el estómago. Sin embargo, la eliminación desde el estómago es muy rápida y ocurre de forma más demorada en el caso del producto C1. En este aspecto se debe destacar la existencia de una correlación directa entre los valores del índice de afinidad a proteínas de los taninos de ambas especies, determinados por Hernández I (obra citada) y el comportamiento farmacocinético de ambas sustancias.

Un aspecto significativo que se debe destacar es la capacidad de los taninos de estas especies para atravesar parcialmente la barrera hematoencefálica, lo cual unido al hecho de que sean importantes antioxidantes, le pueden conferir protección a este órgano ante la peroxidación lipídica.⁵

De acuerdo con los resultados para el AUC que aparecen en la tabla 3, la contribución de la circulación por el hígado al efecto de primer paso no es la más influyente si tenemos en cuenta la relación $AUC_{hígado}/AUC_{int.delgado}$ para cada producto, por lo que la absorción intestinal pudiera ser muy importante y se encuentra en correspondencia con la práctica etnobotánica tradicional de suministro por vía rectal de extractos ricos en taninos para la cura de diferentes afecciones. Un aspecto interesante es que en el caso de las curvas

de distribución para la vía de administración por vía oral no se observa el segundo máximo que aparece en la administración por vía endovenosa. Sin embargo, cuando se considera la actividad incorporada con respecto a la actividad circulante, en cada instante de tiempo sí se detecta este segundo paso de distribución, aunque con menos intensidad.

De acuerdo con los valores de MRT y AUC en el hígado, intestino grueso y riñones podría existir dependencia de la vía de administración con respecto a las rutas que sigue la molécula en el organismo. Esta puede ser la explicación de la disminución en las velocidades de eliminación halladas después de las administraciones por vías endovenosa y oral. Cuando los productos se suministran por la vía endovenosa las relaciones $AUC_{hígado}/AUC_{intestinos}$ y $MRT_{hígado}/MRT_{intestinos}$ se invierten con respecto a cuando se administran los taninos por vía oral. Cuando la administración se realiza por la vía oral, la mayoría de los procesos de degradación de estos productos puede ocurrir en los intestinos; sin embargo, el acúmulo en riñones para los taninos de ambas especies no descarta la posibilidad de su excreción por vía urinaria. Estudios en otras especies de animales son necesarios para corroborar esta hipótesis por determinación e identificación de sustancias en fluidos y productos de excreción. Recientes investigaciones en humanos¹⁵ demostraron que los taninos y otros componentes de la especie *Pinus pinaster*, son absorbidos y excretados en la orina como valerolactonas, conjugados con ácido glucurónico o en forma de ésteres de sulfato luego de ser ingeridos y biodistribuidos en el organismo. Dada la similitud estructural entre los taninos de especies de coníferas del género *Pinus* (Martínez F. Caracterización de los extractos de corteza de diferentes especies

forestales que crecen en Cuba. Tesis en opción al grado de Doctor en Ciencias Técnicas. CNIC. 1989), pudiera existir correspondencia en la forma y vías de excreción para los taninos de *Pinus caribaea*.

Las diferencias estructurales entre los taninos de *Pinus caribaea* y *Casuarina equisetifolia* determinan diferencias significativas en el comportamiento de la biodistribución y la farmacocinética de los taninos de las especies estudiadas. La vía de administración rectal pudiera ser de significativo interés en las biodistribución de estos compuestos. El alto contenido de taninos no condensados (Martínez F. Obra citada) en la especie *Casuarina equisetifolia*, se correlaciona de manera directa con la rapidez de su absorción, el alto índice de afinidad a proteínas (Hernández I. Obra citada), una biodisponibilidad disminuida después de su

administración por vía oral y una relativamente alta toxicidad ($LD_{50} = 5 \text{ mg/kg}$)⁴ en contraste con lo establecido para *Pinus caribaea* (DLP > 200 mg/kg) (Simón G, López A. Informe de toxicología de taninos 00/160. Laboratorios LIORAD. La Habana, Cuba).

Los taninos de ambas especies son absorbidos y distribuidos hacia el interior del organismo de los animales de experimentación, en contraposición a lo planteado por autores como *Hagerman* y otros,¹⁶ que confieren a estas sustancias una función antioxidante indirecta, por protección de otras moléculas que se ingieren en la dieta pero no porque sean absorbidos a través del tracto gastrointestinal hacia la sangre; resultados que están en concordancia con las demostraciones más modernas sobre el empleo de los polifenoles como componentes o aditivos en la dieta.^{17,18}

SUMMARY

Biodistribution and pharmacokinetics of radioisotope-labeled and purified condensed tannins from *Pinus caribaea* Morelet var *caribaea* and *Casuarina equisetifolia* barks were studied after they were orally and intravenously administered to mice which served as biomodels. The studied tannins, known as strong antioxidants and protein complex ligands, showed a rapid biodistribution into several organs and tissues. Accumulation of these substances in the stomach and intestines was significant. Tannins from both species described a biodistribution that adapted to a biocompartmental model of distribution. Pharmacokinetic parameters such as mean residence time, total clearance, area under the curve, bioavailability and the moment when the maximum incorporation occurs were estimated from the blood clearance curves.

Subject headings: MODELS, BIOLOGICAL; MICE; TANNINS/pharmacology; TANNINS/pharmacokinetics, PLANTS, MEDICINAL

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Okuda T, Yoshida T, Hatano T. Oligomeric hydrolyzable tannins, a new class of plant polyphenols. *Heterocycles* 1990;30:202-7.
2. Fukushi K, Sakagami H, Okuda T, Hatano T, Tanuma S, Kitajita K. Tannins as anticancer agents. *Anticancer Res* 1989;9:313-8.

3. Santana JL, Peña M, González S, González S, Melo P, García M, Martínez F. Evaluación de la actividad antimicrobiana, fotoprotectora y antielastasa de taninos vegetales extraídos a partir de residuales de la explotación forestal en Cuba. *Contribución a la Educación y a la Protección Ambiental* 1999;0:100-5.
4. Santana JL, Martínez F, Simón R, González A, Codorniú E. Aprovechamiento de residuales forestales con actividad biológica antioxidante. *Contribución a la Educación y a la Protección Ambiental* 2000;1:313-7.
5. Santana Romero JL, Sánchez Álvarez L, Isaac Olivé K, Melo Calá P, Vargas Guerra LM, Martínez Luzardo F, et al. Evaluación de las propiedades antioxidantes de taninos vegetales extraídos a partir de residuales de la producción forestal en Cuba. *Actividad SOD e inhibición de la peroxidación lipídica. Contribución a la Educación y a la Protección Ambiental* 1999;0:95-105.
6. Formica JV, Regelson W. Review of the biology of quercetin and related bioflavonoids. *Fd Chem Toxicol* 1995;33(12):1061-80.
7. Barry TN, McNabb W. The implications of condensed tannins on the nutritive value of temperate forages fed to ruminantes. *Br J Nutr* 1999;81:263-72.
8. Hagerman A. Tannins Analysis. Ohio: Miami Univ; 1995:6-25.
9. Bolton E. Aradioiodination techniques. *Amersham International Rev* 1985;18:13-47.
10. Programa Amiqas. Software de tratamiento de datos. Programa Arcal XVI. OIEA.
11. Schmitt M, Guenter W. Biopharmaceutical evaluation of caprofen following single intravenous, oral and rectal doses in dogs. *Biopharm Drug Disposition* 1990;11:585-94.
12. Collins BT. Pharmacokinetics models, En: *Handbook of in vivo toxicity testing*, Montreal: Academic Pres; 1990:339-82.
13. Levy G, Gibaldi M. Pharmacokinetics. En: *Handbook of Experimental pharmacology*. New York: Elsevier;1975:1-33.
14. Boxenbaum H, Ronfeld R. Interspecies pharmacokinetic scaling and the Dedrick plots. *Am J Physiol* 1997;14:R768-74.
15. Rodewald P. Extract from the bark of the French maritime pine-pharmacological properties. En: *Polyphenols Communications 2000*, Germany: Freising-Weihenstephan; 305-7.
16. Hagerman A, Riedl K, Jones G, Sovik K, Ritchard N, Hartzfeld P, Riechel T. High molecular weight plant polyphenolics (tannins) as biological antioxidants. *J Agric Food Chem* 1998;46(5):1887-92.
17. Pulido R, Bravo L, Saura-Calixto F. Antioxidant activity of dietary polyphenols as determined by a modified ferric reducing antioxidant power assay. *J Agric Food Chem* 2000; 48:3396-402.
18. Prigent S, Van Kinngsveld G, Visser A, Gruppen H. Protein -polyphenols interactions. *Polyphenols Communications 2000*;2:465-7.

Recibido: 2 de enero del 2002. Aprobado: 28 de enero del 2002.

M.Sc. *Jorge Luis Santana Romero*. Instituto Superior de Ciencias y Tecnologías Nucleares. Ave. Salvador Allende Luaces. Quinta de los Molinos, municipio Plaza de la Revolución, La Habana, Cuba.