

BIODISPONIBILIDAD RELATIVA DE DOS PREPARADOS COMERCIALES DE ASPIRINA

Sarah Cedillo Vaz*, Raquel Naranjo** y Ana V. Z. de Vicuña**

* Cátedra de Farmacología, Facultad de Farmacia y

** Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela

RESUMEN

Se evaluaron dos diferentes preparados comerciales de Aspirina y se determinó su biodisponibilidad relativa. La evaluación "in vivo" se llevó a efecto en cinco sujetos, mediante determinaciones de niveles de droga en orina, usando un diseño cruzado completo. La vida media de eliminación fue de 4,84; 6,47 y 6,03 horas. La biodisponibilidad relativa con respecto al patrón fue de 89 y 100% para los preparados A y B respectivamente. La cantidad de salicilato en orina, para cada preparado, fue evaluada estadísticamente. Al comparar los datos se concluye a cerca de la importancia de agregar la cantidad exacta de miliequivalentes de hidróxido de Magnesio-Aluminio a los preparados de Aspirina para obtener una mejor y más regular absorción.

COMPARATIVE BIOAVAILABILITY OF TWO COMMERCIAL PREPARATIONS OF ASPIRINE

ABSTRACT

Two different commercial preparations of tablets of Aspirin were evaluated for their comparative bioavailability. The "in vivo" evaluation was completed in five subjects in an urinary excretion experiment using a completely randomized block design. The calculated elimination half lives were 4.84; 6.47 and 6.03 hours. The relative bioavailability with respect to standard were 89 and 100% for preparation A and B respectively. The mean amount excreted in urine for each preparation was statistically evaluated. Comparison between data indicate the importance of adding the exact miliequivalents of Magnesium-Aluminium hydroxide to Aspirin preparations, in order to obtain a regular absorption and excretion profile.

INTRODUCCION

Numerosos trabajos se han realizado con la finalidad de desarrollar nuevos medicamentos anti-inflamatorios, sin embargo el ácido acetilsalicílico (AAS, Aspirina) sigue siendo la droga de primera elección en el tratamiento de la artritis. El empleo de dosis altas de aspirina da lugar a una variedad de efectos colaterales que limitan su utilidad, obligando al paciente a recurrir a otros medicamentos que no dejan de producir efectos adversos.

La mayoría de las drogas que producen irritación gástrica se administran acompañadas de antiácidos, lo cual

puede dar lugar a un cambio en el grado de ionización de la droga, ya que una menor ionización aumenta la absorción. Los antiácidos alteran la velocidad de absorción de las drogas que se administran conjuntamente, y pueden también modificar el pH de los líquidos corporales, como ocurre con el Bicarbonato de Sodio, y de esa manera modificar el nivel sanguíneo².

Algunos autores han demostrado que la absorción de la aspirina se modifica con los cambios en el pH del estómago. Al reducir el contenido ácido del estómago, se acelera el vaciamiento gástrico y se reduce el tiempo de permanencia de la aspirina, lográndose el paso más rápido a uno de los principales sitios de absorción como es el intestino^{21,22}.

El presente trabajo tiene como finalidad principal evaluar la biodisponibilidad relativa de dos diferentes preparados de aspirina: la aspirina pura en forma de tabletas y dos preparados de aspirina en tabletas combinadas con antiácidos. El objeto, es observar la influencia que una mayor o menor cantidad de antiácido pueda ejercer sobre los niveles de droga absorbida, así como la rapidez con que se logren esos niveles. Esta evaluación se hará de manera indirecta, utilizando para esto muestras de orina provenientes de sujetos voluntarios que reciban las diferentes formas farmacéuticas, mediante un estudio cruzado, y a partir de esos datos obtener los diferentes parámetros farmacocinéticos. El método analítico a utilizar permitirá la determinación de orina del principal metabolito de la aspirina: el ácido salicílico, así como también del ácido salicílico y del salicilil acil glucurónido²⁵.

MATERIAL Y METODO

Sujetos:

Para el estudio se utilizaron seis voluntarios, una mujer y cinco hombres, de edades comprendidas entre los 20 y 34 años, no fumadores, sin antecedentes de alergia, con hábitos de vida y alimentación similares. Todos los sujetos demostraron buenas condiciones físicas y valores normales en sus análisis de sangre y orina.

Antes de iniciar el experimento los sujetos fueron informados a cerca de los objetivos de la investigación a realizar, así como también de los posibles riesgos de salud que la administración de la Aspirina puede producir; solo uno de los voluntarios presentó problemas que lo obligaron a retirarse en mitad del experimento, pero no fueron debidos a la administración de Aspirina.

Productos estudiados:

Los siguientes preparados de Aspirina fueron utilizados en este estudio: a) tabletas de ácido acetilsalicílico con antiácido, las cuales contenían 325 mg de Aspirina y 300 mg de hidróxido de aluminio y magnesio (Ascriptin D[®]); b) tabletas de Aspirina que contienen 325 mg de ácido acetilsalicílico y 150 mg de hidróxido de aluminio-magnesio (A)

1. Ascriptin D[®] Lote NDC 0067-0137-68. William H. Rorer, Inc. Fort Washington, Pa. U.S.A.

B
er
co
ias
mi
nal
Un
par
ant
de
est
Dis
zad
gur
inte
tran
señ
Gr
* El s
a) A
b) P
c) B
Protoc
T
gún tip
del ex
durant
obliga
fueron
Ca
mento
del est
mente
recibir
como bl
lio acor
ngerir
todos r
Ascrip
Aspirin

criptin D[®]); y c) tabletas de ácido acetilsalicílico puro que contenían 500 mg (Aspirina Bayer)³.

Todos los productos utilizados fueron adquiridos por las vías normales de detal de medicamentos en establecimientos farmacéuticos; el Ascriptin D[®] es el producto original adquirido al detal en una farmacia de los Estados Unidos.

Cada uno de los productos utilizados fue analizado para determinar su contenido de ácido acetilsalicílico y de antiácido, de acuerdo al método descrito en la Farmacopea de los Estados Unidos XIX, y se comprobó que su contenido estaba entre los límites establecidos por la Farmacopea⁴.

Diseño experimental:

Los sujetos fueron ubicados al azar en un diseño cruzado, donde cada uno recibió los tres preparados. Para asegurarse de la completa eliminación de la droga, se esperó un intervalo de una semana después de cada tratamiento y transcurrido este lapso, los sujetos fueron rotados. El diseño experimental utilizado se muestra en la Tabla I.

TABLE I
DISEÑO EXPERIMENTAL

Grupo	Sujeto	Semana 1	Semana 3	Semana 5
1	1,6	A ^a	P ^b	B ^c
2	2,4	P	B	A
3	5,3*	B	A	P

* El sujeto N° 3 se retiró del experimento antes de iniciar la segunda semana.

a) A corresponde al Ascriptin D[®] (2 tabletas de 325 mg).

b) P corresponde a la Aspirina Bayer[®] (1 tableta 500 mg).

c) B corresponde al Ascriptin[®] (2 tabletas de 325 mg).

Protocolo de trabajo:

Todos los sujetos fueron advertidos de no tomar ningún tipo de medicamento un mes previo y durante el curso del experimento. Uno de los sujetos abandonó el ensayo durante la segunda semana por quebrantos de salud que le obligaron a recibir antibióticos, por lo tanto sus datos no fueron tomados en cuenta.

Cada participante fue instruido para no recibir alimento después de las 8:00 pm. de la noche anterior al inicio del estudio. En la mañana los sujetos vaciaron completamente sus vejigas urinarias, e inmediatamente antes de recibir la dosis tomaron una muestra de orina que se utilizó como blanco, luego recibieron las dosis de la droga en estudio acompañada de 600 ml de agua y se les advirtió de no ingerir alimentos hasta transcurridas tres horas, donde todos recibieron un desayuno similar.

Como preparado patrón se utilizaron tabletas de 500 mg de ácido acetilsalicílico, sin antiácido, las cuales fueron trituradas en la boca antes de ser deglutidas y los sujetos fueron instruidos de ingerir el mínimo residuo de las tabletas que pudiese haber quedado en su cavidad bucal, para lo cual se acompañó la dosis de 600 ml de agua.

Las muestras de orina se recolectaron previa a la administración de la droga, y luego a las 0,5; 1; 3; 5; 7; 9; 12; 14; 24; 30 y 36 horas después de la administración. Una vez anotados el pH y el volumen en cada recolección, se tomó una alicuota de 25 a 50 ml, la cual fue congelada a - 10° C hasta su análisis. Todos los ensayos se efectuaron dentro de las cuatro semanas siguientes a la recolección de las muestras.

Análisis de las muestras de orina:

El método utilizado para la determinación del salicilato total en orina fue el método espectrofotométrico descrito por Trynder; el cual emplea un reactivo formado por 4 gramos de nitrato férrico. 9H₂O¹, 4 gramos de bicloruro de mercurio² y 12 cc de una solución de ácido clorhídrico 1N³. La elevada concentración de Nitrato evita que los oxalatos y fosfatos que pueda contener la muestra, interfieran con la aparición del color violeta que producen los salicilatos en presencia de sales férricas³⁶.

La densidad óptica fue medida a 544 nm en un espectrofotómetro⁴. Una curva patrón fue preparada con salicilato de sodio⁵ a concentraciones comprendidas entre los 10 y los 40 mgr/100 ml con densidades ópticas comprendidas entre los 0,2 y los 0,7. Las muestras de orina cuyo contenido de salicilato fuese superior a esos límites, fueron sometidas a dilución previa antes de proceder a su análisis.

Análisis e interpretación de los datos:

Los valores experimentales fueron representados gráficamente con la finalidad de obtener los parámetros farmacocinéticos.

La velocidad de excreción renal de salicilato total en función del tiempo intermedio de la recolección de las muestras de orina, ($\Delta u/\Delta t$), fue llevada a un gráfico semilogarítmico, y de la pendiente de la fase terminal de la curva, fueron calculadas la constante de velocidad de eliminación (K) y la vida media de eliminación. El área comprendida debajo de la curva, fue determinada a partir de estos valores utilizando la regla de trapezoide. El tiempo de absorción máxima fue determinado por inspección visual de estos datos.

La cantidad acumulativa de salicilato excretado en la orina, expresada en porcentajes de la dosis administrada, fue representada gráficamente en función del tiempo. La cantidad total excretada (X_{∞}) fue corregida y extrapolada al infinito utilizando el método descrito por Wagner³⁶.

Los datos de cantidad máxima absorbida, tiempo de máxima absorción y cantidad inicial absorbida, fueron so-

1. E. Merck, Darmstadt. Lote 6168746.
2. General Chemical Division. Allied Chemical. Lote S155.
3. E. Merck, Darmstadt.
4. Perkin Elmer, model 35. Coleman Instrumental Div.
5. E. Merck, Darmstadt. UPS XVI NaC₇H₅O₃. Lote 61661.

2. Ascriptin[®] Lote ET-305. Laboratorios Vargas. Venezuela.

3. Aspirina Bayer[®] Laboratorios Bayer. Venezuela.

metidos a un análisis de varianza, con el objeto de determinar la diferencia real existente entre cada uno de los preparados en relación con el patrón^{12,13}.

RESULTADOS

Los niveles acumulativos de salicilato total excretado en la orina, luego de la administración por vía oral de cada uno de los preparados utilizados en este experimento, se muestran en la Tabla II. Con estos valores fue construido un

gráfico (Fig. 1) que representa comparativamente el porcentaje acumulativo de salicilato total excretado en la orina, en función del tiempo final del intervalo de recolección de las muestras.

Los datos de la velocidad de excreción renal de salicilato total ($\Delta U/\Delta t$) para cada uno de los preparados estudiados, se ha representado en la Tabla III. Un gráfico semi-logarítmico de estos valores en función del tiempo intermedio de recolección de las muestras de orina, se presenta en la Fig. 2. Con estos datos se procedió a un análisis farmacoci-

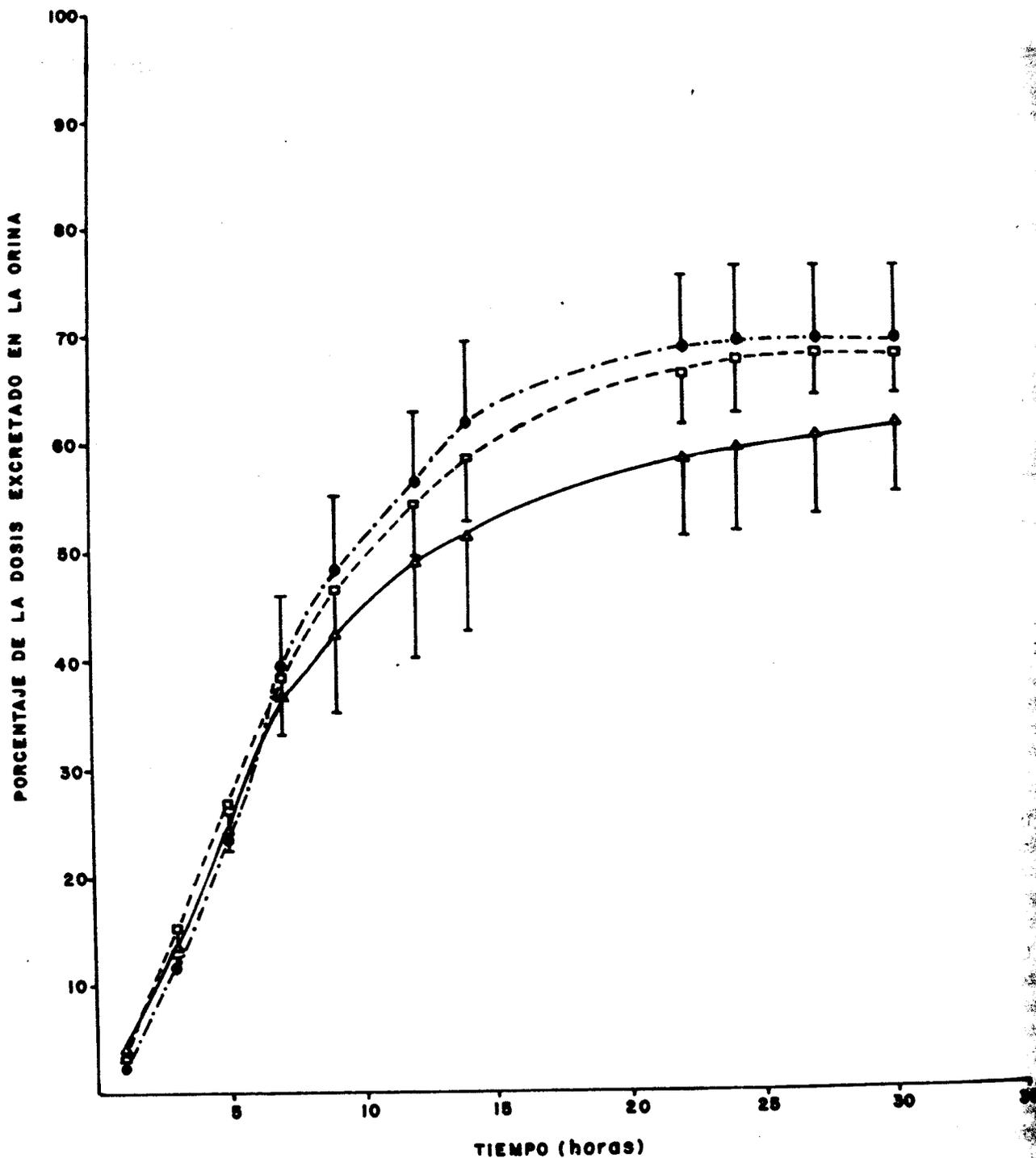


Fig. 1. Gráfico aritmético de los porcentajes acumulativos de salicilato total excretado en orina, en función del tiempo. Aspirina pura (●.); Aspirina con 10,92 meq de antiácido (□.) y Aspirina con 5,46 meq de antiácido (Δ...).

Biodisponibilidad relativa de aspirina

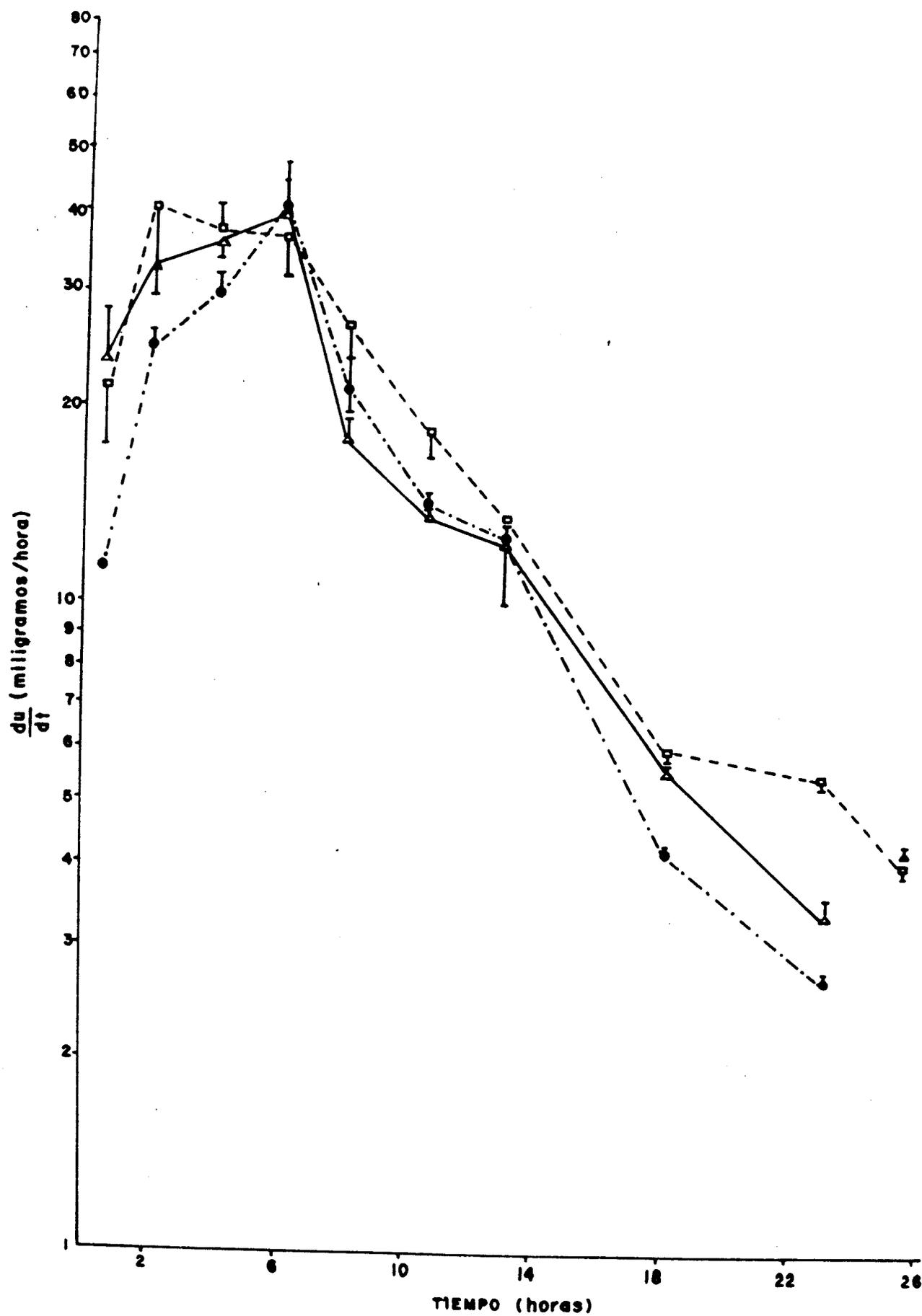


Fig. 2. Gráfico semilogarítmico de la velocidad de excreción urinaria de salicilato total, en función del tiempo medio de recolección de las muestras de orina. Aspirina pura (●); Aspirina con 10.92 meq de antiácido (□...) y Aspirina con 5.46 meq. de antiácido (Δ...).

TABLA II

PORCENTAJE ACUMULATIVO DE SALICILATO TOTAL EXCRETADO EN ORINA EN FUNCION DEL TIEMPO*

Tiempo (horas)	Patrón (%)	Producto A (%)	Producto B (%)
0 - 1	2,30 (0,06)	3,25 (0,6)	3,63 (1,14)
1 - 3	11,83 (1,38)	15,77 (3,51)	13,63 (1,71)
3 - 5	23,66 (2,61)	27,22 (4,46)	24,65 (3,89)
5 - 7	39,69 (6,10)	38,47 (5,71)	36,76 (7,31)
7 - 9	48,13 (7,52)	46,66 (6,68)	42,35 (7,34)
9 - 12	56,14 (6,33)	54,46 (5,18)	49,22 (10,03)
12 - 14	61,74 (7,16)	58,59 (5,80)	51,46 (8,64)
14 - 22	68,56 (6,61)	66,05 (4,38)	58,29 (6,56)
22 - 24	69,04 (6,43)	67,44 (4,57)	59,35 (6,68)
24 - 27	69,04 (6,43)	68,19 (3,79)	60,52 (6,97)
27 - 30	69,04 (6,43)	68,19 (3,79)	61,09 (6,8)

* Cada valor es el promedio de cinco sujetos. Los valores encerrados en paréntesis corresponden al error standard.

TABLA III

VELOCIDAD DE EXCRECION URINARIA DEL SALICILATO TOTAL, EN FUNCION DEL TIEMPO*

Tiempo	Patrón du/dt	Producto A du/dt	Producto B du/dt
0,5	11,47 (0,14)	21,14 (3,95)	23,65 (4,48)
2,0	24,96 (1,20)	40,68 (10,68)	32,48 (3,29)
4,0	29,70 (1,58)	37,24 (3,60)	35,79 (4,87)
6,0	40,06 (4,93)	36,55 (4,90)	39,36 (7,69)
8,0	21,11 (2,46)	26,62 (7,35)	18,16 (2,55)
10,5	14,12 (1,09)	18,42 (1,39)	13,85 (1,65)
13,0	12,77 (1,09)	13,43 (5,03)	12,98 (1,95)
18,0	4,22 (0,34)	6,06 (1,28)	5,54 (2,12)
23,0	2,70 (0,58)	5,52 (1,13)	3,46 (1,08)
25,5	---	4,08 (0,64)	4,21 (0,87)

* El tiempo corresponde al punto medio del intervalo de recolección de las muestras de orina. Cada valor es el promedio de cinco sujetos; los valores encerrados en paréntesis corresponden al error standard.

nético y se obtuvieron los parámetros que se muestran en la Tabla IV. Para el cálculo de biodisponibilidad relativa se utilizó la ecuación 1, los resultados obtenidos se muestran en la Tabla IV.

$$F_R = \frac{AUC_{(x)} \times \text{Dosis (mg/kg) patrón}}{AUC_{(p)} \times \text{Dosis (mg/kg) problema}} \times 100 \text{ (Ecuación 1)}$$

Donde F_R representa el valor de la biodisponibilidad relativa en porcentaje; $AUC_{(x)}$ el área comprendida debajo de la curva luego de la administración del preparado problema; dosis (mg/kg) es la dosis de droga y del patrón expresada en mg/kg de peso corporal; $AUC_{(p)}$ representa el área comprendida debajo de la curva obtenida luego de la administración del preparado utilizado como patrón; todo

multiplicado por 100 para que la biodisponibilidad relativa quede expresada en porcentaje.

Con los valores de concentración máxima absorbida (C_{max}); tiempo máximo de absorción (T_{max}) y cantidad absorbida a los 30 minutos para cada uno de los sujetos (Tabla V), se procedió a efectuar un análisis de varianzas.

Las diferencias de C_{max} observadas con cada uno de los preparados no resultaron ser estadísticamente significativas. Sin embargo, se procedió a analizar las diferencias entre los valores de T_{max} para cada uno de los preparados estudiados y fueron obtenidos resultados muy significativos para las diferencias observadas entre el producto A y el patrón ($p < 0,01$). Los resultados del análisis de varianzas se muestran en la Tabla VI. Con los mismos valores de T_{max} se llevó a efecto una prueba de T (student) y resultó un valor

TABLA IV

PARAMETROS FARMACOCINETICOS

DROGA	(1) AUC_{∞}^0 (mg)	(2) X_U^{∞} (mg)	(3) F_e (%)	(4) K (horas ⁻¹)	(5) T_{max} (horas)	(6) $T_{1/2}$ (horas)	Dosis (mg/kg)	(7) F_r (%)
Patrón	372,77	347,93	69,58	0,1431	6,00	4,84	6,98	
A	487,52	455,41	70,06	0,1071	2,00	6,47	9,08	100
B	437,93	403,84	62,13	0,1148	6,00	6,03	9,08	89

- AUC_{∞}^0 Representa el área comprendida debajo de la curva (valores en Tabla VI) obtenida por la regla del trapecioide.
- X_U^{∞} Representa la cantidad máxima de salicilato total excretado en la orina.
- F_e Representa la fracción de la dosis administrada que aparece en la orina en forma intacta y metabolizada.
- K Representa la constante de velocidad de eliminación.
- T_{max} Representa el momento donde tiene lugar el máximo de excreción del salicilato total.
- $T_{1/2}$ Representa la vida media de excreción del salicilato total.
- F_r Representa la biodisponibilidad calculada a partir de los valores de X_U^{∞}

S
S1
S2
S3
S4
S5
1 F
2 K
3 R
4 I
5 D
6 D
L
Q
de prof
By el p
ficativo
(p < 0,
ANA
Fuen
err
Total
Entre g
Error
** p < 0
L Anál.
Tabl.
DISCUS
Seg
antiacid
meq de a
manera
trico y s
droga al
to no s
jeto de
g de h
g. de h
ntenid

TABLA V
COMPARACION DE LOS NIVELES OBTENIDOS CON CADA PRODUCTO *

S (3)	CONCENTRACION MAXIMA ⁽¹⁾			TIEMPO MAXIMO ⁽²⁾			CONCENTRACION INICIAL ⁽³⁾		
	P _A (4)	P _B (5)	P (6)	P _A	P _B	P	P _A	P _B	P
S1	80,0(61,6)	35,8(27,6)	77,54	4,0(3,1)	2,0(1,5)	6,0	23,6(18,2)	15,9 (12,2)	15,9(12,2)
S2	29,9(23,0)	25,6(19,7)	63,75	4,0(3,1)	4,0(3,1)	6,0	22,6(17,4)	25,1 (19,4)	25,1(19,4)
S3	31,4(24,2)	38,3(29,5)	30,96	0,5(0,4)	6,0(4,6)	6,0	9,8(7,5)	38,3 (29,5)	38,3(29,5)
S4	39,3(30,3)	37,1(28,5)	22,54	4,0(1,5)	2,0(3,1)	8,0	16,4(12,6)	12,7 (9,7)	12,6(9,7)
S5	54,2(41,7)	53,1(40,9)	39,79	4,0(3,1)	8,0(6,2)	6,0	33,5(25,8)	26,35(20,3)	26,4(20,3)

- 1 Representa la máxima absorción.
 - 2 Representa el tiempo (horas) al cual ocurre la concentración máxima.
 - 3 Representa el nivel obtenido a los 30 minutos.
 - 4 Datos correspondientes al producto A.
 - 5 Datos correspondientes al producto B.
 - 6 Datos correspondientes al patrón.
- * Los valores en paréntesis corresponden a la corrección en función de la dosis.
 0 Identificación de los sujetos.

de probabilidad ($< 2,3$) para la diferencia entre el producto B y el patrón, mientras que el resultado fue altamente significativo para la diferencia entre el producto A y el patrón ($p < 0,4$).

TABLA VI
ANALISIS DE VARIANZA PARA LOS VALORES DE T_{max} (PRODUCTO A vs PATRON)¹

Fuente de error	Suma de cuadrados	Grados de libertad	MS	F
Total	52,771	1		
Entre grupos	43,5557	1	43,5557	
Error	9,2153	8	1,1519	37,8115**

- ** $p < 0,01$
 1. Análisis efectuado con los valores corregidos por dosis, presentados en la Tabla V.

DISCUSION

Según algunos autores, las tabletas de Aspirina con antiácido deben contener cantidades superiores a los 20 meq de antiácido por cada 0,3 gramos de Aspirina; de esta manera se logra disminuir en un 70% el sangramiento gástrico y se mejora la absorción por facilitar la llegada de la droga al intestino^{23,27}. Sin embargo, en muchos preparados esto no se cumple, y si tomamos por ejemplo las tabletas objeto de este estudio observamos que estas contienen 300 mg de hidróxido de aluminio-magnesio (10,92 meq) y 150 mg. de hidróxido de aluminio-magnesio (5,46 meq) con un contenido de ácido acetilsalicílico de 325 mg en ambos pre-

parados. El contenido de antiácido de la tableta A (10,92 meq) es suficiente para mejorar la cantidad absorbida y según puede observarse en la Fig. 2 dio lugar a una absorción más rápida ($t_{max} = 2$ horas) que la tableta B y que el patrón ($t_{max} = 6$ horas). En la tableta B el contenido de antiácido es muy bajo y aparentemente constituye un obstáculo más que debe vencer la droga, disminuyendo así su biodisponibilidad.

En el estudio de Rumble y colaboradores, se observó que aproximadamente el 70% de la dosis diaria de ácido acetilsalicílico se recupera en la orina de 24 horas²⁹. En otros estudios donde se administró una dosis única, la recuperación de la droga fue de 86% a 97%. Otros autores reportan una aparición de 80% a 95% de droga en orina, donde la proporción de cada metabolito depende de la dosis. A dosis altas una cantidad considerable se elimina como ácido salicílico y como se trata de un ácido débil puede tener lugar un proceso de reabsorción según el pH. Si el nivel sérico es de 15 a 18 mg/100 ml, la variación de pH urinario de 5 a 8, puede aumentar la cantidad de ácido salicílico excretado en la orina de 50% a 80% de la cantidad total²¹. En nuestro experimento, a la dosis utilizada el pH de la orina no fue muy diferente del valor en la muestra control (pH de 5 a 6), por lo tanto cualquier variación en la obtención de la cantidad total de droga en la orina no podemos atribuirla a los cambios de pH.

El trabajo de Mandelli y Tognoni²¹ reporta una absorción muy rápida para el salicilato con una vida media de 6 a 15 minutos, lográndose concentraciones séricas máximas (t_{max} -30 a 60 minutos) después de una dosis oral de 500 a 600 mg. Según estos autores a dosis bajas la desaparición plasmática de salicilato sigue una cinética de primer orden, con vida media de 2 a 4 horas. En el presente trabajo, el preparado utilizado como patrón presentó una vida media de eliminación similar a la ya reportada (4-8 horas). En los pre-

parados que contenían antiácido, la vida media de eliminación fue de aproximadamente seis horas, lo cual puede atribuirse a la alcalinización del medio de absorción que modifica la solubilidad de la mayor parte de las drogas de carácter ácido o básico débil, así como su grado de ionización modificando su excreción.

En algunos reportes se observan diferencias en la eliminación de salicilato relacionadas con el sexo; las mujeres eliminan la droga más lentamente que los hombres, pero esta diferencia tiene lugar por mecanismo desconocido¹⁸. Debido a que la mayoría de los sujetos utilizados en nuestro experimento fueron hombres, esta diferencia no pudo ser comprobada.

Al determinar los valores de biodisponibilidad relativa tomando el área comprendida debajo de la curva, construida con los datos que se presentan en la Tabla III, o utilizando los valores de la cantidad de salicilato total excretado en la orina presentados en la Tabla II; y efectuando correcciones de acuerdo a las dosis administradas expresadas en miligramos/kilogramo de peso corporal, se observa una diferencia entre las tabletas de Aspirina que contienen 150

mg de antiácido y las que contienen 300 mg. Esta diferencia en biodisponibilidad es importante en los pacientes que reciban en forma crónica, dosis elevadas del preparado de Aspirina que contiene mayor cantidad de antiácido; y este punto resulta de considerable importancia clínica si tomamos en cuenta que el preparado que presentó una menor biodisponibilidad es el que se fabrica en nuestro país; por lo tanto, esta observación será objeto de futuras investigaciones.

CONCLUSIONES

Los datos obtenidos en este trabajo nos demuestran que la biodisponibilidad del preparado de Aspirina con 5 meq de antiácido, fue inferior a las del que contenía 10 meq, a pesar de que el contenido de ácido acetilsalicílico era el mismo en ambos, y los niveles máximos de salicilato se logran más rápido con el mayor contenido de antiácido.

Este resultado ha sido tomado como observación preliminar para un experimento que se realizará con pacientes que ameriten tratamiento crónico con salicilatos.

REFERENCIAS

1. Ali, M. A and Routh, J. I.: The Protein Binding of Acetyl Salicylic acid and salicylic acid. *Clin. Chem.* 15: 1027-1038, 1969.
2. Arnold, L., Spurbeck, G., Shelver, W. and Herderson W.: Effect of an antacid on gastrointestinal absorption of Theophylline. *Am. J. Hosp. Pharm.* 36: 1059-62, 1979.
3. Borga, O., Odar C., Ringberger, V. A. and Norlin, A.: Protein Binding of Salicylate in uremic and normal plasma. *Clin. Pharm. Ther.* 20: 464-475, 1976.
4. Brooks, P. M., Roberts, M. S. and Patel, B.: Pharmacokinetics of sustained release aspirin. *BR. J. Clin. Pharmac.* 5: 337, 1978.
5. Davison, C.: Salicylate metabolism in man. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 179: 249-268, 1971.
6. Ekstrand, R., Alvan, G. and Borga, O.: Concentration dependant Plasma Protein Binding of Salicylate in rheumatoid patients. *Clin. Pharmacok.* 4: 137-143, 1979.
7. Fromm, D.: Salicylate and Gastric Mucosal Damage. *Pediatrics* 62(5) Suppl. par 2: 938-942, 1978.
8. Gibaldi, M.: *Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics.* 2nd Edition, Philadelphia: Lea y Febiger, 1977.
9. Graham, G. G., Champion, G. D., Day, R. O. and Paull, P. D.: Patterns of Plasma Concentration and Urinary Excretion of Salicylate in rheumatoid arthritis. *Clin. Pharm. Ther.* 22: 410-420, 1977.
10. Gumbert, M., Cham, B. E., Inhoff, D. M., Parson, G., Bochner, F. and Johnson, F. L.: Correlation of Aspirin Dose with Concentrations of Salicylic Acid in Plasma, Plasma Water and Saliva and Clinical Response in Patients with Rheumatoid Disease. *Aust. New Zeal. J. Med.* 10: 268-278, 1980.
11. Johnson, P. and Dricoll T.: Comparison of Plain and Buffered Aspirin with Acetaminofen in Regard to Gastrointestinal Bleeding. *Curr. Ther. Res.* 30(1): 79-84, 1981.
12. Kirk, R.: *Experimental design: Procedures for the Behavioral Sciences.* Belmont, C. A.: Brooks Cole; 1968, p. 87-98.
13. Kohout, F. J. and Norwood, J.: Interpretation of Research Data: Analysis of Variance. *Am. J. Hosp. Pharm.* 38: 96-104, 1981.
14. Leonards, J. R. and Levy, G.: Absorption and Metabolism of Aspirin Administered in Enteric Coates Tablets. *J. A.M.A.* 193: 99-104, 1965.
15. Leonards, J. R. and Levy, G.: Effect of Pharmaceutical Formulation on Gastrointestinal Bleeding from Aspirin Tablets. *Arch. Intern. Med.* 129: 457, 1972.
16. Leonards, J. R. and Levy, G.: Biopharmaceutical Aspects of Aspirin Induced Gastrointestinal Blood Loss in Man. *J. Pharm. Sci.* 58: 1277, 1969.
17. Levy, G.: Clinical Pharmacokinetics of Aspirin. *Pediatrics* 62(5) Suppl. part 2: 867-872, 1978.
18. Levy, G.: Pharmacokinetics of Salicylate in Man. *Drug. Met. Rev.* 9(1): 3-19, 1979.
19. Levy, G. and Yacobi, A.: Assessment of Aspirin Rate from Urinary Excretion Rate Measurements. *J. clin. Pharmacol.* 15: 525-529, 1975.
20. Lieberman, S. V. and Wood, J. M.: Aspirin Formulation and Absorption Rate Influence on Serum Levels of Tablets, Antiacids and Solutions. *J. Phar. Sci.* 1492-1495, 1964.
21. Mandelli, M. and Tognoni, G.: Monitoring Plasma Concentrations of Salicylate. *Clin. Pharmacol.* 5:424-440, 1980.
22. Mason, W. D. and Winer, N.: Kinetics of Aspirin, Salicylic Acid and Salicylic Acid Following Oral Administration of Aspirin as a tablet and Two Buffered Solutions. *J. Pharm. Sci.* 70(3): 263-265, 1981.
23. Matsumoto, K. K., Grossman, M. I.: Quantitative Measurement of Gastrointestinal Blood Loss During Ingestion of Aspirin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 102: 98-98, 1960.
24. Paris, G., Garmaise, D. L. and Cimon, S. G.: Glycerydes as Prodrugs. 1. Synthesis and Antiinflammatory Activity of 1,3- Bis (aljanoyl-2- (O-Acetylsalicyloyl) etherides (Aspirin Triglycerides) *J. Med. Chem.* 22(6): 683-686, 1979.
25. Pierson, R. R., Holt, P. R., Watson, R. M.: Aspirin and Gastrointestinal Bleeding. *Am. J. Med.* 31:259, 1961.
26. Roth, J. L. A., Valdes-Dapena, A., Pieses, P.: Topical action of Salicylates in Gastrointestinal Erosion and Hemorrhage. *Gastroenterology.* 44: 146, 1963.
27. Rothschild, B. M.: Hematologic Perturbations Associated with Salicylate. *Clin. Pharmacol. Ther.* 26(2): 145-152, 1979.
28. Rowland, M. and Riegelman, S.: Pharmacokinetics of Acetyl Salicylic. 57: 1311-1319, 1968.
29. Rumble, R. H., Brooks, P. M. and Roberts, M. S.: Metabolism of Salicylate During Chronic Aspirin Therapy. *Br. J. Clin. Pharmac.* 9: 41-45, 1980.
30. Schaller, J. G.: Chronic Salicylated Administration in Juvenile rheumatoid Arthritis Aspirin "Hepatitis" and its Clinical Significance. *Pediatrics.* 62(5) Suppl. part 2: 916-925, 1978.
31. Summerskill, W. H., Alvarez, A. S.: Salicylate Anaemia. *Lancet* 2: 925-925, 1958.
32. Tainter, M. L., Ferris A. J.: *Aspirin in Modern Therapy.* New York, 1969, Bailliere Tindall Drug.
33. Talbert, R. L., Ludden, T. M. and West, R. E.: Rapid Establishment of Therapeutic Serum Concentrations of Salicylates. *J. Clin. Pharm.* 19: 108-112, 1975, p. 614.
34. "The United States Pharmacopeia", 19th rev., Mack Publishing Co. Easton, Pa. 1975, p. 614.
35. Trinder, P.: Rapid Determination of Salicylate in Biological Fluids. *Biochem. J.* 301-303, 1954.
36. Wagner, J. G.: *Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics* Hamilton, Tenn.: Drug Intelligence, 1975. 461 p.
37. Weiss, H. J.: Aspirin a Dangerous Drug. *JAMA* 229-1221-1222, 1974.

Acta

LIC

Tricario
Escuela
Facultad
ApartadoSe est
nales isom
La isomeri
20 10⁻⁵ se
ria en rute
grandos is
pH = 1.INTRA
LIGANThe int
tinate and
been studie
constant of
ration in rut
for the isom

INTRODU

La isom
nales coor
pliamentePara
ejemplos re
sación int

Ru (NH

con una vel
Armor y T
armmediaric
mo a travRecibido: 5/3/8
Aceptado: 4/5/8