

# Estudio de la velocidad de absorción y de la biodisponibilidad de paracetamol en solución oral

M. FARRÉ<sup>1,2</sup>, P.N. ROSET<sup>1,2</sup>, J.A. PASCUAL<sup>1,3</sup>, J. MARCOS<sup>1</sup>, A.M. PEIRÓ<sup>1</sup>, S. ABANADES<sup>1</sup>, E. MENOYO<sup>1</sup>, I. SÁNCHEZ<sup>1</sup>, A. BAENA<sup>4</sup>

## RESUMEN

Se realizó un ensayo clínico para determinar la velocidad de absorción y la biodisponibilidad del paracetamol en solución oral. Se seleccionaron 18 voluntarios sanos de ambos sexos, que firmaron el consentimiento informado y fueron revisados de acuerdo con los procedimientos habituales de este tipo de estudios. Los sujetos recibieron una dosis única de 650 mg de paracetamol en forma de 10 ml de solución (de la especialidad Gelocatil Solución Oral de Laboratorios Gelos S.L.). Se determinaron las concentraciones plasmáticas de paracetamol inmediatamente antes de la administración del fármaco (0 h) y 10 min, 20 min, 30 min, 45 min, 1 h, 1,5 h, 2 h, 3 h, 4 h, 6 h, 8 h y 12 h después, y se calcularon los parámetros farmacocinéticos derivados de éstas. Todos los sujetos presentaron concentraciones plasmáticas de paracetamol por encima del límite de cuantificación a los 10 min tras su administración y en 7 de ellos (39%) a los 10 min ya se alcanzaron las concentraciones máximas. La mediana del  $t_{max}$  en los 18 voluntarios fue de 20 min y la concentración máxima promedio fue de 14,45 mg.l<sup>-1</sup>. El preparado presentó una buena tolerabilidad y no se observaron acontecimientos adversos relacionados con el fármaco administrado. Parece, pues, que los resultados del presente estudio permiten asegurar que paracetamol en solución oral posee una correcta biodisponibilidad, una rápida velocidad de absorción y alcanza unas concentraciones de paracetamol elevadas poco tiempo después de su administración.

**Palabras clave:** Paracetamol. Biodisponibilidad. Farmacocinética. Absorción. Voluntarios sanos.

## SUMMARY

A clinical trial was carried out to determine the absorption rate and bioavailability of paracetamol in Oral Solution. A selection was made of 18 healthy volunteers of both sexes who signed an informed consent form and were examined in accordance with the generally accepted procedures for this type of studies. The subjects received a single dose of 650 mg of paracetamol in the form of 10 ml of solution (of the preparation Gelocatil Oral Solution from Laboratorios Gelos S.L.). Determinations were made of the plasma concentrations of paracetamol immediately before administration of the drug (0 h) and at 10 min, 20 min, 30 min, 45 min, 1 h, 1,5 h, 2 h, 3 h, 4 h, 6 h, 8 h and 12 h after administration. Calculations were made of the pharmacokinetic parameters derived from these extractions. All the subjects presented plasma concentrations of paracetamol above the quantification limit at 10 min after administration and 7 of them (39%) had already reached the maximum concentration at 10 minutes. The mean  $t_{max}$  in the 18 volunteers was 20 minutes and the maximum mean concentration was 14.45 mg.l<sup>-1</sup>. The preparation showed good tolerability and no adverse events were recorded in relation to the drug administered. It therefore seems that the results of this study enable us to state that paracetamol in Oral Solution has good bioavailability, a rapid absorption rate, and reaches high concentrations of paracetamol just a short time after administration.

**Key words:** Paracetamol. Bioavailability. Pharmacokinetics. Absorption. Healthy volunteers.

<sup>1</sup>Unitat de Farmacologia, IMAS - IMIM - Hospital del Mar, Barcelona

<sup>2</sup>Universitat Autònoma de Barcelona

<sup>3</sup>Universitat Pompeu Fabra

<sup>4</sup>Laboratorios Gelos S.L., Barcelona

### Dirección para correspondencia:

Magí Farré

IMAS - IMIM - Hospital del Mar

C/ Doctor Aiguader, 80

08003 Barcelona

E-mail: mfarre@imim.es

---

## INTRODUCCIÓN

---

El paracetamol es un analgésico y antipirético de probada eficacia<sup>1-3</sup>, que está indicado por vía oral en el tratamiento sintomático de la fiebre y del dolor de intensidad leve o moderada, como el de origen osteoarticular, la dismenorrea, las cefaleas, y el dolor postoperatorio y posparto. La eficacia analgésica del paracetamol frente a placebo ha sido recientemente reanalizada y confirmada en varias revisiones sistemáticas de los ensayos clínicos en el dolor agudo<sup>4,5</sup>.

Las características farmacocinéticas de la formulación farmacéutica son de vital importancia para conseguir el alivio sintomático del dolor agudo. El desarrollo galénico debe permitir una rápida liberación y absorción del fármaco para conseguir un alivio precoz e intenso del dolor. Estas mismas características parecen necesarias para conseguir una eficaz y temprana acción antipirética. El paracetamol se absorbe rápidamente en la parte proximal del intestino delgado. Algunos autores sugieren que la cinética de absorción del paracetamol es dosis-dependiente, así la velocidad de absorción disminuiría al aumentar la dosis. Sin embargo, a una dosis fija la velocidad con la que el fármaco llega hasta la circulación sistémica depende casi exclusivamente del tiempo de disolución de la forma farmacéutica y de la velocidad de vaciado gástrico<sup>3</sup>. Para formas farmacéuticas líquidas o en comprimidos de liberación inmediata, el tiempo de disolución es despreciable frente al tiempo de tránsito gastrointestinal, por lo que la velocidad de absorción del paracetamol depende solamente de este último. Estas propiedades farmacocinéticas permiten que el paracetamol sea utilizado como marcador para estudiar de forma indirecta el vaciado gástrico<sup>6-8</sup>. Cuando se administra el paracetamol en ayunas y con un volumen suficiente de agua pueden aparecer las concentraciones plasmáticas máximas de paracetamol hasta los 15 min tras su administración<sup>3,9,10</sup>. El objetivo de este proyecto fue determinar la velocidad de absorción y la biodisponibilidad de paracetamol en forma de solución oral.

---

## SUJETOS Y MÉTODOS

---

### Sujetos

Se incluyeron 18 voluntarios sanos de ambos sexos según los criterios de inclusión y exclusión habituales para estudios con este tipo de población<sup>11</sup>. Las

edades debían estar entre 20 y 40 años, con pesos entre 50 y 100 kg e índices de masa corporal entre 19-27 kg/m<sup>2</sup>. A todos ellos se les realizó una historia clínica, exploración física, analítica de sangre y orina, y electrocardiograma de 12 derivaciones. Se realizó un test de embarazo a todas las voluntarias al inicio y al final del estudio, así como antes de administrar el fármaco.

Los voluntarios fueron informados de palabra y mediante una hoja de información escrita acerca de los objetivos, procedimientos, requerimientos y riesgos del estudio, y firmaron un documento de consentimiento informado cuando aceptaron participar en el estudio.

### Fármacos

Los 18 voluntarios recibieron una dosis única de 10 ml de Gelocatil® solución (Laboratorios Gelos S.L.) junto con 230 ml de agua.

### Diseño del estudio

Se realizaron extracciones de 10 ml de sangre inmediatamente antes de la administración del fármaco (0 h) y a los 10 min, 20 min, 30 min, 45 min, 1 h, 1,5 h, 2 h, 3 h, 4 h, 6 h, 8 h y 12 h después de la administración. La sangre se recogió en tubos heparinizados, se mezcló por inversión y se centrifugó a 3.000 rpm y a 0 °C. El plasma resultante se separó en dos alícuotas similares y se almacenó congelado a -20 °C hasta su análisis.

Las concentraciones de paracetamol se determinaron mediante un método analítico desarrollado y validado en el IMIM<sup>12</sup>, utilizando cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) con detector ultravioleta de serie de diodos (*diode array*). El método utilizó el metacetamol como patrón interno y la cuantificación se realizó monitorizando la señal a 248 nm. La curva de calibración cubrió el rango de 0,05 a 15 mg.l<sup>-1</sup> de paracetamol, y el coeficiente de variación del método se mantuvo por debajo del 10%. El límite de cuantificación se estableció en 0,05 mg.l<sup>-1</sup>.

También se determinaron las constantes vitales en sedestación (presión arterial sistólica y diastólica, frecuencia cardíaca y temperatura), inmediatamente antes de la administración (0 h), y 2 h, 4 h, 8 h y 12 h después de administrar el tratamiento. Los acontecimientos adversos se registraron a lo largo de 12 h tras la administración de los preparados.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del IMAS (CEIC-

IMAS), y autorizado mediante procedimiento simplificado por la Agencia Española del Medicamento. El ensayo clínico se realizó respetando las declaraciones internacionales éticas de Helsinki, el código deontológico y las derivadas de la legislación española sobre ensayos clínicos (Ley del Medicamento 25/1990, Real Decreto 561/1993).

### Parámetros farmacocinéticos

Se calcularon los parámetros no compartimentales estándar para cada voluntario,  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-inf}$ ,  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ ,  $k_e$ ,  $C_t/k_e$ . El área bajo la curva ( $AUC_{0-t}$ ) de la concentración respecto al tiempo hasta el último punto con concentración cuantificable ( $C_t$ ) se calculó mediante el método de los trapecios. La constante de eliminación ( $k_e$ ) se calculó mediante regresión log-lineal de las concentraciones en la fase de eliminación terminal, ajustando la recta que minimizó la varianza residual. El cálculo del AUC hasta infinito ( $AUC_{0-inf}$ ) se realizó mediante la adición de la razón  $C_t/k_e$  al  $AUC_{0-t}$ . La concentración máxima ( $C_{max}$ ) y el tiempo al que se alcanza la concentración máxima ( $t_{max}$ ) se derivaron de los datos experimentales. El tiempo de semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) se derivó del cálculo  $\ln(2)/k_e$ .

## RESULTADOS

Participaron como voluntarios 10 varones y 8 mujeres. La edad de los mismos estuvo comprendida entre 23 y 34 años, con una media de 25 años. La talla resultó entre 162,5 y 184 cm, con una media de 170,9 cm. Su peso se encontró entre 52,9 y 90,1 kg, con una media de 65,4 kg. El índice de Quetelet de todos ellos se mantuvo dentro de los límites fijados en el protocolo (19-27 kg/m<sup>2</sup>).

Las concentraciones plasmáticas medias de paracetamol para cada tiempo de extracción y los parámetros farmacocinéticos derivados de éstas se presentan en la tabla 1. Las concentraciones plasmáticas promedio de paracetamol para cada tiempo de extracción se muestran en la figura 1.

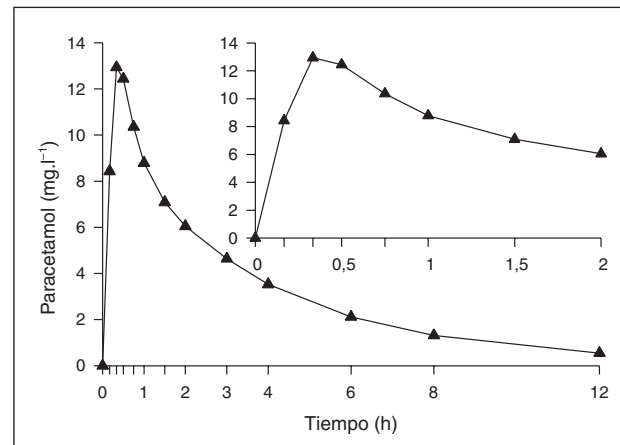
Todos los sujetos presentaron concentraciones plasmáticas de paracetamol por encima del límite de cuantificación a los 10 min tras su administración. Las concentraciones máximas se alcanzaron a los 10 min en 2 voluntarios (11%), a los 20 min en 9 (50%), a las 0,5 h en 5 (27,7%) y pasadas las 0,75 h en 2 (11%). La mediana del  $t_{max}$  en los 18

**Tabla 1. Concentraciones plasmáticas (mg.l<sup>-1</sup>) y parámetros farmacocinéticos tras la administración de Gelocatil Solución Oral (10 ml = 650 mg de paracetamol) (n = 18, media y desviación estándar [DE])**

Tiempo (h)	Media	DE
0 h	0,00	—
10 min	8,43	5,13
20 min	12,94	3,9
30 min	12,44	2,05
45 min	10,36	2,23
1 h	8,79	2,08
1,5 h	7,09	1,71
2 h	6,05	1,45
3 h	4,64	1,23
4 h	3,53	0,98
6 h	2,12	0,71
8 h	1,32	0,49
12 h	0,55	0,25
$C_{max}$ (mg.l <sup>-1</sup> )	14,45	2,45
$t_{max}$ (min)	20*	10-45**
$AUC_{0-t}$ (mg.l <sup>-1</sup> .h)	39,35	8,13
$AUC_{0-inf}$ (mg.l <sup>-1</sup> .h)	41,89	9,16
$k_e$ (h <sup>-1</sup> )	0,2306	0,03
$t_{1/2}$ (h)	3,05	0,4

\*Mediana

\*\*Intervalo



**Figura 1.** Concentraciones plasmáticas de paracetamol tras la administración de Gelocatil Solución Oral (10 ml = 650 mg de paracetamol). Las primeras 2 h se muestran ampliadas para poder observar con detalle la fase de absorción (n = 18, concentración media para cada tiempo de extracción).

voluntarios fue de 20 min. Tras la administración de la solución se alcanzó una concentración máxima promedio de 14,45 mg.l<sup>-1</sup>. Las concentraciones plasmáticas promedio a las 6, 8 y 12 h fueron de 2,12, 1,32, 0,55 mg.l<sup>-1</sup> respectivamente.

Tras la administración del fármaco no se apreciaron cambios clínicamente destacables en las constantes vitales, ni efectos indeseables en la analítica final de estudio de sangre y orina. El preparado presentó una buena tolerabilidad y no se observaron acontecimientos adversos relacionados con el fármaco administrado.

## DISCUSIÓN

Las concentraciones plasmáticas y los parámetros farmacocinéticos de paracetamol obtenidos tras la administración de Gelocatil Solución Oral son similares a los descritos en la literatura para especialidades farmacéuticas orales de liberación inmediata y dosis parecidas<sup>3,13</sup>. Estos resultados también son comparables y bioequivalentes con los de un estudio previamente publicado en el que se determinó la biodisponibilidad de paracetamol comprimidos 650 mg<sup>9</sup>. La velocidad de absorción del paracetamol con la especialidad estudiada ( $t_{\max}$  20 min) y en comprimidos ( $t_{\max}$  25 min) es muy elevada, y se sitúa entre las más altas para preparados de administración oral<sup>3</sup> (incluidas las formulaciones de paracetamol en comprimidos efervescentes<sup>14</sup> - $t_{\max}$  27 min-).

Esta rapidez se debe a la inmediata disolución de la solución en el contenido gástrico ya que sólo depende del tiempo de tránsito gastrointestinal<sup>15,16</sup>. Una absorción rápida del paracetamol produce un inicio de acción temprano que se asocia a una analgesia significativa poco después de la administración del fármaco<sup>17-19</sup>.

Parece, pues, que los resultados del presente estudio permiten asegurar una correcta biodisponibilidad, con una alta velocidad de absorción del paracetamol, así como la buena tolerabilidad de la formulación galénica de esta especialidad.

## BIBLIOGRAFÍA

- Dollery C (ed). Therapeutic drugs. Vol 2. Edimburgh: Churchill Livingstone 1991:13-5 (Paracetamol).
- Reynolds JEF (ed). Martindale, the extra pharmacopoeia. 31<sup>th</sup> ed. Londres: The Pharmaceutical Press 1996:81-5 (Paracetamol).
- Prescott LF. Acetaminophen (Paracetamol). A critical bibliographic review. Londres: Taylor & Francis, 1996.
- McQuay HJ, Moore RA. An evidence-based resource for pain relief. Oxford: Oxford University Press 1998:58-77.
- Farré M, Hernández-López C, Roset PN. Farmacología del paracetamol: dosis óptima. Dolor 2001;16(Suppl I): 5-11.
- Sanaka M, Kuyama Y, Yamanaka M. Guide for judicious use of the paracetamol absorption technique in a study of gastric emptying rate of liquids. J Gastroenterol 1998; 33:785-91.
- Sanaka M, Koike Y, Yamamoto T, Mineshita S, Yamaoka S, Hiramasa S, et al. A reliable and convenient parameter of the rate of paracetamol absorption to measure gastric emptying rate of liquids. Int J Clin Pharmacol Ther 1997;35:509-13.
- Paintaud G, Thibault P, Queneau PE, Magnette J, Berard M, Rumbach L, et al. Intraindividual variability of paracetamol absorption kinetics after a semi-solid meal in healthy volunteers. Eur J Clin Pharmacol 1998;53:355-9.
- Farré M, Roset PN, Pascual JA, Hernández-López C, Mas M, Marcos J, et al. Estudio de la velocidad de absorción y de la biodisponibilidad de Gelocatil comprimidos 650 mg. Dolor 2001;16:27-32.
- Rygnestad T, Zahlens K, Sandal FA. Absorption of effervescent paracetamol tablets relative to ordinary paracetamol tablets in healthy volunteers. Eur J Clin Pharmacol 2000;56:141-3.
- Jackson D. The assessment of tolerance and side-effects in non-patient volunteers. En: O'Grady J, Linet OI (eds). Early phase drug evaluation in man. Londres: MacMillan 1990:195-205.
- Farré M, Roset PN, Pascual JA, Mas M, Sanagustín J, Menoyo E, et al. Estudio de la biodisponibilidad comparativa de la asociación de paracetamol y codeína (Gelocatil Codeína) frente a un preparado de referencia. Dolor 1999;14:163-71.
- Baselt RC, Cravey RH. Disposition of toxic drugs and chemicals in man. 4<sup>th</sup> ed. Foster City: Chemical Toxicology Institute 1995.
- Rygnestad T, Zahlens K, Sandal FA. Absorption of effervescent paracetamol tablets relative to ordinary paracetamol tablets in healthy volunteers. Eur J Clin Pharmacol 2000;56:141-3.
- Divoll M, Ameer B, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Age does not alter acetaminophen absorption. J Am Geriatr Soc 1982;30:240-4.
- Ameer B, Divoll M, Abernethy DR, Greenblatt DJ, Shargel L. Absolute and relative bioavailability of oral acetaminophen preparations. J Pharm Sci 1983;72:955-8.
- Ganry HE, Insuasty JH, Vincent FG, Schmidely N. Comparison of effervescent and non effervescent paracetamol based on calculations of rates of pain reduction. J Clin Pharmacol 1996;36:855.
- Moller PL, Norholt SE, Ganry HE, Insuasty JH, Vincent FG, et al. Time to onset of analgesia and analgesic efficacy of effervescent acetaminophen 1000 mg compared to tablets acetaminophen 1000 mg in postoperative dental pain: a single-dose, double-blind, randomized, placebo-controlled study. J Clin Pharmacol 2000;40:370-8.
- Sutton JA, Gillin WP, Grattan TJ, Clarke GD, Kilminster SG. A new laser pain threshold model detects a faster onset of action from a liquid formulation of 1 g paracetamol than an equivalent tablet formulation. Br J Clin Pharmacol 2002;53:43-7.