

Diseño y Elaboración de Comprimidos de Acido Acetilsalicílico de Administración Sublingual. Evaluación Farmacocinética y de la Actividad Antiagregante Plaquetaria *

Alberto Luis PEÑA **1, Pablo LUFRAÑO 2 & Daniel MAUREL 3

¹ Cátedra de Farmacología, Instituto Superior de Formación Docente "Pinos de Anchorena", R. Peña 4655, 7600, Mar del Plata, Argentina.

² Cátedra de Farmacotecnia I, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, 47 y 115, 1900 La Plata, Argentina.

³ Centro de Geología de Costas y Cuaternario, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad Nacional de Mar del Plata, Funes 3250, 7600, Mar del Plata, Argentina

RESUMEN. El presente trabajo tuvo por objeto diseñar y elaborar comprimidos de ácido acetilsalicílico (AAS) de administración sublingual con una baja concentración de principio activo que preserve la actividad antiagregante plaquetaria, pretendiendo hallar por esta vía de administración una alternativa para la admisión de bajas dosis de AAS. Distintas formulaciones fueron evaluadas farmacocinética y hematológicamente. El estudio farmacocinético se realizó siguiendo en orina la cantidad acumulada del principal metabolito del AAS durante 30 horas, midiéndose los niveles de salicilato por espectrofotometría a 540 nm. Los parámetros farmacocinéticos obtenidos fueron analizados estadísticamente mediante el test de ANOVA. Dos de las formulaciones, A-100 y C-100, mostraron una biodisponibilidad relativa superior con respecto al fármaco innovador del 11,2 y 11,9%, respectivamente. En base a los parámetros farmacocinéticos estimados y a los resultados de los ensayos de disgregación, fue seleccionada la formulación identificada como C-100 con la finalidad de verificar la actividad antiagregante plaquetaria mediante el método turbidimétrico de Born y Cross, utilizándose como inductores epinefrina, ADP y colágeno. También se analizó hematológicamente la formulación C-50, a fin de comprobar si la reducción en un 50% del principio activo no altera el efecto antitrombótico. Los valores de agregación plaquetaria, expresados como % de variación de la transmisión del plasma rico en plaquetas con respecto a la transmisión del plasma pobre en plaquetas, producidos por los comprimidos elaborados con respecto a los valores basales, demuestran que se produce una notable desagregación plaquetaria, por lo que tienen una aceptable actividad como agente antitrombótico con dosis mucho más bajas que las requeridas para otras de sus acciones. Como resultado final se propuso el comprimido C-50 para la administración de AAS por vía sublingual. Además demostró un efecto protector en los fenómenos de "hiperagregación" plaquetaria, experimentados por los buzos cuando descienden a más de 30 m de profundidad; la evaluación clínica del uso prolongado del comprimido sublingual elaborado (C-100) durante 90 días no produjo lesiones sobre la mucosa sublingual, piso de boca y encía lingual.

SUMMARY. "Design and production of acetyl salicylic acid sublingual administration tablets. Evaluation of pharmacokinetic parameters and the antiplatelet aggregation activity". The aim of this work was to design and elaborate acetyl salicylic acid (AAS) sublingual administration tablets with a low concentration of active principle but preserving the antiplatelet aggregation activity, as an alternative administration way for low AAS doses. The formulations were pharmacokinetically and hematologically evaluated. For the pharmacokinetic analysis the formulations were monitored in urine during 30 hours, the salicylate levels being measured spectrophotometrically at 540 nm; a series of pharmacokinetics parameters were statistically analyzed by means of the ANOVA method. The formulations A-100 and C-100 showed a higher relative biodisposability (11.2 and 11.9% with regard to the innovator, respectively). On the basis of pharmacokinetic parameters and the results of disintegration trials, formulation C-100 was selected with the purpose of verify the antiplatelet aggregation activity by means of the turbidimetric method of Born and Cross, using epinephrine, ADP, and collagen as inductors. Formulation C-50 was also analyzed, in order to check if the reduction in 50% of the active principle doesn't alter the antitrombotic effect. The values of platelet aggregation, expressed as percentage of variation of the platelet rich plasma transmission with regard to the platelet poor plasma transmission, showed that the elaborated tablets produce a remarkable platelet aggregation at much lower doses that those required for others pharmacological actions. The C-50 tablet is then proposed for AAS administration by sublingual way, which also demonstrated a protective effect in the platelet hyperaggregation phenomenon experienced by divers when they descend to more than 30 meters depth. Clinical evaluation of the lengthy use of C-100 sublingual tablets during 90 days demonstrated no lesions appearance on the sublingual mucous tissue, mouth floor nor lingual mucosa.

PALABRAS CLAVE: Acido acetilsalicílico, Administración sublingual, Agregación plaquetaria, Plaquetas.
KEY WORDS: Acetylsalicylic acid, Platelet aggregation, Platelets, Sublingual administration.

* Extracto del trabajo de tesis doctoral presentado en la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata, Argentina.

** Autor a quien dirigir la correspondencia. E-mail: alpena@copetel.com.ar