

Influencia de la Formulación en la Excreción Urinaria de Acido Acetilsalicílico *

Alberto L. PEÑA

Rodríguez Peña 4727, 7600 Mar del Plata, Argentina

RESUMEN. Se realizó una serie de ensayos tendientes a establecer la influencia de la forma farmacéutica en la excreción urinaria del ácido acetilsalicílico, midiendo el principal metabolito de la excreción (ión salicilato) en orina mediante técnicas espectrofotométricas. El presente trabajo demuestra que la formulación puede disminuir o aumentar los riesgos de salicilemia.

SUMMARY. "Influence of Formulation on the Urinary Excretion of Acetylsalicylic Acid". A series of trials was made in order to establish the influence of different pharmaceutical formulations on the urinary excretion of acetylsalicylic acid by measuring the principal metabolite of the excretion (salicylate ion) in the urine through spectrophotometry. In this paper the effect of formulation on decrease or increase the risks of salicylemia is shown.

INTRODUCCION

El ácido acetilsalicílico posee tres acciones farmacológicas fundamentales: antiinflamatoria (incluyendo antirreumática), analgésica y antipirética ^{1,2}. Se administra por vía bucal a través de distintas formulaciones sólidas, tales como comprimidos, comprimidos recubiertos con capas gastroresistentes, comprimidos coacervados, comprimidos con recubrimientos de film de celulosa, comprimidos masticables y polvos con mezclas efervescentes.

Administrado por vía bucal, el ácido acetilsalicílico se absorbe rápidamente en el estómago y sobre todo en el intestino delgado. Ya a nivel del intestino se hidroliza parcialmente, absorbiéndose como tal y como salicilato, pero una vez absorbido es totalmente hidrolizado por las esterasas plasmáticas tisulares y en especial por las hepáticas, circulando como salicilato de sodio.

En los microsomas hepáticos se conjuga con la glicina para dar ácido salicílico. Con el ácido glucurónico forma un éter y un éster. También se oxida con el ácido genticónico, dando los ácidos di- y trihidroxibenzoico. Estos metabolitos se ex-

PALABRAS CLAVE: Acido acetilsalicílico; Excreción urinaria; Coacervato; Capa entérica; Acido ascórbico

KEY WORDS: Acetylsalicylic Acid; Urinary excretion; Coating granules; Enteric coating; Ascorbic acid

* Trabajo realizado en el Laboratorio del Instituto Nacional de Epidemiología de Mar del Plata "Juan H. Jara". Ituzainzó 3520, 7600 Mar del Plata, Argentina

cretan por la orina junto con el ácido salicílico libre, siendo este último el que se encuentra en mayor proporción (61%) ¹.

Las variaciones en la excreción urinaria del ácido acetilsalicílico están regidas fundamentalmente por el pH de la orina y por las variaciones en el sistema ADME³, aumentando con la alcalinidad y disminuyendo con la acidez, a punto tal que el aumento de pH en la orina de 6,0 a 7,7 incrementa 10 veces esa excreción¹.

La excreción urinaria del ácido acetilsalicílico comienza a los 10 a 15 minutos de la ingesta. Por otra parte, la excreción de salicilatos a pH normal es bastante lenta y la vida media del ácido acetilsalicílico (correspondiente al ión salicilato) es de alrededor de 4 horas ¹.

El objetivo del presente trabajo es el de verificar la influencia de la formulación en la excreción urinaria del ácido acetilsalicílico, comparado con un ensayo basal del mismo, respetando las mismas condiciones de ingesta y recolección de muestras.

PARTE EXPERIMENTAL

Todos los ensayos se realizaron en un voluntario sano, de sexo masculino, de 35 años de edad y 75 kg de peso corporal. La utilización de un solo individuo tiene el objetivo de usar siempre el mismo campo de ensayo, a fin de evitar la presencia de factores internos (peso corporal, sexo, edad) que puedan influir en el sistema ADME. Otros factores que se evitan con el uso de un mismo individuo son la ansiedad del paciente, su inestabilidad emocional y hasta la posición adoptada (de pie, acostado, etc.) ⁴.

Para evitar la interferencia de factores externos se usó exclusivamente la vía oral, respetándose en todos los ensayos el horario de administración y el de recolección de las muestras.

Formulaciones utilizadas en los ensayos

FORMULACION I

Acido acetilsalicílico	500 mg
Almidón de maíz	100 mg
Forma farmacéutica: <i>comprimido</i>	

FORMULACION II

Acido acetilsalicílico	500 mg
Cafeína	40 mg
Almidón de maíz	110 mg
Forma farmacéutica: <i>comprimido</i>	

FORMULACION III

Acido acetilsalicílico	400 mg
Acido ascórbico	120 mg
Excipiente: bicarbonato de sodio, ácido cítrico anhidro, carbonato de sodio anhidro, sacarina, esencia de tetraona de naranja, esencia de naranja, esencia de limón y esencia de frambuesa c.s.p. ...	3 g
Forma farmacéutica: <i>polvo efervescente</i>	

FORMULACION IV

Acido ascórbico (Vit. C) 500 mg
 Forma farmacéutica: *comprimido*

FORMULACION V

Acido acetilsalicílico 500 mg
 Excipientes: carbonato de calcio, hidroxipropilmetilcelulosa, manitol, sacarina, aroma de vainilla, aroma de limón, aroma de menta, dimetil-dihidro-furanolona y estearato de magnesio c.s.p. 1.500 mg
 Forma farmacéutica: *comprimido masticable*

FORMULACION VI

Acido acetilsalicílico 515 mg
 (equivalente a 500 mg de ácido acetilsalicílico)
 Excipiente: carboximetilcelulosa y almidón de maíz c.s.p. 600 mg
 Forma farmacéutica: *comprimido coacervado*

FORMULACION VII

Acido acetilsalicílico 650,000 mg
 Celulosa microcristalina 46,666 mg
 Almidón STA-RX 1550 18,000 mg
 Almidón sodio carboximetilo 13,334 mg
 Anhidrido silícico 4,666 mg
 Acido esteárico 3,334 mg
 Acetofalato de celulosa 40,480 mg
 Ftalato de dietilo 6,720 mg
 Opaspray, naranja 1-2550 10,800 mg
 Forma farmacéutica: *gragea*

Ensayos realizados

- Ensayo 1.* Se administra al individuo la formulación I luego de una ingesta normal de alimentos. Previamente a su administración, el comprimido es sometido a una hidrólisis en 100 ml de agua destilada durante 10 minutos.
- Ensayo 2.* Se hace ingerir al individuo el mismo comprimido que en el ensayo anterior, con la hidrólisis previa en 100 ml de agua destilada durante 10 minutos, con la diferencia de que el sujeto es sometido a 12 horas de ayuno previo a la ingesta.
- Ensayo 3.* En las mismas condiciones del Ensayo 1 se realiza la ingesta de un comprimido de la Formulación II, previa hidrólisis en 100 ml de agua destilada durante 10 minutos.
- Ensayo 4.* Se hace ingerir, disuelto en 100 ml de agua destilada durante 10 minutos, el contenido del sobre con la Formulación III.
- Ensayo 5.* Se administra al individuo un comprimido correspondiente a la Formulación I, previamente hidrolizado en 100 ml de agua destilada durante 10 minutos. Exactamente 12 horas antes se le hizo ingerir la Formulación IV.

Ensayo 6. Se administra un comprimido masticable (Formulación V), por lo que no se somete a hidrólisis.

Ensayo 7. Se hace ingerir un comprimido coacervado (Formulación VI). Por ser una forma gastrorresistente se ingiere entero, sin disolver. Por otra parte otro comprimido es sometido a un ensayo de disolución de jugo gástrico artificial (Farmacopea Portuguesa) ⁵, cuyos componentes son:

pepsina	0,32 g
cloruro de sodio	0,2 g
metilparabeno	9,1 g
ácido clorhídrico	0,7 ml
agua destilada	100 ml
pH = 1,2	

Se comprueba la disgregación de los excipientes en menos de un minuto, quedando los microgránulos del coacervato insolubles.

Ensayo 8. Se somete al individuo a la ingesta de una gragea recubierta correspondiendo a la Formulación VII. La gragea se ingiere entera, sin disolver.

Todos estos ensayos fueron realizados con un intervalo de una semana, produciéndose la ingesta de las medicaciones en el mismo horario (9 horas).

Se recogen aproximadamente 100 ml de orina por muestra, conservándose las mismas en la heladera hasta el momento de realizar las reacciones y posterior lectura en el espectrofotómetro.

La recolección de muestras de orina se realizó con la misma periodicidad: a los 20 minutos y a las 2, 4, 6, 8, 10 y 12 horas, desde la ingesta. En el Ensayo 8 se realizó una recolección adicional a las 24 horas de la ingesta.

Metodología analítica

Aparatos y reactivos

Espectrofotómetro crudo Caamaño 144

Solución al 1% de nitrato férrico en ácido nítrico 0,07 N

Solución de ácido nítrico 0,07 N (d = 1,40)

Solución estándar de salicilato de sodio al 0,025% (disolver 29 mg de salicilato de sodio en 100 ml de agua destilada)

Técnica

A fin de cuantificar el ion salicilato, principal metabolito del ácido acetilsalicílico presente en la orina, se adoptó el siguiente esquema:

<i>Reactivos (ml)</i>	<i>Muestra</i>	<i>Blanco muestra</i>	<i>Estándar</i>	<i>Blanco estándar</i>
Agua destilada	1,6	1,6	1,6	1,6
Salicilato de sodio 0,025%	–	–	0,4	0,4
orina	0,4	0,4	–	–
ácido nítrico 0,07 N	–	2,0	–	2,0
solución de nitrato férrico al 1%	2,0	–	2,0	–

La intensidad del color desarrollado se determina a 540 nm y los resultados se expresan en mg de ion salicilato presentes en 100 ml de orina, valores con los que se confeccionan los gráficos concentración de salicilato *vs.* tiempo de excreción.

RESULTADOS Y DISCUSION

Cuando se administra ácido acetilsalicílico en condiciones basales (Ensayo 1), se observa un pico máximo de excreción a las 4 horas desde la ingesta del comprimido, con un rápido descenso a partir de ese instante, haciéndose algo más constante a partir de las 6 horas. A las 12 horas de la ingesta los niveles de excreción son casi similares a los del inicio (Figura 1).

La influencia de un ayuno previo de 12 horas favorece la excreción del ácido acetilsalicílico (Ensayo 2), los niveles de excreción son más altos al comienzo, con un incremento del 6,4% en el punto de máxima excreción (4 horas), para hacerse iguales a los basales a partir de las 6 horas de la ingesta (Fig. 1). Al estar el individuo en ayunas, el pH del estómago es menor que con la ingesta de alimentos, lo que favorece la absorción y, en consecuencia, se acelera la excreción del ácido acetilsalicílico.

En el Ensayo 3 se utilizaron 40 mg de cafeína, en la misma formulación, junto con los 500 mg de ácido acetilsalicílico. Los datos obtenidos (Fig. 1) muestran una interesante variación con respecto al ensayo basal, ya que la excreción es casi constante entre las 2 y las 6 horas, para luego descender hasta valores similares a los obtenidos en el Ensayo 1.

La cafeína tiene actividad diurética y es capaz de incrementar el clearance de agua libre, actuando en el túbulo proximal y disminuyendo la reabsorción de sodio a este nivel ¹, por lo que se vería disminuida la reabsorción de salicilato. Otro hecho importante es que la excreción total en las 12 horas es mayor con la cafeína que en el ensayo basal (18,2%).

Los ensayos 4 y 5 fueron diseñados para determinar la influencia que ejerce el ácido ascórbico (vitamina C) en la excreción urinaria del ácido acetilsalicílico. Como puede verse en la Figura 2, la administración conjunta de ambas drogas en forma de polvo efervescente (Ensayo 4) aumenta la

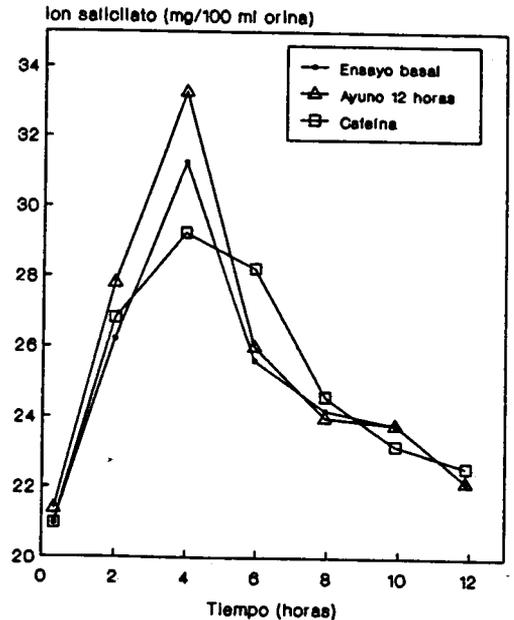


Figura 1. Influencia del ayuno y de la ingesta simultánea de cafeína en la excreción urinaria del ácido acetilsalicílico.

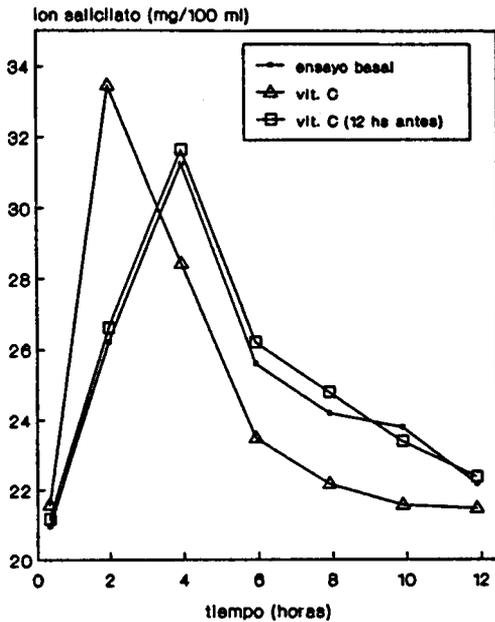


Figura 2. Influencia de la ingesta previa (12 horas) o conjunta de ácido ascórbico en la excreción urinaria del ácido acetilsalicílico.

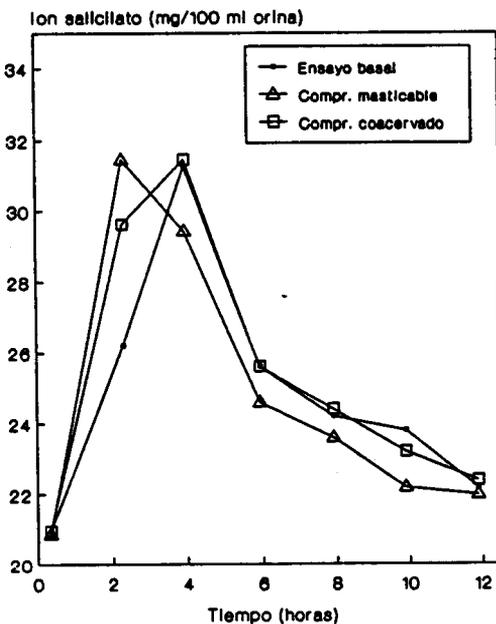


Figura 3. Influencia de la forma farmacéutica masticable y de un coacervato en la excreción urinaria del ácido acetilsalicílico.

excreción del ácido acetilsalicílico, pero además aumenta la velocidad de excreción, ya que en este ensayo el pico máximo se produce a las 2 horas desde la ingesta, mientras que en el basal ello ocurre a las 4 horas.

Luego de las 4 horas los niveles de excreción de este ensayo disminuyen con respecto al basal, pero la excreción total, al cabo de las 12 horas fue un 15,9% superior a la del ensayo basal.

Es evidente que la presencia del ácido ascórbico no ejerce influencia en esta formulación ^{1,6}, ya que los excipientes alcalinos de la misma modifican el medio, alcalinizando la orina y favoreciendo de esta manera la excreción del ácido acetilsalicílico.

En el Ensayo 5 se trató de verificar la influencia de la vitamina C en un comprimido que no formara parte de la misma especialidad y sin los excipientes alcalinos.

El hecho de que fuera administrado 12 horas antes se debe a que si bien el ácido ascórbico alcanza su pico máximo entre las 3 y 6 horas de ingerido, luego desciende los niveles de excreción persistiendo por mucho tiempo, ya que la vida media de la vitamina C es de 16 días ¹.

Los resultados obtenidos (Fig. 2) demuestran que prácticamente no hay modificación en la excreción basal de ácido acetilsalicílico, tal vez porque los niveles de ácido ascórbico no son suficientes para modificar el pH urinario.

El Ensayo 6 fue diseñado para determinar la influencia de una forma farmacéutica masticable en la excreción urinaria del ácido acetilsalicílico. Los resultados obtenidos (Fig. 3) muestran una traslación del pico máximo de excreción a las 2 horas de la ingesta de la medicación.

Si bien se produce una excreción más rápida, debido evidentemente a los excipientes alcalinos que posee la formulación, no se modifican los niveles de excreción. Ello no obstante, la ventaja de esta forma farmacéutica reside en que se acelera el tiempo de excreción del ácido acetilsalicílico, lo que disminuye los riesgos de salicilemia.

Como paso previo al Ensayo 7, un comprimido coacervado se sometió a la acción de un jugo gástrico artificial ⁵, observándose una rápida disolución de los excipientes del comprimido (menos de un minuto), quedando sin disolver los microgránulos del coacervato, que son los que contienen al ácido acetilsalicílico.

La Fig. 3 permite observar que al cabo de 2 horas de la ingesta del comprimido coacervado se ha eliminado un porcentaje importante de salicilato; esto se explicaría por los resultados del ensayo con jugo gástrico artificial, ya que rápidamente quedan liberados en el estómago los microgránulos del coacervato; si bien no hay aquí absorción, cuando éstos pasan a un medio alcalino ofrecen una mayor superficie de contacto, lo que acelera la disolución y, por lo tanto, la absorción y excreción de ácido acetilsalicílico.

El Ensayo 8 trata de evaluar la influencia de una capa entérica o gastroresistente (acetoftalato de celulosa, ftalato de dietilo y celulosa microcristalina). La Figura 4 pone en evidencia un apreciable retraso en la excreción del ácido acetilsalicílico con respecto al ensayo basal, ya que en las primeras 4 horas la excreción del comprimido con capa entérica es ínfima, haciéndose un pico máximo de excreción a las 10 horas de ingerido, para luego disminuir la excreción en forma gradual, teniendo a las 24 horas casi los niveles del comienzo del ensayo. Esto contribuye a favorecer la acumulación de salicilato en el organismo (salicilemia), si la dosis (650 mg) se administra más de 2 ó 3 veces en 24 horas.

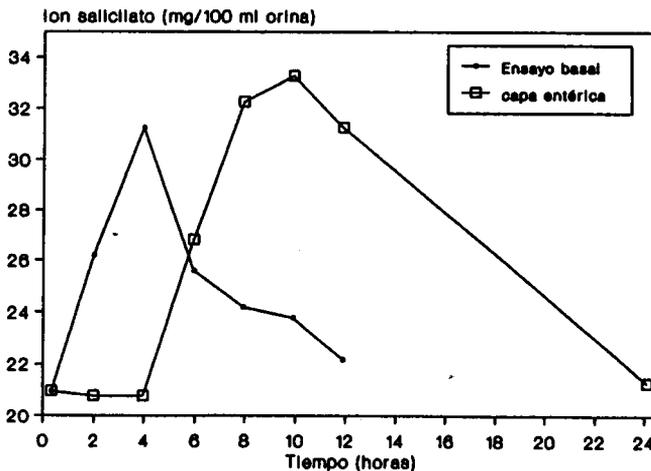


Figura 4. Influencia de la capa entérica o gastroresistente en la excreción urinaria del ácido acetilsalicílico.

CONCLUSIONES

Los ensayos realizados para evaluar la influencia de distintas formulaciones en la excreción urinaria del ácido acetilsalicílico muestran que las formas farmacéuticas más confiables para evitar la salicilemia son aquellas con excipientes alcalinos, ya que al modificar el pH urinario alcalinizan la orina, favoreciendo la eliminación del ion salicilato.

Otro factor que contribuye a la eliminación del mismo es el ayuno, pero debido a la acción irritante del ácido acetilsalicílico sobre la mucosa gástrica no es muy recomendable.

Es sabido que una excreción muy rápida merma el efecto farmacológico, debido a que la droga permanece menos en el organismo. Pero si el incremento de la velocidad de excreción es moderado, tiene la ventaja de disminuir los riesgos de salicilemia. El comprimido coacervado, si bien no ejerce gran influencia en la excreción urinaria del ácido acetilsalicílico, brinda al paciente una protección gástrica.

Finalmente, la forma farmacéutica con mayor tendencia a provocar salicilemia es la gragea, ya que su eliminación a niveles importantes comienza a las 4 horas posteriores a su administración, alcanzando el pico máximo a las 10 horas. Esto es debido a su lenta disolución, posiblemente por el acetofalato de celulosa, que necesita un pH superior a 5 para disolverse ⁷.

El presente trabajo fue diseñado en base a un único individuo para eliminar todas las variables que pudieran enmascarar los efectos del cambio de formulación en la excreción urinaria del ácido acetilsalicílico. Se ha previsto la realización de estudios posteriores sobre un mayor número de voluntarios, a fin de evaluar la incidencia de factores tales como la edad, sexo, peso corporal, etc.

Agradecimientos. Este trabajo se pudo realizar gracias a la desinteresada colaboración del personal del Instituto Nacional de Epidemiología de Mar del Plata "Dr. Juan H. Jara". Mi más sincero agradecimiento a su Director, Dr. Edgardo Padula, al Jefe de Laboratorio del Instituto, Dr. Carlos Fernández Pascua, y al Jefe de Investigaciones de dicho Instituto, Dr. Daniel Maurel, quien me orientó y asistió en la confección de este trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Litter, M. (1988) *"Farmacología experimental y clínica"* VII Ed. Editorial El Ateneo
2. Vane, J.R. (1971) *Nature* **231**: 232-5
3. Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires (1990-1991) Curso de Actualización Profesional a Distancia. "Biodisponibilidad y nuevas formas farmacéuticas". *BIFASE* - Vol. 4 N° 7-12 y Vol. 5 N° 1-3
4. Volonté, M.G. (1982) *Acta Farm. Bonaerense* **1**: 105-8
5. Nogueira Prista, L., A. Correira Alves y R. Morgado (1975) *"Técnica Farmacéutica e Farmacia Galénica"* - Vol. 1, 2da. Edición, Fundación Calouste-Gulbenkian, Lisboa
6. Camponovo, L.E. y A.J. Bandoni (1960) *"Farmacología, Materia Médica y Terapéutica"*. López Libreros Editores S.R.L., Bs. As. Tomo III, págs. 1433-49
7. Arancibia, A. (1981) "Microcápsula" en *"Farmacotecnia teórica y práctica"* (J. Helman, Ed.). CECSA - México, págs. 1797-800