

Importancia de la Excreción Biliar en la Farmacocinética del Paracetamol en la Rata

Paula SCHAIQUEVICH ^{1*}, Viviana NISELMAN ² & Modesto RUBIO ^{1,3}

¹ Instituto de Investigaciones Farmacológicas, ININFA-CONICET.

² Departamento de Matemáticas, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires.

³ Cátedra de Farmacología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires,
Junín 956, 5° piso (1113), Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

RESUMEN. El presente trabajo reporta el estudio de la farmacocinética del paracetamol en ratas (100 mg/kg, p.o) con flujo biliar modificado, interrumpido por canulación del conducto biliar o estimulado por acción farmacológica con ácido ursodesoxicólico. A pesar de que el paracetamol sufre recirculación enterohepática y que la excreción biliar de la droga es una vía importante de eliminación en la rata, la alteración del flujo biliar no provocó diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de vida medio de eliminación de la droga. Por el contrario, se observó una modificación de los parámetros farmacocinéticos relacionados con la biodisponibilidad del paracetamol.

SUMMARY. "Importance of Biliary Excretion in Paracetamol Pharmacokinetics in the Rat". The present work reports the study of paracetamol pharmacokinetics in the rat (100 mg/kg, p.o) with modified bile flow, interrupted by bile duct cannulation or pharmacologically stimulated by ursodeoxycholic acid. Even if paracetamol undergoes enterohepatic recycling and the biliary excretion has been reported to be an important pathway of drug elimination in the rat, the modification of the bile flow lead to no statistical significant difference in the elimination half life time of the drug. On the contrary, it was observed a change in the pharmacokinetic parameters related to the bioavailability of paracetamol.

INTRODUCCIÓN

El paracetamol es un antipirético y analgésico ampliamente utilizado en la terapéutica. El paracetamol es metabolizado en el hígado y convertido principalmente a sus conjugados glucurónido y sulfato siendo un proceso dependiente de la especie animal y de la dosis de droga administrada ¹⁻⁶. Aproximadamente el 93% de la dosis administrada por vía endovenosa se excreta en orina. Sin embargo, se ha reportado que hasta el 30% de la dosis administrada de paracetamol se excreta por vía biliar en la rata ⁷. Los principales compuestos hallados en la bilis de rata son los conjugados glucurónido y sulfato (14,3 y 8,2% de la dosis, respectivamente). En los reportes se ha encontrado que la diferencia entre la cantidad de paracetamol excretado en la orina de ratas control respecto de la cantidad de droga excretada en orina de animales con el

conducto biliar canulado, resultó ser la cantidad de droga excretada en bilis. Esta observación junto con los resultados que demuestran que la administración conjunta de paracetamol con carbón activado o colestiramina resultó en una reducción de la cantidad de droga excretada en orina, sugieren que la fracción de paracetamol excretada en bilis es absorbida en el intestino y confirman la recirculación enterohepática de la droga ⁵⁻⁷. Sin embargo, hasta el momento no ha sido estudiada la importancia de la excreción biliar del paracetamol en la disposición de la droga en la rata y la consecuencia de la alteración del flujo biliar en la farmacocinética de la droga.

El objetivo del presente trabajo fue estudiar la influencia del flujo biliar en la farmacocinética del paracetamol en la rata luego de la interrupción del mismo a través de la canulación del conducto biliar y luego de su estimulación por

PALABRAS CLAVE: Ácido ursodesoxicólico, Biodisponibilidad, Paracetamol, Recirculación enterohepática.

KEY WORDS: Bioavailability, Enterohepatic recycling, Paracetamol, Ursodeoxycholic acid.

* Autor a quien dirigir la correspondencia. E-mail: paulas@ffybu.uba.ar; pau262000@yahoo.com.ar

administración de una sal biliar como agente colerético.

MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio fue realizado en ratas macho de la cepa Wistar, de 2 a 3 meses de edad y pesos comprendidos entre 250 y 320 g, mantenidas en condiciones de temperatura controlada (20 ± 2 °C) y ciclos de luz-oscuridad de 12 h.

Previo al desarrollo de cada experimento, los animales fueron mantenidos en condiciones de ayuno por 10 horas permitiendo el libre acceso al agua. El primer grupo de animales fue empleado para comparar la farmacocinética del paracetamol en ratas intactas anestesiadas (grupo control) respecto de un grupo de animales con el conducto biliar canulado (grupo CBC) evitando la recirculación enterohepática. Los animales de ambos grupos recibieron una dosis de 100 mg/kg de paracetamol por vía oral e inmediatamente, fueron anestesiados con solución de etilcarbamato (uretano, 1,2 g/ kg ip). A los animales anestesiados se les insertó una cánula de polietileno tipo T-4 en la arteria femoral y una cánula tipo BTR-50 en el conducto biliar de aquellas ratas asignadas al grupo CBC de tal forma de obtener muestras biliares durante intervalos de 15 min hasta las 3 h posteriores a la administración oral del paracetamol.

A partir de la arteria femoral, se recolectaron muestras de sangre en tubos heparinizados, a los siguientes tiempos: 0,25; 0,50; 0,75; 1,00; 1,25; 1,50; 1,75; 2,00; 2,50; 3,00 h posterior a la administración oral de paracetamol. Cada muestra de sangre obtenida fue de alrededor de 200 μ l y sólo dos muestras fueron obtenidas de cada animal previo a su sacrificio. Las muestras de sangre obtenidas fueron centrifugadas a 8700 g durante 5 min, separándose el plasma.

El segundo grupo de animales fue utilizado para determinar la dosis endovenosa de ácido ursodesoxicólico (AUDC) capaz de inducir una coleresis sostenida en el tiempo. Bajo anestesia de uretano, se insertó una cánula T-4 en la vena femoral y una cánula BTR-50 en el conducto biliar de ocho ratas. Cuatro ratas fueron administradas con AUDC (100 mg /kg, iv) y cuatro animales correspondientes al grupo control recibieron el vehículo en el cual se disolvió el agente colerético (0,15 ml / 250 g peso corporal). Las muestras de bilis fueron recolectadas en intervalos de 15 min durante las 2 h posteriores a la administración del AUDC. La densidad de la bilis se consideró comprendida en el rango 0,995-1,008 g/ml a 37 °C ⁸.

El tercer grupo de animales fue utilizado pa-

ra determinar el porcentaje de paracetamol excretado en la bilis de animales administrados con el vehículo de disolución del AUDC (grupo control) y aquellos tratados con AUDC (grupo AUDC). Los animales recibieron una dosis oral de paracetamol (100 mg /kg) e inmediatamente fueron anestesiados con uretano (1,2 gr /kg, ip). Posteriormente, se les implantó una cánula T-4 y BTR-50 en la vena femoral y el conducto biliar, respectivamente. Luego, la mitad del grupo de animales recibió una dosis endovenosa de AUDC (100 mg/kg) y el otro grupo fue administrado con el vehículo de disolución del agente colerético (0,15 ml / 250 g peso corporal). Las muestras biliares fueron recolectadas en intervalos de 15 min hasta 3 h posteriores a la dosis de AUDC o vehículo.

Finalmente, el cuarto grupo de animales se utilizó para caracterizar la influencia de la modificación farmacológica del flujo biliar por la administración de AUDC en las concentraciones plasmáticas de paracetamol y en los parámetros farmacocinéticos de la droga. Los animales fueron tratados como el tercer grupo de animales, descrito en párrafos anteriores, exceptuando que en lugar de implantar una cánula en el conducto biliar, ésta fue colocada en la arteria femoral para la recolección de muestras sanguíneas. Las muestras sanguíneas de 200 μ l cada una, fueron recolectadas en tubos previamente heparinizados a: 0,50; 0,75; 1,00; 1,25; 1,50; 1,75; 2,00; 2,50; 3,00 h posterior a la dosis administrada de paracetamol. Solo dos muestras fueron obtenidas de cada animal. Las muestras fueron centrifugadas a 8700 g durante 5 min y el plasma separado.

En todos los casos se utilizó uretano para inducir y mantener la anestesia en el animal. La temperatura corporal fue monitoreada durante el transcurso del experimento utilizando un termómetro rectal, y mantenida a 37 °C utilizando una manta calefactora. Las muestras de bilis y plasma recolectadas fueron almacenadas a -40 °C hasta su análisis.

El presente trabajo adhiere a *The Principles of Laboratory Animal Care (NIH publication # 85-23, 1985) and the Guide for the Care and Use Laboratory Animals, Institute of laboratory animal resources, Commission on Life Science, National Research Council (1996)*.

Determinación analítica de paracetamol por HPLC

Los niveles plasmáticos y biliares de paracetamol se determinaron utilizando una técnica de HPLC con detección U.V luego de validar el mé-

todo reportado por otros autores previamente ⁹.

Las muestras biliares fueron descongeladas y agitadas durante 1 min. Luego, fueron diluidas a la mitad utilizando agua grado HPLC, agitadas e inyectadas directamente en el sistema cromatográfico.

Las muestras de plasma fueron descongeladas y agitadas durante 2 min. Luego, se adicionaron 100 µl de la mezcla acetonitrilo/ ZnSO₄ 10% p/v (10:1) al mismo volumen de muestra, se agitó durante 2 min, y se centrifugó a 8900 r.p.m durante 2 min. El sobrenadante fue separado e inyectado directamente en el sistema cromatográfico.

El rango de linealidad para los ensayos de las muestras biliares y plasmáticas fue de [0.075-5.0] µg/ml y [0.065-5.0] µg/ml, respectivamente. Los coeficientes de variación intra e inter-día para la determinación de los niveles de paracetamol en plasma y bilis fueron menores al 5 y 12%, respectivamente. El porcentaje de recuperación del paracetamol en plasma y bilis fue de 58 y 95%, respectivamente. El límite de detección hallado fue de 0.05 µg/ml para ambos ensayos.

El sistema cromatográfico consistió de una bomba Spectra System P2000, un inyector Thermo Separation, un detector UV-100 Spectra Series cuya longitud de onda fue fijada a 248 nm. La fase móvil consistió de K₂HPO₄ 0.1 M / metanol / ácido acético (83:16:1) para los ensayos de las muestras biliares y plasmáticas. La columna analítica utilizada fue RP-C18, 250 x 4.6 mm, 5 µm (Symmetry, Waters) mantenida a temperatura ambiente.

Análisis estadístico

La cantidad de paracetamol excretada en bilis, el volumen de bilis acumulado y el flujo biliar fueron parámetros comparados entre los grupos de animales correspondientes, utilizando el análisis de la varianza, ANOVA considerando el test a posteriori de Bonferroni.

Se utilizó un análisis no compartamental para describir la disposición del paracetamol en cada grupo de animales estudiado a partir de los niveles plasmáticos de la droga. Los datos fueron analizados utilizando el programa de cómputos TOPFIT 2.0 ¹⁰. El área bajo la curva definida por la concentración plasmática de paracetamol en función del tiempo considerando hasta el último punto de recolección de muestras (ABC /3h) y aquella extrapolada a infinito (ABC_{ext}) fue calculada utilizando el método de sumatoria de trapecios. En cada caso, la concentración plasmática máxima alcanzada (C_{max}) fue

determinada por inspección visual de los perfiles obtenidos. La comparación de los valores de C_{max} entre grupos de animales control y aquellos con el conducto biliar canulado o tratados con AUDC fue realizada considerando la prueba de Mann Whitney.

El tiempo de vida medio de eliminación aparente fue calculado a partir de los valores obtenidos de cada grupo de animales, por regresión lineal luego de la transformación logarítmica de los datos correspondientes a la fase de eliminación. La bondad del ajuste por regresión lineal se analizó según el valor calculado del coeficiente de determinación (r²) y el valor del estimador p que responde al test cuya hipótesis nula plantea la igualdad del valor de la pendiente de la recta a cero.

La vida media de eliminación aparente fue comparada entre grupos de animales con el conducto biliar canulado o luego de la administración de AUDC respecto de sus correspondientes grupos controles, utilizando la prueba de comparación de las pendientes.

En todos los casos mencionados, el nivel de significancia estadística fue considerado para p<0.05.

RESULTADOS

En la Figura 1 se observa el perfil plasmático de paracetamol obtenido a partir de animales con el flujo biliar intacto e interrumpido por canulación del conducto biliar. Puede observarse un mayor área bajo el perfil plasmático para el grupo control respecto del gráfico obtenido para los animales con el conducto biliar canulado (grupo CBC).

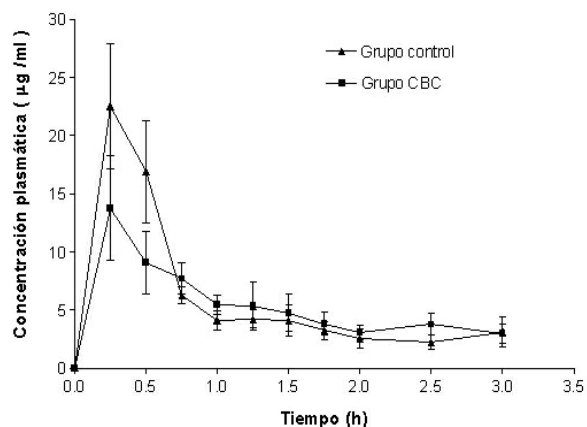


Figura 1. Perfil de concentración plasmática de paracetamol respecto del tiempo luego de la administración oral de 100 mg/kg a los grupos de animales control (▲) y con el conducto biliar canulado (CBC, ■). Los datos se expresan como media ± SEM.

El porcentaje de droga intacta excretado durante 3 h en la bilis de los animales del grupo CBC fue de $0,55 \pm 0,08\%$ (media \pm error medio estándar). Los parámetros farmacocinéticos obtenidos bajo una aproximación no compartamental para los grupos control y grupo CBC se reportan en la Tabla 1.

Parámetro	Grupo control	Grupo CBC
ABC / ₀₋₃ ($\mu\text{g h / ml}$)	18,2	16,3
ABCext ($\mu\text{g h / ml}$)	27,2	24,2
T _{1/2} (h)	2,03	1,85 *
C _{max} ($\mu\text{g / ml}$)	$22,6 \pm 5,4^a$	$13,8 \pm 4,5^a *$
T _{max} (h)	0,25	0,25

Tabla 1. Efecto de la interrupción del flujo biliar por canulación del conducto biliar en los valores medios de los parámetros farmacocinéticos del paracetamol luego de su administración oral (100 mg/kg) en la rata. ^a Los datos se expresan como media \pm SD. * $p > 0,05$ respecto del grupo control. Grupo CBC: grupo de animales con el conducto biliar canulado.

A pesar de observarse un mayor valor de C_{max} para el grupo de animales control respecto de los animales CBC, no se alcanzó una diferencia estadísticamente significativa al comparar los valores entre grupos ($p > 0,05$). El tiempo de vida medio de eliminación aparente (T_{1/2}) fue calculado en el intervalo de tiempo [0.75-3.00] h. Los valores obtenidos fueron de 2,0 y 1,8 h para los grupos control y CBC, respectivamente. No se observó una diferencia estadísticamente significativa al comparar entre grupos de animales, las pendientes de las rectas definidas por la concentración plasmática de paracetamol luego de su transformación plasmática respectivo del tiempo ($p > 0,05$).

Luego de la administración endovenosa de ácido ursodesoxicólico (100 mg/ kg) se observó un aumento del flujo biliar respecto del valor basal hasta 30 min posteriores a la administración del AUDC ($p < 0,001$). La variación temporal del flujo biliar se muestra en la Figura 2. El valor de flujo biliar de cada punto corresponde al punto medio obtenido para cada intervalo de 15 min durante la recolección de bilis.

Como se muestra en la Figura 3, la administración de AUDC (100 mg/kg, i.v.) al grupo de ratas previamente tratado con una dosis oral de paracetamol (100 mg/kg) produjo un aumento significativo del flujo biliar hasta 45 min posteriores a la dosis de paracetamol administrada respecto del grupo de animales tratado con el vehículo de disolución de AUDC ($p < 0,05$).

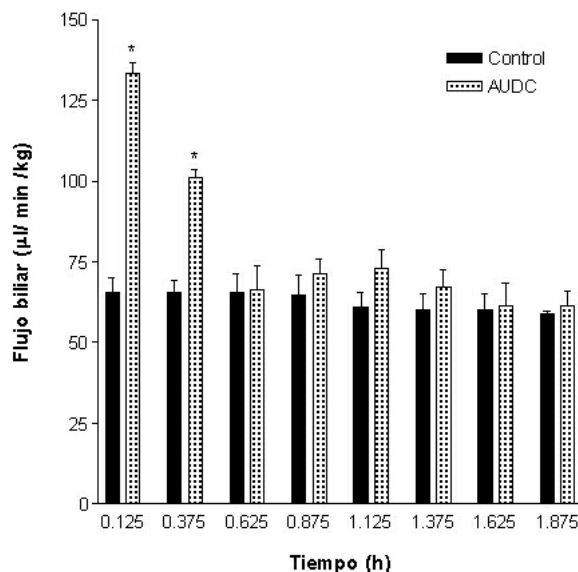


Figura 2. Efecto de la administración endovenosa de ácido ursodesoxicólico (AUDC, 100 mg/kg iv) sobre el flujo biliar de la rata. Los datos se presentan como media \pm SEM. * $p < 0,001$.

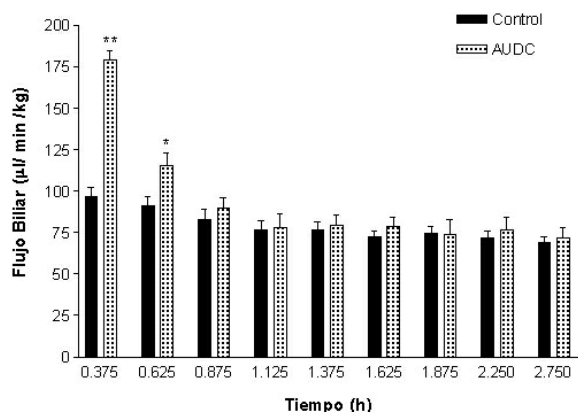


Figura 3. Efecto del ácido ursodesoxicólico (100 mg/kg, iv) sobre el flujo biliar de la rata previamente tratada con paracetamol (100 mg/kg, p.o). Los datos se reportan como media \pm SEM. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

El porcentaje de la dosis de paracetamol administrada excretado en bilis como droga intacta durante 3 h fue de $0,038 \pm 0,003\%$ y $0,127 \pm 0,048\%$ para el grupo de animales control y tratado con AUDC, respectivamente (media \pm error medio estándar). El porcentaje de paracetamol excretado en la bilis de los animales tratados con AUDC fue mayor que aquel hallado para el grupo control ($p < 0,05$).

Como se observa en la Figura 4, las concentraciones biliares de paracetamol en el grupo tratado con AUDCA fueron mayores a las alcan-

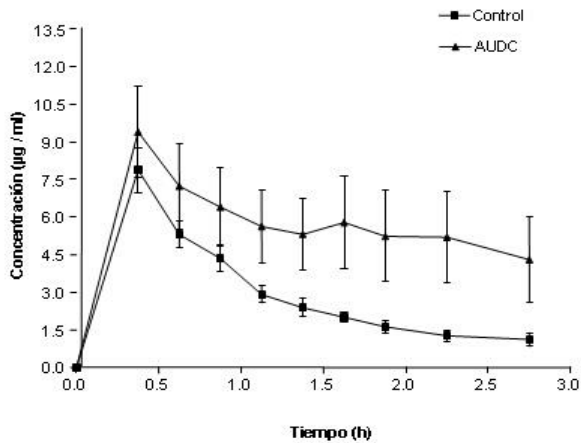


Figura 4. Concentración de paracetamol en la bilis de rata luego de la administración de una dosis oral de 100 mg/kg a los animales del grupo control (■) y tratados con AUDC (▲). Los datos de n=4-6 animales se presentan como media \pm SEM.

zadas en el grupo control. Las áreas bajo la curvas definidas por la concentración biliar de paracetamol respecto del tiempo, extrapoladas a infinito y calculadas para el grupo de animales control y aquel tratado con AUDC fueron de 9,65 y 23,9 $\mu\text{g h /ml}$, respectivamente. El mayor valor del área para el grupo tratado con AUDC se corresponde con el mayor porcentaje de paracetamol excretado en la bilis de los animales que recibieron la dosis del agente colerético.

En la Figura 5 se reportan las curvas de concentración plasmática de paracetamol respecto del tiempo luego de la administración endovenosa de AUDC o el vehículo de disolución. La concentración plasmática máxima de paracetamol (C_{max}) obtenida para el grupo de animales tratados con AUDC fue estadísticamente mayor que la hallada para el grupo de animales control ($p < 0,05$). Por el contrario, el valor de T_{max} fue de 0,75 h para ambos grupos de animales.

Los parámetros farmacocinéticos del paracetamol obtenidos para los grupos control y tratado con AUDC luego del análisis no compartamental de los datos, se reportan en la Tabla 2. El área bajo el perfil plasmático calculada hasta las 3 h posteriores a la administración del paracetamol (ABC_{0-3}) y el área obtenida por extrapolación a infinito (ABC_{ext}) presentaron valores mayores en el grupo de animales tratado con AUDC que los valores obtenidos para el grupo control. Sin embargo, no se observó una diferencia estadísticamente significativa en el tiempo de vida medio de eliminación aparente al comparar los valores obtenidos para ambos grupos ($p > 0,05$).

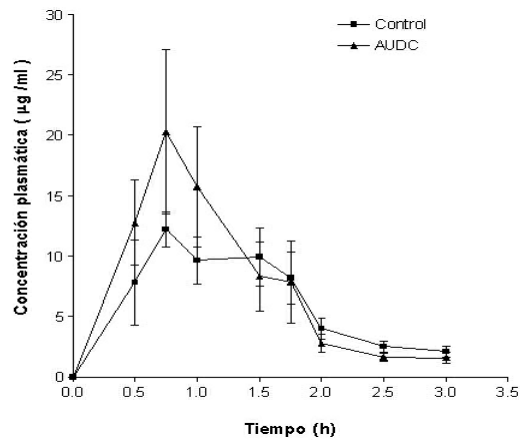


Figura 5. Perfil de concentración plasmática de paracetamol respecto del tiempo luego de una dosis oral de 100 mg/kg a los animales del grupo control (■) y tratado con AUDC (▲). Los datos se presentan como media \pm SEM.

Parámetro	Grupo control	Grupo tratado con AUDC
ABC_{0-3} ($\mu\text{g h /ml}$)	18,6	23,1
ABC_{ext} ($\mu\text{g h /ml}$)	20,6	24,4
$T_{1/2}$ (h)	0,7	0,6*
C_{max} ($\mu\text{g / ml}$) ^a	12,2 \pm 1,5	20,3 \pm 6,8**
T_{max} (h)	0,75	0,75

Tabla 2. Comparación de los valores medios de los parámetros farmacocinéticos de paracetamol obtenidos luego de la administración oral de paracetamol (100 mg/kg) al grupo control y los animales tratados con ácido ursodesoxicólico (AUDC). ^a Los datos se expresan como media \pm SD. * $p > 0,05$ respecto del grupo control. ** $p < 0,05$ respecto del grupo control.

DISCUSIÓN

Luego de la administración de paracetamol en la rata, se observa un importante metabolismo hepático que resulta en la transformación de la droga a los conjugados de los ácidos glucurónico, sulfato, cisteínico y mercaptúrico. La droga intacta y los metabolitos son excretados principalmente por vía urinaria. Particularmente, la excreción biliar de paracetamol es de aproximadamente el 30% de la dosis oral administrada en ratas principalmente en la forma de metabolitos glucurónico y sulfato. Asimismo, observaciones experimentales sugieren que el paracetamol y los derivados conjugados excretados en bilis son reabsorbidos a nivel intestinal, sufriendo recirculación enterohepática lo cual contribuye con la recuperación del paracetamol en la orina del animal ⁷. Por ello, es factible de suponer que si el flujo biliar de la rata se ve modificado

esto afectaría la farmacocinética del paracetamol en el animal.

Considerando que el flujo biliar juega un papel importante en la absorción y disposición de la droga, el presente trabajo fue diseñado para estudiar la importancia del flujo biliar y la influencia de su modificación en la farmacocinética del paracetamol en la rata.

Luego de la administración oral de paracetamol (100 mg/kg) en ratas que inmediatamente fueron anestesiadas, menos del 0,1% fue excretado en bilis luego de 3 h de la administración de la droga. El valor hallado en el presente trabajo fue menor al reportado previamente por otros autores probablemente por el intervalo de tiempo de recolección de muestras menor y una menor dosis administrada respecto de los datos reportados ^{4,5,7}.

En el presente trabajo se analizó y comparó la farmacocinética del paracetamol luego de la administración oral a ratas con el flujo biliar interrumpido por canulación del conducto biliar respecto de un grupo de animales control. La concentración plasmática máxima hallada para el grupo de animales con el conducto biliar canulado fue menor en comparación con el valor obtenido para el grupo control. Sin embargo, no se observó una diferencia estadísticamente significativa al comparar los valores de C_{max} entre grupos de animales probablemente por la alta dispersión de los datos ($p > 0,05$).

El área bajo la curva definida por la concentración plasmática respecto del tiempo, calculada hasta las 3 h. luego de la administración del paracetamol (ABC_{0-3h}), presentó una disminución de aproximadamente el 10% del área calculada bajo el perfil obtenido a partir de los datos del grupo de animales control. El parámetro ABC es una medida de la cantidad de droga absorbida y re-absorbida en el caso de drogas con recirculación enterohepática. Considerando que en el grupo de animales con el conducto biliar canulado se perdía la fracción de droga excretada en bilis, era esperada una disminución en el valor del ABC ya que dicha fracción excretada no podía ser reabsorbida a nivel intestinal.

Por el contrario, la fracción de paracetamol excretada en la bilis de animales con el conducto biliar canulado, no fue suficiente como para afectar la velocidad de excreción de la droga en la rata ya que no se observó una diferencia estadísticamente significativa al comparar el tiempo de vida medio de eliminación aparente respecto del valor obtenido en el grupo control ($p < 0,05$).

El ácido ursodesoxicólico (AUDC) es un ácido biliar componente de la bilis humana. Cuan-

do se administra de manera externa, el AUDC actúa como agente colerético por un mecanismo independiente del flujo biliar ¹¹⁻¹³. Luego de una dosis endovenosa de 100mg/ kg de AUDC en ratas anestesiadas, se observó un aumento del flujo biliar hasta 30 min posteriores a su administración ($p < 0,05$).

La administración endovenosa de AUDC (100 mg/kg) no solo provocó un aumento en el flujo biliar de los animales tratados sino que también llevó a un aumento en el porcentaje de la dosis administrada de paracetamol excretada en bilis ($p < 0,05$). Consecuentemente, el aumento de la excreción biliar de paracetamol inducida por el AUDC, llevó a un incremento en el área bajo el perfil concentración biliar de paracetamol-tiempo respecto del grupo control. Los resultados obtenidos indican que el AUDC es un agente colerético por aumentar el volumen de bilis excretado en el tiempo pero esto no llevaría a un aumento en el porcentaje de droga excretada si no se viesan afectados ciertos mecanismos fisiológicos que involucran la excreción biliar del paracetamol en la rata. Es decir, el agente colerético utilizado presenta una doble acción.

Considerando que la administración de AUDC llevó a un aumento de la excreción biliar del paracetamol, era de esperar un aumento en la velocidad de eliminación de la droga en la rata. Sin embargo, no se observó una diferencia significativa al comparar el tiempo de vida medio de eliminación del paracetamol obtenido para el grupo de animales con el flujo biliar modificado y su respectivo grupo control ($p > 0,05$). El resultado se explica considerando el bajo porcentaje de paracetamol excretado como droga intacta en la bilis de los animales lo cual no fue suficiente como para inducir un cambio en la fase de eliminación. Por el contrario, el aumento en el flujo biliar inducido por la administración de AUDC afectó los parámetros de biodisponibilidad del paracetamol, como son el ABC y el C_{max} .

Según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica el paracetamol pertenece al grupo IV, considerando su baja solubilidad y baja permeabilidad. Así, la absorción de la droga es parcialmente limitada por su solubilidad en el fluido intestinal. Los resultados obtenidos y discutidos previamente, permiten sugerir que la bilis intensifica la solubilidad del paracetamol en la rata lo cual resulta en un aumento de la biodisponibilidad de la droga en el animal. Asimismo, la biodisponibilidad del paracetamol podría estar aumentada por la estimulación del AUDC sobre el transporte paracelular del paracetamol.

En resumen, en el presente trabajo se propone que la excreción biliar de paracetamol no es un factor determinante de la velocidad de eliminación de la droga en la rata bajo las condiciones de estudios. Sin embargo, la bilis como fluido biológico es un determinante de la biodisponibilidad del paracetamol en la rata.

Agradecimientos. Los autores agradecen a la Dra C. Acevedo y Bqca C. Garcia Bonelli por su colaboración técnica en el desarrollo del estudio. El presente trabajo fue realizado bajo el proyecto UBACyT B090 de la Universidad de Buenos Aires.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Prescott, L.F (1980) *Br. J. Clin. Pharmacol.* **10**: 291-8 S.
2. Siegers, C.P, W. Loeser, J. Gieselmann & D. Oltmanns (1984) *Pharmacology* **29**: 301-3.
3. Clements, J.A, J.A. Critchely & L.F. Prescott (1984) *Br. J. Clin. Pharmacol.* **18**: 481-5.
4. Siegers, C-P & A. Schütt (1979) *Pharmacology* **18**: 175-9.
5. Hjelle, J.J. & C.D. Klaassen (1984) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **228**: 407-13.
6. Galinsky, R.E. & G. Levy (1981) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **219**: 14-20.
7. Siegers, C-P, K. Rozman & C. Klaassen (1983) *Xenobiotica* **13** :591-6.
8. GEIGY Scientific Tables. J.R. Geigy S.A., 1987.
9. Goicoechea, A.G., M.J. López de Alda & J.L. Vila Jato (1995) *J. Liquid. Chromatogr.* **18** : 3257-68.
10. Heinzl, G., R. Woloszczak & P. Thomann (1993) *"Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data Analysis System. TOPFIT 2.0"*. Gustav Fischer Verlag/ VCH publishers: New York.
11. Kitani, K. & S. Kan (1982) *Life Sci.* **31** : 1973-85.
12. Fitz, G. (2002) *Sem. Liver Dis.* **22**: 241-248.
13. Paumgartner, G. & U. Beuers (2002) *Hepatology* **36**: 525-31.