



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES  
ZARAGOZA

BIODISPONIBILIDAD RELATIVA, EN  
FLUIDO URINARIO, DE TABLETAS DE  
ACIDO ACETIL SALICILICO, QUE CONTIENEN  
COMO DESINTEGRANTE SEMILLA DE  
AMARANTHUS PANICULATUS

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**Químico Farmacéutico Biólogo**

PRESENTAN:

**Armando Aranda Flores**  
**Bertha A. Rodríguez Arvizu**



MEXICO, D. F.

1985



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## Contenido

1.	Introducción .....	IV
II.	Antecedentes .....	1
III.	Fundamentación de la Elección del Tema .....	14
IV.	Planteamiento del Problema .....	16
V.	Objetivos .....	19
VI.	Hipótesis .....	20
VII.	Material y Métodos .....	21
A.	Material y Equipo .....	21
1.	Unidad Experimental .....	21
2.	Equipo .....	21
3.	Material .....	21
4.	Sustancias .....	21
5.	Medicamentos .....	21
B.	Desarrollo Experimental para el Estudio de Valida - ción del Método Analítico .....	22
1.	Linealidad .....	22
2.	Exactitud .....	23
3.	Precisión .....	24
a.	Repetibilidad .....	24
b.	Reproducibilidad .....	25
C.	Protocolo para los Sujetos .....	26
1.	Condiciones del Individuo Voluntario .....	26
2.	Condiciones para el Individuo .....	26
3.	Características Indeseables en el Individuo .....	27
D.	Muestreo .....	28
E.	Desarrollo Experimental para evaluar la biodisponibi - lidad .....	29

VIII.	Diseño Experimental .....	32
IX.	Resultados .....	34
X.	A. Linearidad .....	35
	B. Exactitud .....	39
	1. <u>Para Amaranthus Paniculatus</u> .....	39
	2. Para almidón de Maíz .....	40
	C. Precisión .....	41
	1. Repetibilidad .....	41
	2. Reproducibilidad .....	43
	a. Análisis efectuado por el Analista 1 .....	43
	1) Para Amaranthus paniculatus .....	43
	2) Para Almidón de Maíz .....	44
	b. Análisis efectuado por el Analista 2 .....	45
	1) Para Amaranthus paniculatus .....	45
	2) Para Almidón de Maíz : .....	46
	D. Porcentaje de Biodisponibilidad .....	48
	1. Tablas	
	a. Primer Semana .....	49
	b. Segunda Semana .....	56
	c. Tercer Semana ' .....	63
	d. Cuarta Semana .....	70
	e. Promedio de los resultados de los Indivi - duos para cada Medicamento .....	81
	2. Gráficas.	
	a. Primer Semana .....	54
	b. Segunda Semana .....	61
	c' Tercer Semana : .....	68
	d. Cuarta Semana .....	75

e.	Excreción Urinaria Acumulativa para cada - individuo durante las cuatro semanas .....	77
f.	Promedio de los resultados de los indivi - duos Area Bajo la curva para el medicamen - to .....	86
X.	Conclusión .....	89
XI.	Recomendación .....	90
XII.	Apéndices .....	91
XIII.	Bibliografía .....	113

## I. Introducción

El presente estudio se llevo a cabo con el fin de evaluar la acción desintegrante "In Vivo" de la semilla de Amaranthus paniculatus, determinando la cantidad de ácido acetyl salicílico que alcanza la circulación sistémica a partir de la forma farmacéutica de tableta, pués aunque en un estudio anterior se observó "In Vitro" que esta semilla presentaba un adecuado efecto desintegrante, este no es indicativo de que el fármaco se liberará al organismo.

Ahora bién, de observarse "In Vivo" un buen efecto desintegrante sería posible introducir a la industria farmacéutica un producto Nacional, barato y de fácil adquisición.

El efecto desintegrante "In Vivo" que presenta la semilla de Amaranthus paniculatus se evaluó comparando la cantidad de ácido acetyl salicílico que alcanza la circulación sistémica, es decir, evaluando la biodisponibilidad relativa de las tabletas que contienen a dicha semilla en comparación a un medicamento del mercado y que libere rápidamente al activo.

Los resultados obtenidos nos hacen ver que el efecto desintegrante que presenta la semilla es adecuado, ya que presentó una biodisponibilidad semejante a la presentada por los otros tres medicamentos utilizados en este estudio.

## II    Antecedentes

A los preparados de consistencia sólida, obtenidos por aglomeración bajo presión, de una o varias sustancias medicamentosas adicionadas o no de adyuvantes, se le conoce como tabletas, o comprimidos, siendo el termino de uso común el de tableta. Son formas rápidas y sencillas de administración y ofrecen algunas ventajas sobre otros tipos de dosificación oral, las cuales son:

1.    Facilidad de administración.
2.    Presición de dosificación.
3.    Estabilidad de la actividad química y terapéutica del medicamento.
4.    Fabricación en cualquier forma o tamaño.
5.    Durabilidad de las características físicas por periodos -- largos de almacenamiento.

Las tabletas pueden recibir el nombre según el tipo de aplicación (como vaginales, sublinguales, masticables) o el modo de acción (como efervescentes, solubles y de acción sostenida).

Como toda forma farmacéutica, las tabletas se administran con el fin de curar, mitigar, tratar, prevenir o diagnosticar la enfermedad.

El objetivo principal es lograr un efecto sistémico o local, esto hace que el proceso de absorción gastrointestinal sea un factor clave en la eficacia terapéutica del fármaco contenido en la tableta

La tableta deberá llevar en sí al agente desintegrante que es el elemento necesario para que ésta, en contacto con los fluidos de transferencia se revierta progresivamente a las unidades estructurales que le forman, es decir, que se disgregue al ponerse en contacto con los líquidos que serán sus agentes de resolución farmacológicos,

como lo son; el agua, los líquidos de la boca, el jugo gástrico e intestinal, la secreción vaginal etc., dicha resolución se hace a unidades menores las que a su vez deben separarse a las unidades de polvo que le forman, liberando el fármaco. Está con frecuencia hace -- que la desintegración de la tableta sea una primer etapa necesaria -- para alcanzar una rápida disponibilidad del ingrediente activo (1, 2, 3, 4).

El agente desintegrante más comunmente usado es el almidón de maíz, pero también se usan los almidones de papa, trigo, arroz, la pulpa cítrica, el ácido algínico, celulosa purificada, metilcelulosa y agentes surfactantes como el aerosol dioctil sulfosuccinato de sodio (Ibid).

La semilla de *Amaranthus paniculatus*, conocida como "alegría" -- es un producto natural que se encuentra en varios estados de la República Mexicana y se consume como alimento de bajo costo.

Moliendo la semilla se obtiene un polvo que contiene el 51% de almidón (5). Un estudio efectuado sobre *Amaranthus hipocondriacus*, -- demostró que el almidón de la semilla es similar al almidón de maíz y de arroz, comunmente utilizados como desintegrantes (6, 7, 8, 9,)

La planta de *Amaranthus paniculatus* pertenece a la familia de las Amarantáceas y produce semillas que se utilizan como alimento. Se trata de una planta perfectamente adaptada a varios de nuestros climas, de fácil cultivo, de magníficos rendimientos y sobre todo de -- gran utilidad (5, 10). El análisis bromatológico revela lo siguiente:

Carbohidratos asimilables .....	50.60%
Proteínas .....	14.16%
Extracto etéreo .....	6.50%



Fibra cruda .....	15.70%
Cenizas .....	2.70%
Humedad .....	10.25%

La ventaja de la semilla de *Amaranthus* es la de ser un producto que se encuentra en cualquier época del año en varios estados de México, y además es un producto muy barato.

Una desventaja que puede presentar esta semilla como agente desintegrante es que el 14% de proteínas que contiene puede sufrir descomposición bacteriana, que aunque mínima alcanza a darle olor a latableta (1).

Levy (13-15), Puetter (12) y Rowland (16), han registrado la farmacocinética y el metabolismo que presenta el ácido acetil salicílico. En sujetos sanos y en pacientes, la absorción gastrointestinal de los salicilatos es un proceso muy rápido con una vida media aparente de 6-15 min., los niveles del pico de 40-60 mg/ml son alcanzados 30 a 60 min., después de una dosis de 500 a 600 mg.

Para dosis más bajas de 4 mg/Kg de peso, la velocidad de desaparición de plasma sigue una cinética de primer orden con una vida media aparente de 2 a 4 hrs., para dosis mayores, la eliminación procede de acuerdo a una cinética de orden cero, con una vida media aparente de 15 a 30 hrs, hasta la cantidad total en el cuerpo está por abajo de 350 a 400 mg. Cuando esta cantidad se alcanza, entonces la eliminación procede de acuerdo a una cinética de primer orden.

El ácido acetil salicílico, y otros salicilatos como la salicilamida o salicilato de metilo, administrados por vía intravenosa u oral son rápidamente hidrolizados a ácido el cual es posteriormente degradado a ciertos productos metabólicos, los cuales se presentan en la figura 1.

Partiendo del ácido acetyl salicílico, la primer etapa es la hidrólisis a ácido salicílico, posteriormente es degradado a ácido salicílicúrico a través de una conjugación con glicina, a salicílicúrico y salicílicúrico fenólico glucurónido por conjugación con ácido glucurónico, a ácido gentísico por hidroxilación en la posición cinco (12, 18).

Generalmente del 80 al 95% de la dosis total administrada se recobra en la orina, con los siguientes porcentajes para los diferentes metabolitos; ácido salicílico 10%, ácido gentísico 5%, ácido salicílicúrico 60% y glucurónico 25%

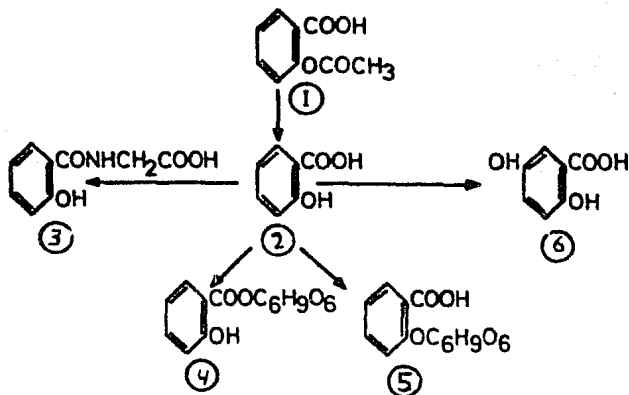


Fig. 1: Metabolismo de salicilatos, (1) ácido acetyl salicílico (2) ácido salicílico; (3) ácido salicílicúrico; (4) glucurónido acilsalicílico; (5) glucurónido salicílico fenólico; (6) ácido gentísico (Ibid).

Hasta hace poco tiempo el estudio de las formulaciones de un medicamento comprendía casi exclusivamente el aspecto externo, la apariencia, y los controles que se efectuaban a la forma farmacéutica se referían solo a una evaluación de alguna de sus características y

a la determinación de la dosificación por análisis químico. El interés que hasta hace aproximadamente dos décadas había permanecido al margen con respecto al aprovechamiento por parte del organismo de los principios activos incluidos en las formulaciones se han venido incrementando (19).

Aunque es imposible reproducir "In Vitro" las condiciones que den una cierta idea de lo que sucede "In Vivo". Se han realizado intentos para disponer en alguna medida de la capacidad de la tableta para ceder el fármaco que contiene. En la práctica se utiliza el tiempo de desintegración y de disolución (1).

Tiempo de Desintegración: Se define como el tiempo necesario para la ruptura de la tableta quedando unicamente como residuo de ella, en un tamíz de malla 10, una masa suave palpable y sin centro firmes.

Los polvos contenidos en la tableta retienen la forma individual íntegra, y esto es lo que ha hecho asumir que la desintegración de las tabletas se realiza en dos pasos: primero, la tableta se rompe para liberar los polvos, segundo, los polvos se rompen en partículas más pequeñas (2, 3).

La desintegración de la tableta en sus partículas originales es solo el comienzo de la absorción. Es fundamental la disolución del fármaco, y ya Kelly y Green (20), hace más de 30 años, señalaron la importancia del desmoronamiento completo más allá del estado de partícula para que haya eficiencia clínica. Los estudios de bio disponibilidad pusieron un énfasis aún mayor en éste problema.

La cantidad del fármaco liberado a partir de una forma farmacéutica y que está disponible para ejercer su efecto terapéutico se le conoce como biodisponibilidad (7, 21, 22, 23, 24,).

Tiempo de Disolución: Es el tiempo requerido para que el principio activo de una forma farmacéutica sólida se encuentre en solución. Esta prueba es la más importante, y junto con el tiempo de desintegración, representan un estudio "In Vitro" (23), y cuyos resultados, por lo común, no ayudan a predecir la absorción de los fármacos "In Vivo" ni su efecto con aceptable seguridad (1, 2, 23, 25, 26, 27).

En la actualidad la prueba de disolución ha alcanzado gran importancia, ya que, proporciona información útil a cerca de las características de un medicamento, se utilizan tanto para definir las propiedades del principio activo, como, para la evaluación del medicamento, buscan la relación con las pruebas "In Vivo".

El tiempo de disolución del fármaco no necesariamente refleja la velocidad de absorción del mismo, por esta razón, la información que se puede deducir de la prueba de disolución nunca debe ser aceptada con toda fidelidad y siempre debe ser demostrada experimentalmente "In Vivo", pues no se debe olvidar que únicamente se pueden encontrar correlación "In Vitro" - "In Vivo" cuando el paso limitante es la disolución y no cuando el paso limitante es la absorción (28, 29, 30, 31).

Estudios biofarmacéuticos y clínicos efectuados últimamente han demostrado que formas farmacéuticas similares de un mismo medicamento y con la misma dosis, es decir, que presentan equivalencia química, pueden producir respuestas terapéuticamente diferentes, siendo de esperarse que produjeran análogos efectos terapéuticos al administrarse las mismas dosis con igual régimen, es decir, que sean bioequivalentes estas diferencias se pueden observar:

1. A partir de un tipo de forma farmacéutica a otra (adminis

tradas por la misma ruta).

2. Con el mismo tipo de forma farmacéutica elaborada por dos o más fabricantes.
3. A partir de lote a lote de un producto hecho por un fabricante.

El ácido acetil salicílico, como principio activo, está disponible en una gran variedad de formulaciones especializadas, que han sido realizadas deseando que presenten un nivel disminuído de efectos laterales indeseables, que promuevan una acción más rápida o -- que den un nivel de acción más prolongado, pero casi cualquier cosa que se haga al sistema puede alterar el porcentaje de liberación y la cantidad liberada en el cuerpo, por lo que existen considerables diferencias entre formas farmacéuticas del mismo tipo (19, 32, 33, 34, 35, 36, 37).

Una de las etapas necesarias para la caracterización de un medicamento o forma farmacéutica nueva, es el efectuar un estudio en el que se determina la velocidad y la cantidad de fármaco que es -- absorbido a partir de un medicamento y que alcanza la circulación -- general, es decir, conducir un estudio de biodisponibilidad (2, 21, 22, 23, 32, 37,).

La cantidad de fármaco que alcanza la circulación sistémica es una fracción de, pero no necesariamente igual a, la cantidad de fármaco absorbido a partir del tracto intestinal.

La eficiencia de la absorción es la cantidad de fármaco absorbido en relación a la dosis dada. La cantidad absoluta es difícil de obtener, por lo tanto, la disponibilidad es determinada en relación a algún medicamento que sirva de referencia. Este puede ser una forma de administración oral (la cual es usualmente una solu --

ción) o puede ser una inyección intravenosa.

Para fármacos que son apreciblemente metabolizados durante el primer paso, la disponibilidad oral relativa a una administración intravenosa siempre será menor que la disponibilidad relativa a una dosis oral (24).

La medición de la biodisponibilidad se hace por una variedad de métodos que incluyen la combinación de (a) dosis única o múltiple,-- (b) concentración de fármaco o metabolitos en plasma o excreción urinario y (c) medición de fármaco total o fármaco inicial (24).

Para efectuar éste tipo de estudios es necesario efectuar pruebas clínicas, pero se requieren estudios a gran escala para probarlos, lo que hace a estas pruebas clínicas extremadamente costosas y demasiado consumidoras de tiempo (32).

El procedimiento usual para la conducción de un estudio de biodisponibilidad es la recolección de muestras usando el nivel sanguíneo y/o la excreción urinaria del fármaco inalterado y/o metabolitos en humanos después de la administración de una dosis única de fármaco, pues es un proceso menos caro y que consume poco tiempo -- (2, 32, 37).

La incomodidad y la imposibilidad que causa tomar muestras sanguíneas se puede resolver mediante el desarrollo de una valoración a nivel de líquidos o sustancias que se desechan por el organismo y que se conocen como emuntorios. La orina puede considerarse como reflejo de la sangre a través de la función renal, y la principal ventaja que ofrece éste medio es su facilidad de obtención, a lo que se añade una composición química menos compleja que la sangre -- (29, 32).

Los factores que influyen en la biodisponibilidad de una forma

farmacéutica son numerosos, sin embargo, caen esencialmente en dos categorías. La primera esta formada por características físicas de la propia e incluye: La fuerza de compresión de las tabletas, el tamaño de partícula y la velocidad de disolución. La segunda categoría comprende ciertos factores del diseño los cuales pueden afectar el perfil del nivel de fármaco, por ejemplo, la selección y espacio del tiempo de muestreo puede ser cuidadosamente seleccionado para que el perfil del nivel de fármaco pueda ser exactamente determinado La cantidad de actividad física permitida y ya sea o no que haya ayu no del sujeto antes de la administración del medicamento pueden tener también un marcado efecto en el nivel del fármaco.

En la practica es común seleccionar ciertos criterios relacionados a aspectos específicos del perfil del nivel de fármaco con los cuales comparar las formulaciones. La selección usualmente depende del tipo de estudio que se va a efectuar, por ejemplo, el criterio para la comparación del tiempo de liberación de fármaco de una cápsula con referencia a una tableta difiere de aquel en que se compara una formulación sencilla de un medicamento hecho en diferentes sitios. Los siguientes son los criterios más comunmente usados como una base para la comparación de dos formulaciones. Para un estudio dado, los investigadores seleccionan una o más de estas variables.

1. Area bajo la curva de concentración (ABC): es la integral de la concentración del fármaco contra el tiempo, es probablemente la variable más comunmente usada para la comparación entre formulaciones. Para un perfil dado, esta cantidad es usualmente calculado a partir de la secuencia de concentración.

2. Pico de concentración máxima: En la actualidad ocurre más probablemente en algún tiempo diferentes a alguno de los tiempos de

muestreo, la aproximación es usualmente adecuada para propósitos comparativos.

3. Tiempo de concentración máxima: Es el tiempo en el cual el pico de concentración máxima se observa.

4. Porcentaje acumulativo de recobro de fármaco: Es aplicable a datos de orina y se calcula como la cantidad acumulativa recobrada en un intervalo de tiempo dividido por la dosis inicial. La canti-dad acumulativa de fármaco excretado en la orina es directamente re-lacionado a la cantidad de fármaco absorbido. Experimentalmente, -- las muestras de orina son colectadas periódicamente después de la ad-ministración del medicamento. Cada muestra de orina es analizada me-diante un análisis específico. Cuando el fármaco es completamente - eliminado la cantidad máxima de fármaco excretado en orina se obtie-ne .

5. Velocidad de excreción del fármaco en la orina:  $dA_e/dt$ , - - puesto que muchos de los fármacos son eliminados por un proceso de - primer orden, la velocidad de excreción del fármaco depende de una - constante de velocidad de eliminación de primer orden y de la concen-tración de fármaco en plasma.

6. Tiempo de máxima excreción urinaria: Es el tiempo total re-querido después de la administración del medicamento para que el fár-maco sea absorbido y completamente excretado.

La disponibilidad relativa o aparente, es la disponibilidad de - un medicamento al compararse con un medicamento que sirve como refe-rencia. La biodisponibilidad relativa de dos productos dados al mís-mo nivel de dosis y por la misma vía de administración se puede obte-ner de la siguiente manera:

$$\text{Biodisponibilidad Relativa} = \frac{(ABC)_A}{(ABC)_B}$$



Donde: ABC es el área bajo la curva de concentración del fármaco contra tiempo, y B: es el fármaco que se conoce como referencia, esta fracción se puede multiplicar por 100 para obtener el porcentaje de biodisponibilidad relativa.

Los datos de excreción urinaria pueden ser utilizados también para determinar la biodisponibilidad relativa, mientras que la cantidad total de fármaco excretado en orina se determina como sigue:

$$\text{Porcentaje de Disponibilidad Relativa} = \frac{(\text{Du})_A}{(\text{Du})_B} \times 100$$

Donde (Du) es la cantidad total de fármaco excretado en orina.

La disponibilidad absoluta se puede determinar comparando las respectivas áreas bajo la curva después de una administración intravenosa y oral por ejemplo: (22, 28, 29, 32, 22, 24, 27, 28).

La técnica analítica para la evaluación de muestras debe ser lo más confiable posible. Esta característica se determina mediante la evaluación de la linealidad, la exactitud y la precisión.

La exactitud en el análisis es el grado de concordancia entre el valor medido y el valor real aceptado, y es un valor absoluto. Efectuando comparaciones con una muestra de referencia conocida de composición semejante, es posible llegar a suposiciones razonables con respecto a la exactitud de un método.

La precisión se determina mediante la repetibilidad y la reproductibilidad. Ahora bien, la repetibilidad es el grado de concordancia entre réplicas de mediciones de la misma cantidad, mientras que, la reproductibilidad se caracteriza por la dispersión de varias mediciones individuales respecto al promedio de las mediciones o al valor verdadero de la magnitud que se determina.

Una buena precisión no implica exactitud, aunque si evidencia

que, al efectuarse el análisis no se cometen errores accidentales -- más o menos importantes. Por ésta razón todo análisis se efectúa -- por lo menos dos veces desde su inicio (39, 40, 41, 42).

Existen varias maneras y unidades para expresar la exactitud de un análisis y siempre se supone que existen un valor verdadero aceptado para establecer la comparación entre los valores que se tienen. algunas de estas formas son:

**El Error Absoluto:** Es la diferencia entre el resultado obtenido y el valor verdadero (o el más probable) de la magnitud que se determina, expresada en unidades absolutas. Cuando el valor medido es el promedio de varias mediciones, el valor se llama error medio.

**El Error Relativo:** Es el error absoluto o medio expresado como porcentaje del valor verdadero. La exactitud relativa es el valor medio expresado como porcentaje del valor verdadero.

Los resultados analíticos se acompañan por una indicación de la precisión del análisis. Las formas de expresar la precisión son:

**Desviación Promedio:** Son las desviaciones individuales con respecto a la magnitud media, con la particularidad de que los signos de estas desviaciones no se tienen en cuenta.

**Desviación Estándar:** Es la raíz cuadrada de la media de los cuadrados de las diferencias entre los valores medidos individualmente y las medias de las mediciones, ésta relación es válida en los casos en que el número de determinaciones sea muy grande. Cuando el análisis es a un número pequeño de determinaciones, se calcula la desviación cuadrática media.

**Linearidad:** Al analizar los datos para las disciplinas de las ciencias de la salud, con frecuencia se encuentra que resulta conveniente saber algo a cerca de la relación entre dos variables. La na

turalidad y la intensidad de las relaciones entre dos variables, como la densidad óptica y la concentración en este caso en particular, -- puede examinarse por medio del análisis de regresión. El análisis -- de regresión es útil para averiguar la forma posible de la relación -- entre dos variables y cuando se emplea este método de análisis. El objetivo final, por lo general, es predecir o estimar el valor de -- una variable correspondiente a un valor dado de otra variable (si -- hay una relación lineal entre las dos variables (43, 44).

### III Fundamentación de la Elección del Tema

En el caso de que dos o más medicamentos, en presentación de tabletas, contengan la misma cantidad del mismo fármaco, es decir, que sean equivalentes químicos, y se quiera saber si presentan el mismo proceso de liberación, existen dos procesos de prueba establecidos - (4, 45), el primero de ellos determina la velocidad de desintegra - ción de la tableta en un medio que simule el contenido gástrico, el segundo, determina la velocidad de disolución del fármaco en medio acuoso, ésta última prueba es la más importante, y ambas represen - tan un estudio "In Vitro" (1, 3, 23, 25, 38).

Estas pruebas aseguran que las tabletas se romperán y liberarán el fármaco, pero no son un medio que sirva como indicativo del grado en el cual el fármaco contenido pueda ser absorbido por el organismo o como un índice de la capacidad en que se presenta al mismo en una forma apropiada para la absorción (26, 27).

De las pruebas de desintegración y de disolución efectuadas a las tabletas de ácido acetyl salicílico conteniendo semilla de Amaranthus como agente desintegrante, se puede decir que, si pasa la -- prueba de desintegración pero no la de velocidad de disolución en base a los resultados siguientes (46):

El tiempo de desintegración medio de cinco muestras con 30 tabletas cada una fue de 27,2 segundos, el cual es corto y adecuado.

Por lo que respecta a la velocidad de disolución después de un análisis a cinco lotes se observo un porcentaje de ácido acetyl salicílico de 79.17 a un tiempo de 30 minutos, siendo que se espera un - valor del 80% de activo a los minutos (46)

En muchos de los casos los tiempos de desintegración y de disolución "In Vitro" no se pueden utilizar como indicación directa del tiempo-

de disolución "In Vivo". pues por sí solos no se pueden relacionar - como un índice de la biodisponibilidad, ya que, las condiciones fi - siológicas no pueden ser duplicadas, y una rápida desintegración no garantiza la biodisponibilidad, así como tampoco una lenta desinte - gración indice que no hay biodisponibilidad (28).

De aquí que la importancia de éste estudio radica en el hecho - de que aunque la forma farmacéutica de tableta de ácido acetyl sali - cílico con semilla de *Amaranthus paniculatus* como agente desinte - grante no haya pasado la prueba de disolución (46), establecidas pu - ra esta forma farmacéutica (4, 45), y que sirven como indicativo de la capacidad de la tableta de ceder el fármaco más allá del estado - de partícula (1), es necesario llevar a cabo un estudio comparativo de biodisponibilidad ya que, uno de los requerimientos para obtener la aplicación de un nuevo medicamento es comparar la biodisponibili - dad del nuevo medicamento a un medicamento de referencia. Cambios - en el proceso de manufactura necesitan la conducción de éste tipo - de estudios (39).

La elección de los medicamentos utilizados como referencia se - hizo en base a la rápida liberación del activo (17, 37).

#### IV Planteamiento del Problema

Es conveniente efectuar la cuantificación del fármaco inalterado que alcanza la circulación general después de la administración de una forma farmacéutica (25), porque, para que un medicamento ejerza su efecto terapéutico debe alcanzar una concentración mínima efectiva (19).

Es necesario que las preparaciones de ácido acetyl salicílico se sometan a un estudio de salicilatos en fluidos biológicos, pues, es importante considerar el efecto de la formulación de la forma farmacéutica sobre la eficacia del fármaco asegurando la cantidad total de fármaco en la formulación que es absorbido y que llega a estar disponible en el organismo, ya que pueden existir variaciones como las siguientes:

1. Falla en la acción terapéutica al cambiar a nuevos materiales un medicamento (presumiblemente como resultado de una disminución de la disponibilidad del fármaco en la segunda formulación).
2. Aumento en la incidencia de efectos indeseables y de la toxicidad al cambiar a nuevos materiales en ciertos medicamentos (presumiblemente como resultados de un aumento en la liberación del fármaco favoreciendo la disponibilidad del mismo en la segunda preparación).
3. Existen diferencias entre medicamentos en la concentración de fármaco en fluidos biológicos (debido tal vez a variación en el tiempo de liberación del fármaco desde la forma farmacéutica) (12).

La disponibilidad fisiológica de un fármaco a partir de una formulación en particular, puede ser evaluada por estudios en humanos,

así pues, en lo que se refiere a la elección de los sujetos es imposible evitar la utilización de voluntarios humanos, para obtener condiciones próximas a las reales.

La forma farmacéutica oral puede ser administrada en diferentes formas, con líquidos o sin ellos, antes o después de un alimento, y esto puede modificar el porcentaje de absorción del fármaco, por influencia en la desintegración de la tableta, en la disolución del fármaco, el mezclado del fármaco con el contenido gástrico y el porcentaje de transferencia del fármaco desde el estómago hasta el intestino.

La forma precisa de administración puede, hasta donde sea posible, ser cuidadosamente estandarizada cuando se comparan las características relativas de absorción (37, 47).

En la administración oral se considera que la dosis D, llega instantáneamente al sitio de absorción de donde es transferido a la circulación sistémica a una magnitud FD, ya que, después de una administración oral donde el fármaco absorbido en el intestino delgado o en el estómago, primero debe pasar por el hígado, y por lo tanto sufrir metabolismo y/o excreción biliar antes de llegar a la circulación sistémica.

La fracción de dosis, es decir, la cantidad de ácido acetil salicílico absorbido depende de la concentración de éste en la luz del tracto gastrointestinal, así como, también de algunos factores tales como:

1. Características del fármaco
  - 1.1. Absorción incompleta
    - 1.1.1. Tamaño de partícula
    - 1.1.2. Disolución

2. Formulación del producto medicamentoso
  - 2.1. Estado del fármaco
  - 2.2 Excipientes
3. Interacción con otras sustancias en el tracto gastrointestinal
  - 3.1. Alimentos
  - 3.2. Fármacos
4. Características del paciente
  - 4.1. pH gastrointestinal
    - 4.1. Degradación química y enzimática
    - 4.3. Motilidad gastrointestinal
    - 4.4. Función hepática

Como ya se ha mencionado, todos estos son factores capaces de modificar potencialmente el porcentaje de absorción del ácido acetil salicílico, y además, causan variaciones entre los sujetos y de un día a otro en el, mismo sujeto (17, 37, 47, 48).

Ahora bién de registrarse un adecuado efecto desintegrante, mediante la evaluación de la biodisponibilidad, por parte de la semilla de Amaranthus paniculatus, podría introducirse la utilización de un recurso natural barato en la Industria Químico Farmacéutica Nacional e impulsar una mayor participación de México en los mercados Internacionales.



## V. Objetivos

1. Validar el método analítico que se utiliza para el análisis de las muestras obtenidas, mediante la determinación de la precisión, de la exactitud y de la linealidad del mismo.
2. Determinar la Biodisponibilidad Relativa de tabletas de ácido acetil salicílico, desarrolladas en Tecnología Farmacéutica de la Escuela de Estudios Profesionales Zaragoza, conteniendo semilla de *Amaranthus paniculatus* como agente desintegrante, para observar su utilidad como desintegrante.

## VI. Hipótesis

Dado que la semilla de Amaranthus paniculatus contienen un- - - 50.6 % de material capaz de absorber agua e hincharse por ello, y -- provocar el rompimiento de la tableta, consideramos que, las tabletas de ácido acetil salicílico, con semilla de Amaranthus paniculatus como agente desintegrante, presenta una biodisponibilidad semejante a la que presentan las tabletas con el mismo principio activo y que -- contiene almidón de maíz como agente desintegrante.

## VII. Material y Metodos

### A. Material y Equipo

#### 1. Unidad experimental

Cuatro seres humanos sanos y voluntarios\*

#### 2. Equipo

Centrífuga SOL BAT

Espectrofómeto Spectronic 20 Bausch & Lomb

Potenciómetro Orion Research

Refrigerador

#### 3. Material

Frascos boca ancha de 100 ml

Pipeta de Pasteur

Pipeta volúmetrica de 1 ml

Pipeta volumétrica de 5 ml

Pipeta volumétrica de 10 ml

Tubos de centrifuga

Vasos de precipitados

#### 4. Sustancias

Acido clorhídrico R.A.

Cloruro mercúrico R A

Nitrato férrico R A

Salicilato de sodio R A

#### 5. Medicamentos

\*\*\*Tabletas de Acido Acetil Salicílico con almidón de maíz

Tabletas de Acido Acetil Salicílico con antiácido

Tabletas de Acido Acetil Salicílico con carbonato de sodio

\*\*\*Tabletas de Acido Acetil Salicílico con semilla de Amaranthus

Paniculatus

B. Desarrollo experimental para el estudio de Validación del método analítico.

1. Linearidad

- a. Preparar una solución de salicilato de sodio en orina, que contenga una concentración de 1000 mg/ml, que servirá como solución estándar.
- b. Efectuando las diluciones necesarias, a partir de la solución estándar, preparar soluciones con las siguientes concentraciones en mg/ml.  
50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 200, 240, 280, 300, 320, 360, 400, 420, 480.
- c. A exactamente 1 ml de cada una de las soluciones preparadas se añaden 5 ml de reactivo de Trinder, si es necesario se centrifuga y se transfiere al sobrenadante.
- d. Las muestras se leen a 580 nm en un espectrofotómetro
- e. A los resultados de densidad óptica obtenidos, aplicarles un análisis estadístico de regresión lineal\* para determinar si hay o no linearidad en el método analítico.

\* Las fórmulas requeridas se encuentran en el apéndice II.

## 2. Exactitud.

- a. Dar una preparación farmacéutica que contenga todos los exci-- pientes de la tableta con excepción del activo (placebo), a un paciente de estudio.
- b. Se toman muestras de orina del sujeto de estudio y se determi-- na el volúmen excretado.
- c. Se preparan 15 muestras agregando salicilato de sodio para ob-- tener en cada muestra una concentración de 160 mg de ácido sali-- cílico/ml.
- d. A exactamente 1 ml de cada solución se le añaden 5 ml de reac-- tivo de Trinder, si es necesario, se centrifuga y se transfiere el sobrenadante.
- e. Las muestras se leen a 580 nm en un espectrifotómetro.
- f. Calcular la cantidad de fármaco recuperado además del porcen-- taje de recobro, y a partir de estos, encontrar el error me-- dio, el error relativo y la exactitud relativa\*
- g. Este proceso se hace para placebo conteniendo almidón de maíz y para placebo conteniendo semilla de Amaranthus paniculatus.

\* Las fórmulas requeridas se encuentran en el apéndice II.

### 3. Precisión

#### a. Repetibilidad

- 1) Se le dá a tomar a un paciente el medicamento que contiene - como desintegrante a la semilla de Amaranthus paniculatus, - y se procede a muestrear conforme a la determinación de la - biodisponibilidad (ver más adelante).
- 2) A continuación se determina la cantidad excretada de salicilato a cada tiempo, haciendo cuatro determinaciones a cada muestra.
- 3) A los datos de excreción total de salicilatos se les determina la desviación promedio, la desviación cuadrática y la desviación cuadrática del valor medio.
- 4) Utilizando la desviación cuadrática, encontrar el límite del intervalo de seguridad.
- 5) Comparar los valores de excreción total de salicilato con el intervalo de confianza\* (la desviación cuadrática del valor medio no debe ser mayor de 1.5), para determinar la presencia de repetibilidad.

\* Las fórmulas requeridas se encuentran en el apéndice II

3b. Reproducibilidad.

1. Se sigue todo el proceso efectuado para la determinación de la exactitud hasta el punto e.
2. Calcular el porcentaje de recobro y determinar el valor medio del porcentaje de recobro, así como, la desviación cuadrática.
5. Con estos valores, determinar el coeficiente de variación\*.
4. Esto se efectúa para dos diferentes placebos conteniendo uno - almidón de maíz y el otro semilla de Amaranthus p.
5. El proceso analítico es efectuado por dos analistas, pero en días diferentes.
6. Se comparan los coeficientes de variación\* obtenidos por cada analista, para cada placebo que contiene el mismo agente desintegrante, y se determina la reproducibilidad.

\* Las fórmulas requeridas se encuentran en el apéndice II.

C. Protocolo para los sujetos

1. Se tienen cuatro voluntarios a los que previamente se les ha informado del fármaco y del estudio que se efectuará, y que reunan las siguientes características:
  - a. Sexo masculino
  - b. Edad 25 - 35 años
  - c. Peso 50 - 75 Kg
2. A cada voluntario se le informa de las condiciones que debe seguir antes y durante la fase de experimentación y que son:
  - a. No debe tomar medicamentos contra hipoprotrombinemia ni anticoagulantes (los salicilatos inhiben la agregación plaquetaria), como son:
    - 1) Fitonadiona
    - 2) Menadiona
    - 3) Heparina
    - 4) Hidroxicumarina
    - 5) Dicumarol
    - 6) Anisindiona
    - 7) Fenprocumón
    - 8) Fenindiona
    - 9) Warfarina
  - b. No debe tomar alcohol ni cualquier tipo de medicamento 48 hrs. antes del día del experimento.
  - c. El último alimento antes del día de experimentación debe ser ingerido a lo más hasta las 22 hrs., y permanecer en ayuno desde entonces.
  - d. No debe ingerir alimentos durante las siguientes tres horas después de tomar el medicamento correspondiente.



e. Durante el tiempo de experimentación, el nivel de actividad se debe mantener normal, es decir, que no debe hacer ningún esfuerzo.

3. Se debe evitar que los sujetos de estudio presenten:

- a. Hemorragia del tubo digestivo
- b. Úlcera péptica
- c. Alérgia al fármaco
- d. Defecto en la coagulación
- e. Desequilibrio ácido- base
- f. Deshidratación

Dado que el ácido acetil salicílico provoca y/o aumenta este tipo de afecciones.

4. El sujeto que sufra algún tipo de enfermedad y que necesite o no medicación, deberá ser excluido del experimento.

\* Los certificados de salud, así como, las cartas de aceptación como voluntarios están en el apéndice I.

\*\*Tabletas desarrolladas por Tecnología Farmacéutica de la ENEP Zaragoza.

#### D. Muestreo

Los tiempos de muestreo serán los siguientes (en horas):

0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 5, 8, 12, 18, 24, 30, 36.

La cronología de las tomas de muestras biológicas analizadas es la base de una calidad descriptiva y por ellos debe ser establecido con rigor. Sea cual sea el método de cuantificación utilizado, es fundamental disponer de datos que describan tan fiel y tan completamente como sea posible el fenómeno observado.

Las indicaciones siguientes son relativas sobre todo a las de terminaciones de la biodisponibilidad después de la administración de una dosis única.

Generalmente se admite que una cinética es correcta cuando se toman alrededor de 15 muestras y si por otra parte se respetan las siguientes condiciones:

1. Unas cinco tomas de muestra durante la fase de crecimiento de las concentraciones sanguíneas.
2. Unas cinco tomas de muestra alrededor de la concentración máxima.
3. Como mínimo cinco tomas de muestra durante la fase de crecimiento repartidas en un intervalo de tiempo correspondiente a cuatro o cinco semividas biológicas (21).

E. Desarrollo Experimental para evaluar la Biodisponibilidad

1. Administración del medicamento, recolección y tratamiento de las muestras.

- a. El sujeto de prueba no debe ingerir ningún medicamento en las últimas 48 hrs, antes del experimento.
- b. Un día antes del experimento se colecta la orina por un período de seis hrs., se mezclan las muestras obtenidas y se toma una alícuota de 50 ml que servirá como blanco.
- c. Después de un ayuno por toda la noche, se evacua la vejiga y se toma el medicamento de ácido acetyl salicílico que le ha sido asignado e inmediatamente ingiere 400 ml. No se deben ingerir alimentos durante las siguientes tres horas.
- d. Durante las cuatro horas siguientes a todos los sujetos se les dá a ingerir 200 ml de agua a intervalos de una hora.
- e. Se colecta la orina asegurándose que el sujeto vacíe completamente la vejiga en cada ocasión, se anota el tiempo de obtención, se guarda una muestra de 50 ml, (se deben proporcionar frascos para las muestras).
- f. Se guardan las muestras en un refrigerador hasta que todas las muestras se han colectado. Los frascos se marcan con los siguientes datos; número de muestra, tiempo de la toma de muestra, volúmen excretado, pH de la orina y nombre del sujeto.

2. Análisis Químico de las Muestras.

- a. A exactamente 1 ml de orina se añaden 5 ml de reactivo de Trinder que consiste de;

Cloruro de Mercurio                      8.0 g

Nitrato Férrico	8.0 g
Acido Clorhídrico	24.0 ml
Agua destilada hasta	200.0 ml

- b. Centrifugue si es necesario y transfiera el sobrenadante.
- c. La muestra se lee a 580 nm, si la muestra esta concentrada, se diluye hasta alcanzar una absorbancia de 0.15 a 0.7. Si se hace dilución se registra el, factor de dilución.
- d. Sustituyendo los valores de densidad óptica en la ecuación  $Y_c = a - bX$ , con los valores de a y b encontrados mediante la determinación de la linealidad, encontrar los valores de concentración para cada muestra.
- e. Los datos de muestreo y analítico se enlistan en la tabla 1\*
- f. Se calcula el porcentaje de excreción urinaria  $dA_e/dT$ , y se enlistan los resultados en la tabla 1.
- g. Los tres últimos valores de la cantidad acumulativa de fármaco excretado,  $A_e$ , son sustraídos de la cantidad total excretada a un tiempo infinito,  $A_e$ , y son graficados en papel semilogarítmico contra el tiempo. La pendiente de la curva de la constante de eliminación,  $K_e$ .
- h. Multiplicando el porcentaje de excreción,  $dA_e/dT$ , para cada periodo de muestreo por el valor recíproco de la constante de eliminación,  $K_e$ , y sumando la cantidad acumulativa excretada,  $A_e$ , a ese tiempo de muestreo, se obtiene la cantidad de fármaco absorbido a ése tiempo  $A_{Tf}$ , los cuales se enlistan en la tabla L.
- i. Tan pronto como se obtengan valores más o menos semejantes de  $A_{Tf}$ , el promedio de estos valores se considera como la cantidad total absorbida  $(A_{Tf})_{as}$ .

- j. Los valores individuales de  $A_T f$  se expresan como el porcentaje del valor de  $(A_T f)_{as}$ . El porcentaje de fármaco absorbido no es el porcentaje de fármaco absorbido a partir de una cantidad de fármaco, sino el porcentaje de fármaco absorbido de la cantidad de fármaco últimamente absorbido. Se enlistan los resultados en la tabla 1.
- k. Se construye una gráfica de excreción urinaria acumulativa contra tiempo, y de esta se determina la cantidad total excretada a un tiempo infinito,  $A_e$ , (cuando todo el fármaco es excretado la curva de excreción urinaria acumulativa corre asintóticamente a la abcisa).
- l. Se determina el grado de biodisponibilidad EBA. El medicamento que ha producido el valor promedio de  $A_e$ , más alto se considera como estándar, los resultados se enlistan en la tabla 2\*.

\* Las Tablas se encuentran en el apéndice III.

\*\* Las fórmulas para cada cálculo se encuentran en el apéndice IV.

### VIII. Diseño Experimental

El diseño experimental a utilizar en éste estudio es un diseño en cuadro latino de 4 X 4 y se representa de la siguiente manera:

Orden	Semana			
	1	2	3	4
1	F <sub>1</sub>	F <sub>2</sub>	F <sub>4</sub>	F <sub>3</sub>
2	F <sub>3</sub>	F <sub>4</sub>	F <sub>1</sub>	F <sub>2</sub>
3	F <sub>4</sub>	F <sub>3</sub>	F <sub>2</sub>	F <sub>1</sub>
4	F <sub>2</sub>	F <sub>1</sub>	F <sub>3</sub>	F <sub>4</sub>

Para lo cual se seleccionan cuatro sujetos con las siguientes características:

- a) Sexo masculino
- b) Edad 25 a 50 años
- c) Peso de 50 a 75 Kg

Y se asigna al azar el orden del sujeto

El modelo estadístico es:

$$Y_{ijklmn} = M + S_i + d_{(jki)} + O_k + d_{l(ijk)} + F_m + E_n(ijklm)$$

Donde:

$Y_{ijklmn}$  = variable de respuesta (porcentaje de biodisponibilidad)

M = media general

$S_i$  = efecto de la iésima semana  $i = 1...s$

$O_k$  = efecto del kaésimo orden  $k = 1...0$

$d_{l(ijk)}$  = error de restricción para el orden

$F_m$  = efecto del  $m$ ésimo medicamento  $m = 1...f$

$E_{n(ijklm)}$  = error experimental

Ahora:

$H_0$ :  $F_1 = F_2 = F_3 = F_4$ , en lo que respecta al porcentaje-  
de biodisponibilidad relativa.

$H_1$ :  $F_1, F_2, F_3, F_4$ , Al menos uno de ellos es diferente

$F_1$  = Ascriptin

$F_2$  = Amaranthus paniculatus

$F_3$  = Almidón de maíz

$F_4$  = Asawin

## IX. Resultados

Por comodidad, el trabajo se efectuó teniendo las siguientes -- consideraciones para expresar los resultados y gráficas:

F<sub>1</sub> = Medicamento Ascripti

F<sub>2</sub> = Medicamento con Amaranthus paniculatus

F<sub>3</sub> = Medicamento con almidón de maíz

F<sub>4</sub> = Medicamento Asawin

Para las gráficas:	Orden
Armando .....	3
Hugo -----	4
José Luis _____	1
Victor -.-.-.-.-	2

Las tablas estan ordenadas por semana y los resultados para ca- da individuo se colocan en su tabla correspondiente.



IX A. Linearidad

Conc.	D O	$Y_c$	Conc.	D O	$Y_c$	Conc.	D O	$Y_c$
$(X_i)$	$(Y_i)$		$(X_i)$	$(Y_i)$		$(X_i)$	$(Y_i)$	
50	0.020	0.0048	130	0.105	0.1140	280	0.270	0.3187
60	0.030	0.0184	140	0.112	0.1276	300	0.310	0.3460
70	0.045	0.0321	150	0.140	0.1413	320	0.380	0.3733
80	0.075	0.0457	160	0.148	0.1549	360	0.410	0.4779
90	0.085	0.0594	170	0.155	0.1686	400	0.440	0.4825
100	0.085	0.0730	200	0.190	0.2095	420	0.560	0.5098
110	0.092	0.0867	240	0.240	0.2641	480	0.660	0.5917
120	0.100	0.1003						

$X_i$	$Y_i$	$X^2$	$Y^2$	$X Y$	$(Y_i - \bar{Y})^2$	$(Y_i - Y_c)^2$	$(Y_c - Y)^2$
					$\times 10^{-2}$	$\times 10^{-3}$	$\times 10^{-2}$

4430 4.652 1240200 1.6434 1411.98 66.5275 20.4535 67.3044

Sustituyendo en la ecuación II-1 y II-2:

$$1411.98 = 4430a + 1240200b$$

$$4.652 = 22a + 4430b$$

Despejando en la ecuación II-1:

$$a = \frac{1411.98 - 1240200b}{4430}$$

Sustituyendo a en la ecuación II-2:

$$4.652 = 22\left(\frac{1411.98 - 1240200b}{4430}\right) + 4430b$$

Después de multiplicar por 1430 resolver para b:

$$b = \frac{-10455.2}{-7659500} = 0.001365$$

Resolviendo para a:

$$a = \frac{1411.98 - 1240200 (0.001365)}{4430} = -0.063407$$

Se determina el intervalo de confianza para a y b con un límite de confianza del 95%, donde  $t_{0.95}$  con 20 grados de libertad es 1.7247.

Sustituyendo en la ecuación II-15 a II-18:

$$L_{xx} = 22(1240200) - (4430)^2 = 7659500$$

$$L_{yy} = 22(16434) - (4652)^2 = 14.5136$$

$$L_{xy} = 22(1411.98) - (4430)(4.652) = 10455.2$$

$$S_{yx}^2 = \frac{(7659500)(14.5136) - (10455.2)^2}{22(20)7659500} = 0.0234654$$

Sustituyendo en la ecuación II-14  $\bar{X}$  por a y S por  $S_{yx}$

$$= 0.0634 \pm 1.7247 \left( \frac{0.0234654}{22} \right) = -0.0634 \pm 0.0086284$$

Límite inferior -0.072028, Límite superior -0.0547716

Intervalo de confianza para b:

Sustituyendo en la ec. II-19:

$$\frac{7659500}{22} = 590.05$$

Ahora sustituyendo en la ecuación II-20

$$0.001365 \pm 1.7247 \left( \frac{0.0234654}{590.05} \right) = 0.001365 \pm 0.0000686$$

Límite Inferior 0.0012964, Límite Superior 0.0014336

Sustituyendo en la ecuación II-3:

$$0.6652753 = 0.6430443 - 0.0204535 = 0.6634978$$

Sustituyendo en la ecuación II-4:

$$r^2 = \frac{0.6430}{0.6652} = 0.9666$$

Para comparar sustituir en la ecuación II-5:

$$r^2 = 1 - \frac{0.0204}{0.6652} = 0.9676$$

Donde:

Ho: X y Y no están linealmente relacionadas

Ha: X y Y si están linealmente relacionadas

Tabla de Análisis Varianza

Fuente de Variación	S C	gl	C M	F
Regresión Lineal	0.6430443	1	0.6430443	628.786
Residual	0.0204535	20	0.0010227	

$$\alpha = 0.05$$

Con el valor del coeficiente de correlación de 0,9666 cercano a uno se ve que hay proximidad del ajuste de la ecuación de regresión a los valores observados de Y.

Como el valor de F calculado (628.786) es mayor que el valor de F de tablas (4.35), se rechaza la hipótesis nula, por lo tanto, existe una relación lineal entre X y Y en un intervalo de concentración de 50 a 480 mg/ml.

Observando el intervalo de confianza para el valor de a, éste cae dentro del mismo, pero la recta no parte del origen debido a un error constante, el cual se elimina en éste estudio pues se trata de un estudio comparativo.

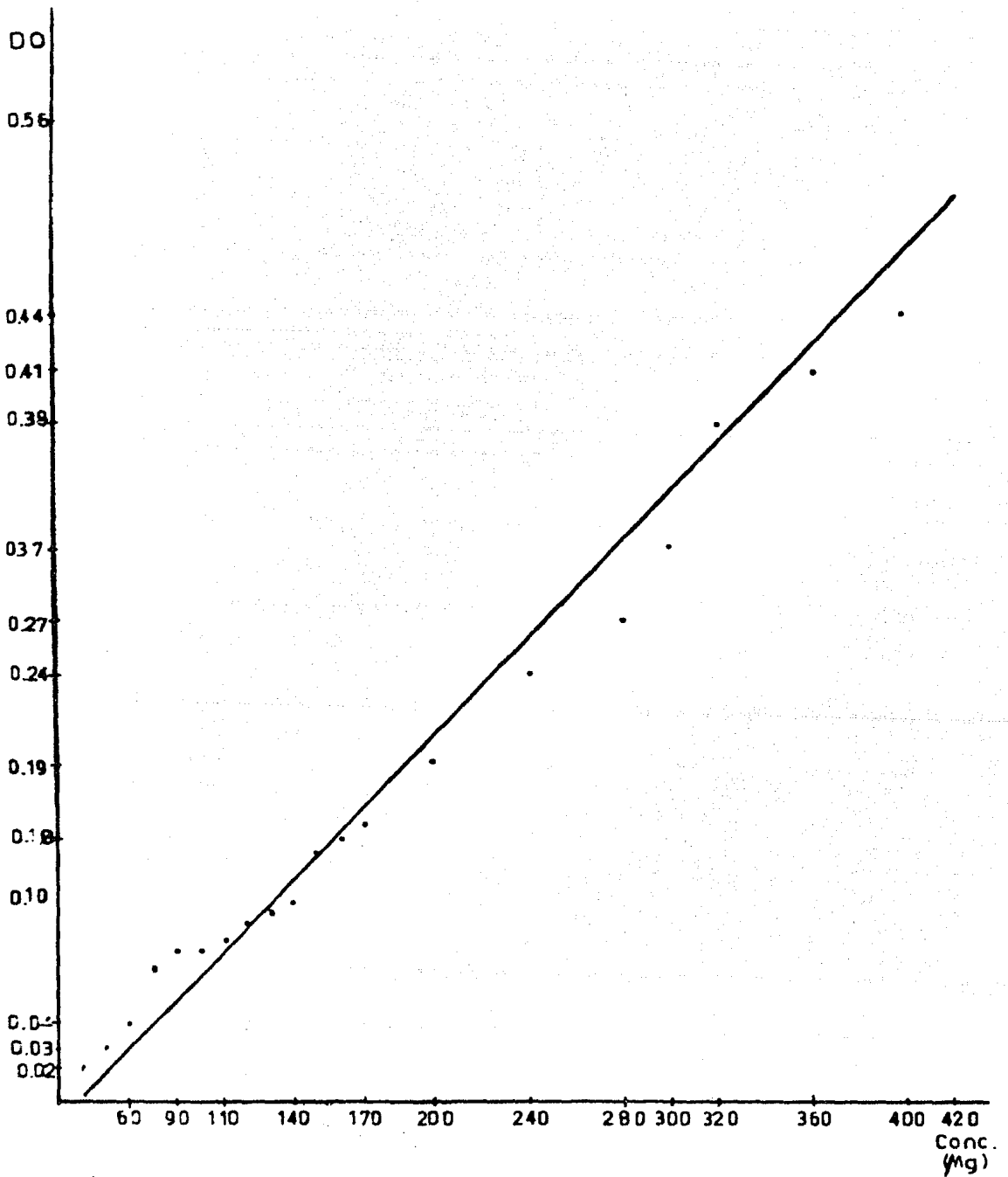


Figura 1: Datos originales y Recta de Mínimos Cuadrados.

IXB. Exactitud

B. 1. Análisis del Placebo con semilla de Amaranthus p.

mg. NET Adicionados	mg. NET Recuperados	% Recuperados
0.160	0.134	83.75
0.160	0.131	81.875
0.160	0.134	83.75
0.160	0.134	83.75
0.160	0.131	81.875
0.160	0.131	81,875
0.160	0.134	83.75
0.160	0.134	83.75
0.160	0.134	83.75
0.160	0.134	83.75
0.160	0.134	83.75
0.160	0.134	83.75
0.160	0.130	81,25
0.160	<u>0.130</u>	<u>81.25</u>

$$\bar{X}' = 1.848$$

$$\bar{X}'' = 1161.875$$

$$\bar{X}' = \frac{1.848}{14} = 0.132$$

$$\bar{X}'' = \frac{1161.875}{14} = 82.99$$

$$\text{Error medio} = 82.99 - 100 = -17\%$$

$$\text{Error Relativo} = \frac{17.00}{100} \times 100 = 17.00\%$$

$$\text{Exactitud Relativa} = \frac{0.132}{0.160} \times 100 = 82.5\%$$

B. 2. Análisis del Placebo con Almidón de Maíz

mg. NET Adicionados	mg. NET Recuperados	% Recuperados
0.160	0.130	81.25
0.160	0.130	81.25
0.160	0.130	81.875
0.160	0.126	78.75
0.160	0.120	75.00
0.160	0.122	76.25
0.160	0.117	73.125
0.160	0.117	73.125
0.160	0.117	73.125
0.160	0.126	78.75
0.160	0.121	75.625
0.160	0.117	73.125
0.160	0.120	75.00
0.160	<u>0.122</u>	<u>76.25</u>

$$X' = 1.716$$

$$X'' = 1072.00$$

$$\bar{X}' = \frac{1.716}{14} = 0.1225$$

$$\bar{X}'' = \frac{1072.00}{14} = 76.60$$

$$\text{Error medio} = 76.6 - 100 = -23.4$$

$$\text{Error Relativo} = \frac{23.4}{100} \times 100 = 23.4\%$$

$$\text{Exactitud Relativa} = \frac{0.1225}{0.160} \times 100 = 75.56\%$$

Con los valores de exactitud relativa de 82.5 y 75.56 respectivamente, se puede decir que no hay exactitud.

IX C. Precisión

1. Repetibilidad

Cantidad de Salicilato excretado en orina (mg).

Análisis	Muestra							
	1	2	3	4	5	6	7	8
1	0.477	0.489	1.573	0.518	4.796	2.570	4.5539	2.800
2	0.477	0.551	1.280	0.430	3.978	2.570	4.553	2.676
3	0.477	0.566	0.890	0.545	2.996	2.570	4.553	2.056
4	0.477	0.597	0.988	0.598	3.159	3.190	4.553	2.056
				Muestra				
	9	10	11	12	13	14	15	
1	4.746	8.982	0.734	9.300	0.477	0.367	0.676	43.065
2	4.746	9.130	0.734	9.800	0.477	0.377	0.721	42.504
3	4.334	11.799	0.734	9.300	0.477	0.411	0.367	42.081
4	5.843	10.352	0.734	8.300	0.477	0.411	0.367	<u>42.107</u>
								169.879

$$\bar{X} = 42.469$$

Análisis	$ X_i - \bar{X} $	$ X_i - \bar{X} ^2$
1	0.715	0.511
2	0.035	0.0012
3	0.388	0.150
4	<u>0.362</u>	<u>0.131</u>
	1.500	0.794

Sustituyendo en la ecuación II-10:

$$s = \frac{0.794}{3} = 0.514$$

Sustituyendo en la ecuación II-13 con un  $\alpha = 0.95$   $t = 2.353$

$$E = 2.353 \times \underline{0.514} = 0.6056$$

Sustituyendo en la ecuación II-14:

$$42.469 \pm 0.6056$$

Tenemos el intervalo de confianza

$$41.064 \text{ a } 43.075$$

Observando que el valor de la desviación estándar del valor medio (de 0.257), es menor de 1.5 y además, que las sumatorias de los renglones caen dentro del intervalo de confianza, podemos decir que nuestro método es repetible.



IX C. 2 Reproducibilidad

a. Análisis efectuado por Analista 1

1) Semilla de *Amaranthus paniculatus*

% Recuperado	$(X_1 - \bar{X})$	$(X_i - \bar{X})^2$
83.75	0.759	0.576
81.87	-1.116	1.245
83.75	0.759	0.576
83.75	0.759	0.576
81.87	-1.116	1.245
81.875	-1.116	1.245
83.75	0.759	0.576
83.75	0.759	0.576
83.75	0.759	0.576
83.75	0.759	0.576
83.75	0.759	0.576
83.75	0.759	0.576
83.75	0.759	0.576
81.25	-1.741	3.031
<u>81.25</u>	<u>-1.741</u>	<u>3.031</u>
1161.875		14.981

$$\bar{X} = 82.99$$

Sustituyendo en la ecuación IV 10:

$$s_u = \frac{14.981}{14 - 1} = 1.073$$

Sustituyendo en la ecuación IV 11:

$$C V_u = \frac{1.073}{82.99} \times 100 = 1.292$$

IX C 2 a 2 ) Almidón de maíz

% Recuperado	$(X_i - \bar{X})$	$(X_i - \bar{X})^2$
81.25		21.622
81.25		21.622
81.875		27.825
78.75		4.622
75.00		2.560
76.25		0.122
73.125		12.075
73.125		12.075
73.125		12.075
78.750		4.622
75.625		0.950
73.125		12.075
75.00		2.560
<u>76.25</u>		<u>0.122</u>
1072.00		134.927

$$\bar{X} = 76.60$$

Sustituyendo en la ecuación IV 10:

$$s = \frac{134.927}{13} = 3.221$$

Sustituyendo en la ecuación IV 11:

$$C V = \frac{3.221}{76.6} \times 100 = 4.204$$

IX C 2 b Análisis efectuado por Analista 2

1) Semilla de *Amaranthus paniculatus*

‡ Recuperado	$(X_i - \bar{X})^2$
73.125	12.837
76.875	0.027
76.876	0.027
76.876	0.027
76.876	0.027
76.876	0.027
76.876	0.027
76.876	0.027
76.876	0.027
76.876	0.027
76.25	0.209
76.876	0.027
78.75	4.169
76.875	0.027
<u>76.875</u>	<u>0.027</u>
1073.750	17.512

$$\bar{X} = 76.696$$

Sustituyendo en la ecuación IV 10:

$$S = \frac{17.512}{13} = 1.3470$$

Sustituyendo en la ecuación IV 11:

$$C V = \frac{1.347}{76.696} \times 100 = 1.756$$

IX C 2 b 2) Almidón de maíz

% Recuperado	$(X_i - \bar{X})^2$
73.125	9.217
73.125	9.217
71.875	3.189
70.625	0.287
70.625	0.287
70.625	0.287
70.00	0.0079
68.125	3.857
68.125	3.857
69.375	0.509
70.00	0.007
67.50	6.702
67.50	6.702
<u>70.625</u>	<u>0.287</u>
981.250	44.412

$$\bar{X} = 70.089$$

Sustituyendo para la ecuación IV 10:

$$s = \frac{44.412}{13} = 1.848$$

Sustituyendo para la ecuación IV 11:

$$C V'' = \frac{1.848}{70.089} \times 100 = 2.636$$

Ahora bien, comparando los coeficientes de variación de cada agente desintegrante (semilla de Amaranthus paniculatus y almidón de maíz), obtenidos por un analista, con el obtenido por otro analista en diferente día.

Analista	1	2
Amaranthus paniculatus	CV = 1,292	CV = 1.347
Almidón de maíz	CV = 4.204	CV = 2.636

Es posible observar a partir de dicha comparación que no existe más que una pequeña diferencia entre los coeficientes de variación, por lo que, se puede decir que el método es reproducible.

## IX D Evaluación de la Biodisponibilidad

Por así convenir, los valores del blanco en cada tabla no se asentaron.

Tabla 1: Excreción Urinaria Acumulativa

Nombre: Armando Aranda Flores

Fecha: 8/8/84

Medicamento: F<sub>4</sub>

Edad: 25 años

Estatura: 170 cm

Ke: 0.120 Hrs<sup>-1</sup>

Ae<sup>∞</sup> = 303 mg

Dosis: 600 mg

Peso: 60 Kg

1/Ke: 8.279 Hrs

a = -0.0634

b = 0.00136

(A<sub>T</sub>f)<sub>as</sub> = 543

t (Hrs)	T (Hrs)	T <sub>2</sub> -T <sub>1</sub> (Hrs)	Vol. (ml)	D O	Ae/ml mg/ml	Ae <sub>1</sub> (mg)	Ae <sup>∞</sup> - Ae <sub>1</sub> (mg)	Ae (mg)	$\frac{dAe}{dT}$	$\frac{1}{Ke} \cdot \frac{dAe}{dT}$	A <sub>T</sub> f	$\frac{(A_{Tf})}{(A_{Tf})_{as}} \cdot 100$
9:05	0:25	0:50	7	1.240	0.958	6.706	296.294	6.706	26.792	221.810	228.516	42.08
9:20	0:50	0:50	30	0.240	0.223	6.690	289.604	13.396	32.150	266.169	279.565	51.48
9:35	0:75	0:50	7	1.760	1.340	9.385	280.219	22.781	57.900	479.35	502.131	92.47
9:50	1:00	0:75	26	0.960	0.752	19.565	260.654	42.346	50.000	413.950	456.296	84.03
10:20	1:50	1:00	133	0.12	0.134	17.935	242.719	60.281	30.294	250.840	311.085	57.29
10:50	2:00	1:00	229	0.01	0.053	12.359	230.360	72.640	25.972	215.020	287.660	52.97
11:20	2:50	1:00	222	0.02	0.061	13.613	216.747	86.253	46.928	388.510	474.769	87.43
11:50	3:00	2:50	135.9	0.270	0.245	33.315	183.432	119.568	51.036	422.527	542.095	99.83
13:50	5:00	5:00	146.8	0.810	0.642	94.275	89.157	213.843	29.905	247.586	461.429	84.97
16:50	8:00	7:00	51	1.410	1.083	55.252	33.905	269.095	10.811	89.511	358.600	66.04
20:50	12:00	10:00	18.3	1.455	1.116	20.431	13.444	289.526	2.697	22.330	311.856	57.43
2:50	18:00	12:00	58	0.090	0.112	6.542	6.932	296.068	0.806	6.678	302.740	55.75
8:50	24:00	12:00	20	0.150	0.156	3.138	3.794	299.206	0.430	3.564	302.770	55.75
14:50	30:00	12:00	26	0.05	0.083	2.167	1.627	301.373				

Tabla 2: Excreción Urinaria Acumulativa

Nombre: Victor Rosales Jimenez

Fecha: 8/8/84

Medicamento: F<sub>3</sub>

Edad: 25 años

Estatura: 166 cm

Ke: 0.197 Hrs<sup>-1</sup>Ae<sup>∞</sup> = 282 mg

Dosis: 584 mg

Peso: 66 Kg

1/Ke: 5.076 Hrs

a = -0.0634

b = 0.00136

(A<sub>Tf</sub>)<sub>as</sub> = 285

t (Hrs)	T (Hrs)	T <sub>2</sub> -T <sub>1</sub> (Hrs)	Vol. (ml)	D O	Ae/ml (mg/ml)	Ae <sub>i</sub> (mg)	Ae <sup>∞</sup> - Ae <sub>i</sub> (mg)	Ae <sup>∞</sup> (mg)	$\frac{dAe}{dT}$	$\frac{1}{Ke} \cdot \frac{dAe}{dT}$	A <sub>Tf</sub>	$\frac{(A_{Tf})}{(A_{Tf})_{as}} \cdot 100$
9:05	0:25	0:50	10.9	0.310	0.274	2,992	279.008	2.992	20.140	102.230	105.222	36.92
9:20	0:50	0:50	21	0.395	0.337	7,078	271.930	10.070	28.488	144.605	154.675	54.27
9:35	0:75	0:50	37	0.200	0.193	7,166	264.764	17.236	37.436	190.025	207.261	72.72
9:50	1:00	0.75	62	0.190	0.186	11,552	253.212	28.788	28.368	143.995	172.783	60.62
10:20	1:50	1:00	103	0.065	0.094	9.724	243.488	38.512	21.754	110.423	148.935	52.25
10:50	2:00	1:00	111	0.084	0.108	12.030	231.458	50.542	24.525	124.488	175.030	61.41
11:20	2:50	1:00	104	0.100	0.120	12,495	218.963	63.037	27.284	138.493	201.530	70.71
11:50	3:00	2:50	104	0.130	0.142	14.789	204.174	77.826	26.291	133.459	211.280	74.13
13:50	5:00	5:00	139	0.435	0.366	50.939	153.235	128.765	23.240	117.966	246.731	86.57
16:50	8:00	7:00	75	1.120	0.870	65.261	87.974	194.026	14.777	75.008	269.034	94.39
20:50	12:00	10:00	89	0.520	0.428	38.178	49.796	232.204	6.405	32.514	264.718	92.88
2:50	18:00	12:00	116	0.240	0.223	25.878	23.918	258.082	3.201	16.252	274.334	96.25
8:50	24:00	12:00	165	0.040	0.076	12.540	11.374	270.626	1.824	9.259	279.885	98.20
14:50	30:00	12:00	61	0.145	0.153	9.340	2.097	279.973	0.858	4.359	284.330	99.76
20:50	36:00	12:00	17.8	0.010	0.539	0.960	1.067	280.933				



Tabla 3: Excreción Urinaria Acumulativa

Nombre: José Luis Sánchez Ramos

Fecha: 8/8/84

Medicamento: F<sub>1</sub>

Edad: 33 años

Estatura: 170 cm

Ke: 0.3344 Hrs<sup>-1</sup>

Ae<sup>∞</sup> = 533 mg

Dosis: 600 mg

Peso: 68 Kg

1/Ke: 2,989 Hrs

a = -0.0634

b = 0.00136

(A<sub>T</sub>f)<sub>as</sub> = 544

t (Hrs)	T (Hrs)	T <sub>2</sub> -T <sub>1</sub> (Hrs)	Vol. (ml)	D O	Ae/ml (mg/ml)	Ae <sub>i</sub> (mg)	Ae <sup>∞</sup> - Ae <sub>i</sub> (mg)	Ae <sup>∞</sup> (mg)	$\frac{dAe}{dT}$	$\frac{1}{Ke} \cdot \frac{dAe}{dT}$	A <sub>T</sub> <sup>f</sup>	$\frac{(A_T f)}{(A_T f)_{as}} \cdot 100$
9:05	0:25	0:50	12	0.380	0.326	3.912	529.088	3.912	14.272	42.659	46.571	8.56
9:20	0:50	0:50	27	0.099	0.119	3.224	525.864	7.136	22.660	67.730	74.866	13.76
9:35	0:75	0:50	21.9	0.440	0.370	8.106	517.758	15.242	37.356	111.657	126.899	23.32
9:50	1:00	0:75	88	0.100	0.120	10.572	507.186	25.814	35.852	107.161	132.975	24.44
10:20	1:50	1:00	121	0.120	0.134	16.312	490.869	42.131	38.598	115.369	157.500	28.95
10:50	2:00	1:00	142	0.150	0.156	22.281	468.588	64.412	53.092	158.691	223.103	41.01
11:20	2:50	1:00	60	0.635	0.513	30.811	437.777	95.223	62.109	185.643	280.866	51.62
11:50	3:00	2:50	96	0.380	0.326	31.298	406.479	126.521	29.265	87.473	213.994	39.33
13:50	5:00	5:00	61	0.870	0.686	41.865	364.614	168.386	24.919	74.484	242.870	44.64
16:50	8:00	7:00	115	0.915	0.719	82.732	281.882	251.118	30.513	91.203	342.321	62.92
20:50	12:00	10:00	197	0.840	0.664	150.860	151.022	381.978	21.799	65.157	447.135	82.193
2:50	18:00	12:00	123	0.900	0.708	87.131	63.891	469.109	12.138	36.282	505.391	92.90
8:50	24:00	12:00	254	0.250	0.230	58.532	5.359	527.641	5.228	15.626	543.267	99.86
14:50	30:00	12:00	35	0.100	0.120	4.205	1.154	531.846				

Tabla 4: Excreción Urinaria Acumulativa

Nombre: Hugo Segundo Lazcano

Fecha: 8/8/84.

Medicamento: F<sub>2</sub>

Edad: 25 años

Estatura: 1,65 cm

Ke = 0,2148 hr<sup>-1</sup>

Ae<sup>∞</sup> = 205 mg

Dosis: 584 mg

Peso: 66 Kg

1/Ke: 4,653 Hr

a = 50,0634

b = 0,00136

(A<sub>T</sub>f) = 206,964

t (Hrs)	T (Hrs)	T <sub>2</sub> - T <sub>1</sub> (Hrs)	Vol (ml)	D O	Ae/ml mg/ml	Ae <sub>1</sub> (mg)	Ae <sup>∞</sup> - Ae <sub>1</sub> (mg)	Ae <sup>∞</sup> (mg)	$\frac{dAe}{dT}$	$\frac{1}{Ke} \cdot \frac{dAe}{dT}$	A <sub>T</sub> f	$\frac{(A_{Tf})}{(A_{Tf})} \cdot 100$
9:05	0:25	0:50	8,5	0,490	0,406	3,458	201,542	3,450	19,474	90,612	94,070	45,452
9:20	0:50	0:50	23,5	0,3	0,267	6,279	195,263	9,737	22,578	105,055	114,742	55,464
9:35	0:75	0:50	33,5	0,14	0,149	5,010	190,253	14,747	21,548	100,262	115,009	55,569
9:50	1:00	0:75	94,	0,02	0,061	5,764	184,489	20,511	16,188	75,322	95,833	46,304
10:20	1:50	1:00	104,	0,02	0,061	6,377	178,112	26,888	13,232	61,568	88,456	42,739
10:50	2:00	1:00	111,8	0,02	0,061	6,855	171,257	33,743	13,907	64,709	98,452	47,569
11:20	2:50	1:00	115	0,02	0,061	7,052	164,205	40,795	14,502	67,477	108,272	52,314
11:50	3:00	2:50	121,5	0,02	0,061	7,45	156,755	48,245	23,314	108,480	156,725	75,725
13:50	5:00	5:00	61	1,07	0,833	50,836	105,919	99,081	19,240	89,523	188,604	91,128
16:50	8:00	7:00	93	0,6	0,487	45,364	60,555	144,445	11,576	53,863	198,308	95,817
20:50	12:00	10:00	68	0,650	0,524	35,67	24,885	180,115	5,160	24,009	204,124	98,627
2:50	18:00	12:00	65	0,270	0,245	15,934	8,951	196,049	1,916	8,915	204,964	99,033
8:50	24:00	12:00	43	0,16	0,164	7,063	1,888	203,112				

Tabla 5: Grado de biodisponibilidad

Fecha: 8/8/84

Medicamento Estándar: F<sub>1</sub>

A<sub>s</sub><sup>∞</sup>(es): 309 mg

Dosis: 600 mg

Preparación	A <sub>e</sub> <sup>∞</sup> (X) (mg)	D (X) (mg)	EBA (%)
F <sub>2</sub>	205	584	68.16
F <sub>3</sub>	282	584	93.76
F <sub>4</sub>	303	600	98.05
F <sub>1</sub>	533	600	172.491

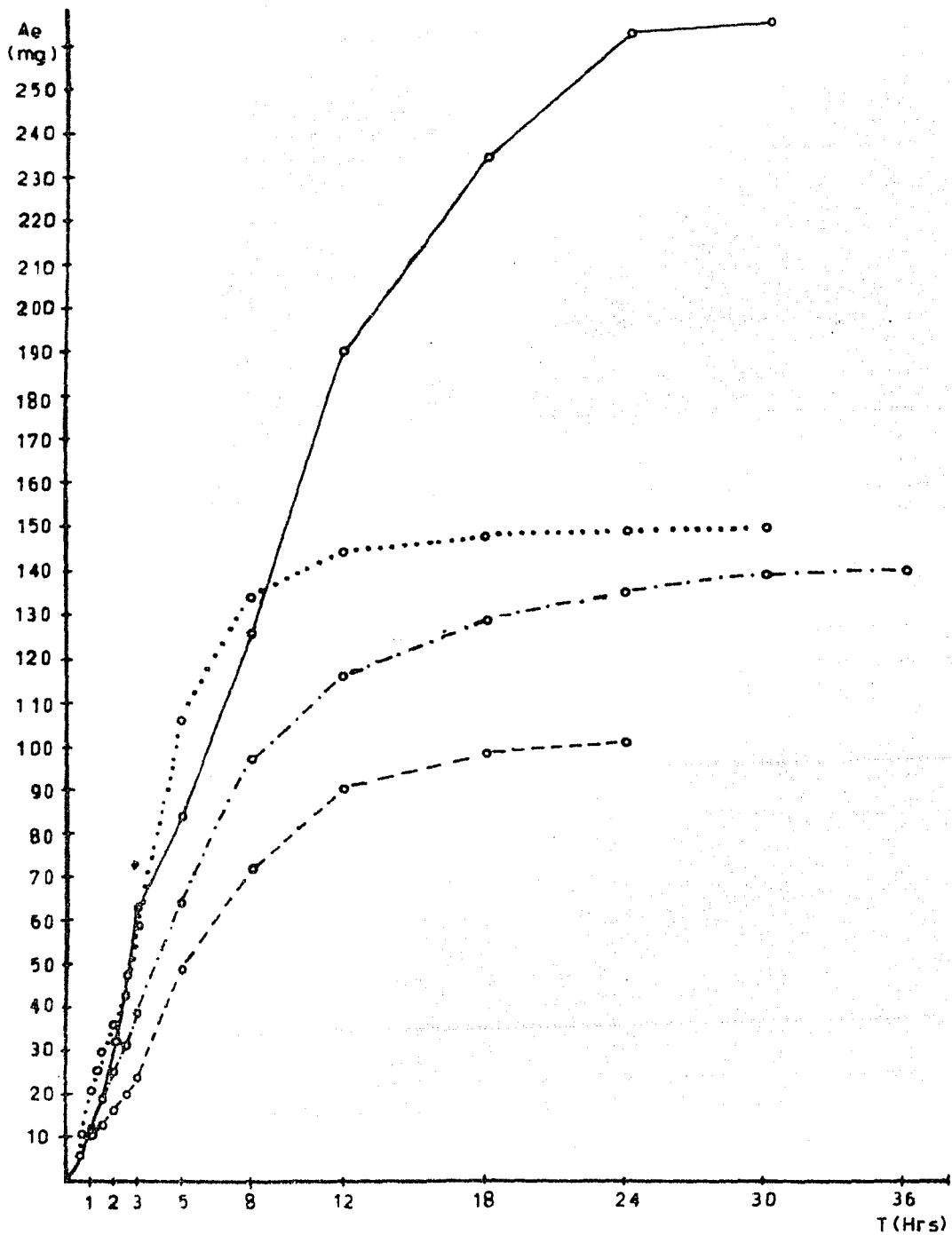


Fig. 2: Excreción Urinaria Acumulativa: orden 1 F 1 (—), orden 2 F 3 (- · - ·), orden 3 F 4 (· · · ·), orden 4 F 2 (- - -).

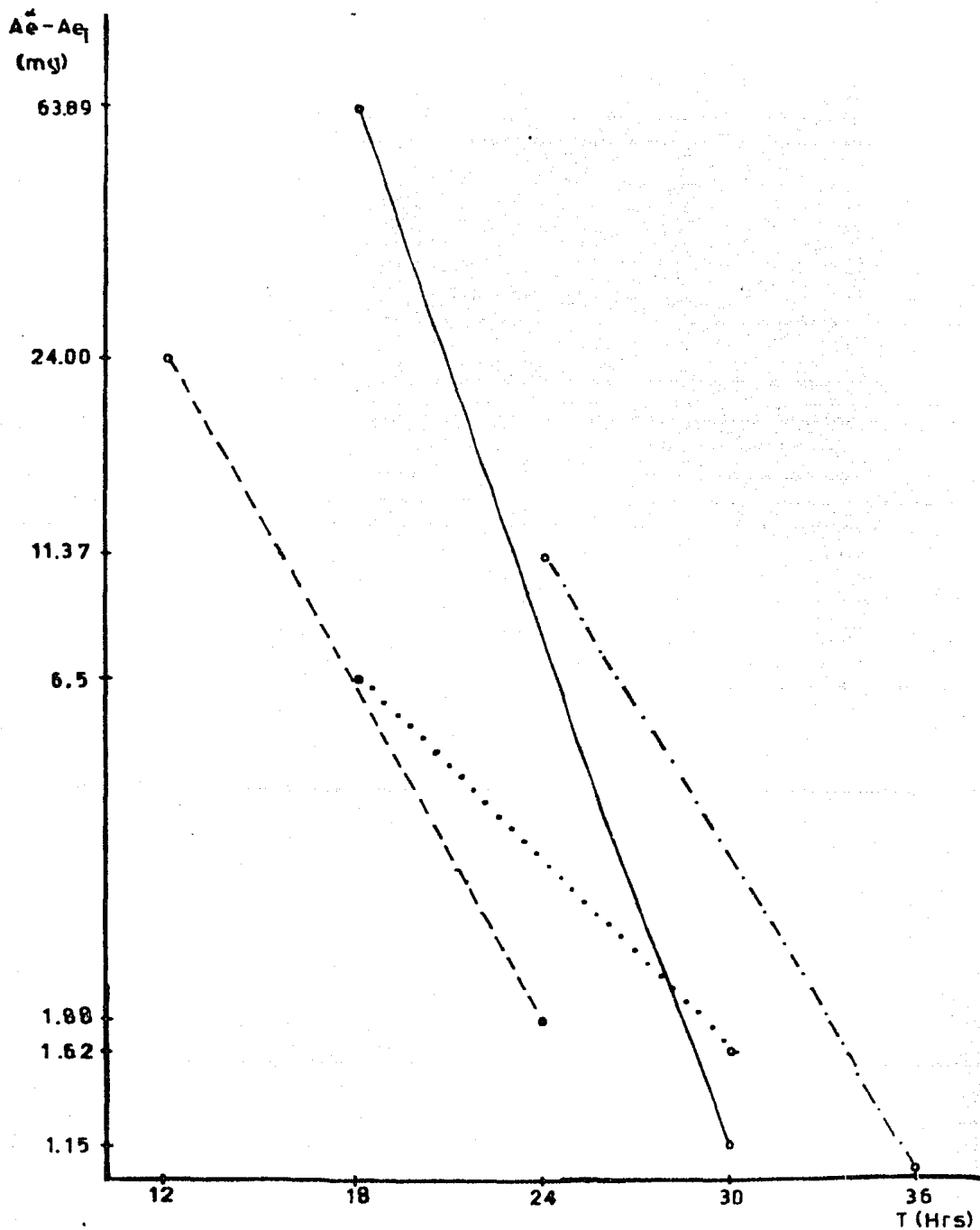


Fig. 2a: Cantidad de Salicilato que falta de ser excretado: orden 1 F 1 (—), orden 2 F 3 (- · - ·), orden 3 F 4 (· · · ·), orden 4 F 2 (- - -).

Tabla 6: Excreción Urinaria Acumulativa

Nombre: Armando Aranda Flores

Fecha: 15/ 8/84

Medicamento: F<sub>3</sub>

Edad: 25 años

Estatura: 170 cm

Ke: 0.219 Hrs<sup>-1</sup>

Ae<sup>∞</sup> = 346 mg

Dosis: 584 mg

Peso: 60 Kg

1/Ke: 4.553

a = -0.0634

b = 0.00136

(A<sub>Tf</sub>)<sub>as</sub> = 340

t T (Hrs)	T (Hrs)	T <sub>2</sub> -T <sub>1</sub> (Hrs)	Vol. (ml)	D O	Ae/ml (mg/ml)	Ae <sub>1</sub> (mg)	Ae <sup>∞</sup> - Ae <sub>1</sub> (mg)	Ae <sup>∞</sup> (mg)	$\frac{dAe}{dT}$	$\frac{1}{Ke} \cdot \frac{dAe}{dT}$	A <sub>Tf</sub>	$\frac{(A_{Tf})}{(A_{Tf})_{as}} \cdot 100$
9:15	0:25	0:50	10	0.165	0.167	1.679	344.321	1.679	13.398	61.061	62.680	18.43
9:30	0:50	0:50	8	0.790	0.627	5.020	339.301	6.699	21.138	96.241	102.940	30.27
9:45	0:75	0:50	8	0.880	0.693	5.549	333.752	12.248	26.682	121.483	133.731	39.33
10:00	1:00	0:75	17	0.560	0.458	7.792	325.960	20.040	26.329	119.877	139.917	41.15
10:30	1:50	1:00	150	0.045	0.079	11.955	314.005	31.995	25.796	117.449	149.444	43.950
11:00	2:00	1:00	166	0.050	0.083	13.841	300.164	45.836	33.527	152.648	198.844	58.37
11:30	2:50	1:00	110	0.180	0.178	19.686	280.478	65.522	43.374	197.481	263.003	77.35
12:00	3:00	2:50	77	0.355	0.307	23.680	256.790	89.210	22.914	104.329	193.539	56.91
14:00	5:00	5:00	110	0.352	0.305	33.598	223.192	122.808	21.845	99.463	222.271	65.370
17:00	8:00	7:00	76	1.290	0.995	75.631	147.561	198.439	18.593	84.655	283.094	83.26
21:00	12:00	10:00	155	0.415	0.315	54.523	93.038	252.962	11.096	50.520	303.480	89.25
3:00	18:00	12:00	75	0.960	0.752	56.437	36.601	309.399	6.243	28.427	337.826	99.36
9:00	24:00	12:00	145	0.110	0.127	18.487	18.114	327.886	2.462	11.211	339.097	99.73
15:00	30:00	12:00	20.8	0.660	0.531	11.063	7.051	338.949	1.401	6.378	345.327	101.56
21:00	36:00		51	0.090	0.112	5.752	1.299	344.701				

Tabla 7: Excreción Urinaria Acumulativa

Nombre: Victor Rosales Jimenez

Fecha: 15/8/84

Medicamento: F<sub>4</sub>

Edad: 25 años

Estatura: 166 cm

K<sub>e</sub>: 0,207 Hrs<sup>-1</sup>A<sub>e</sub><sup>∞</sup> = 339 mg

Dosis: 600 mg

Peso: 66 Kg

1/K<sub>e</sub>: 4,823 Hrs

a = -0,0634

b = 0,00136

(A<sub>Tf</sub>)<sub>as</sub> = 352

t <sub>s</sub> (Hrs)	T (Hrs)	T <sub>2</sub> - T <sub>1</sub> (Hrs)	Vol. (ml)	D O	A <sub>e</sub> /ml (mg/ml)	A <sub>e,t</sub> (mg)	A <sub>e</sub> <sup>∞</sup> - A <sub>e,t</sub> (mg)	A <sub>e</sub> <sup>∞</sup> (mg)	$\frac{dA_e}{dT}$	$\frac{1}{K_e} \cdot \frac{dA_e}{dT}$	A <sub>Tf</sub>	$\frac{(A_{Tf})}{(A_{Tf})_{as}} \cdot 100$
9:15	0:25	0:50	23	0.310	0.274	6.314	332.686	6.314	25.252	121.790	128.104	36.39
9:30	0:50	0:50	25	0.280	0.252	6.312	326.373	12.626	39.924	192.553	205.179	58.28
9:45	0:75	0:50	85	0.155	0.160	13.650	312.724	26.276	57.578	277.698	303.974	86.35
10:00	1:00	0:75	93	0.158	0.163	15.139	297.585	41.415	41.421	199.775	241.190	68.51
10:30	1:50	1:00	112	0.130	0.142	15.927	281.658	57.342	33.079	159.540	216.882	61.61
11:00	2:00	1:00	120	0.131	0.142	17.152	264.506	74.494	34.887	168.260	242.754	68.96
11:30	2:50	1:00	114	0.150	0.156	17.887	246.619	92.381	37.870	182.647	275.028	78.13
12:00	3:00	2:50	114	0.175	0.175	19.983	226.636	112.364	31.626	152.536	264.900	75.25
14:00	5:00	5:00	97	0.765	0.609	59.084	167.552	171.448	21.261	102.541	273.989	77.83
17:00	8:00	7:00	112	0.510	0.421	47.221	120.331	218.669	10.278	49.574	268.243	76.20
21:00	12:00	10:00	104	0.260	0.237	24.730	95.601	243.399	4.360	21.028	264.427	75.12
3:00	18:00	12:00	148	0.110	0.127	18.887	76.731	262.269	6.631	31.982	294.251	83.59
9:00	24:00	12:00	164	0.440	0.370	60.704	16.027	322.973	5.843	28.184	351.150	99.75
15:00	30:00	12:00	113	0.050	0.083	9.422	6.605	332.395	1.224	5.906	338.301	96.108
23:00	36:00		86	0.020	0.061	5.273	1.332	337.668				







Tabla 10: Grado de Biodisponibilidad

Fecha: 15/8/84

Medicamento Estándar: F<sub>1</sub>

Ae<sup>∞</sup><sub>(es)</sub>: 509 mg

Dosis: 600 mg

Preparación	Ae <sup>∞</sup> (X) (mg)	D (X) (mg)	EBA (%)
F <sub>2</sub>	114,0	584	37.903
F <sub>1</sub>	149.0	600	48,22
F <sub>4</sub>	339,	600	109.708
F <sub>3</sub>	346	584	115.04

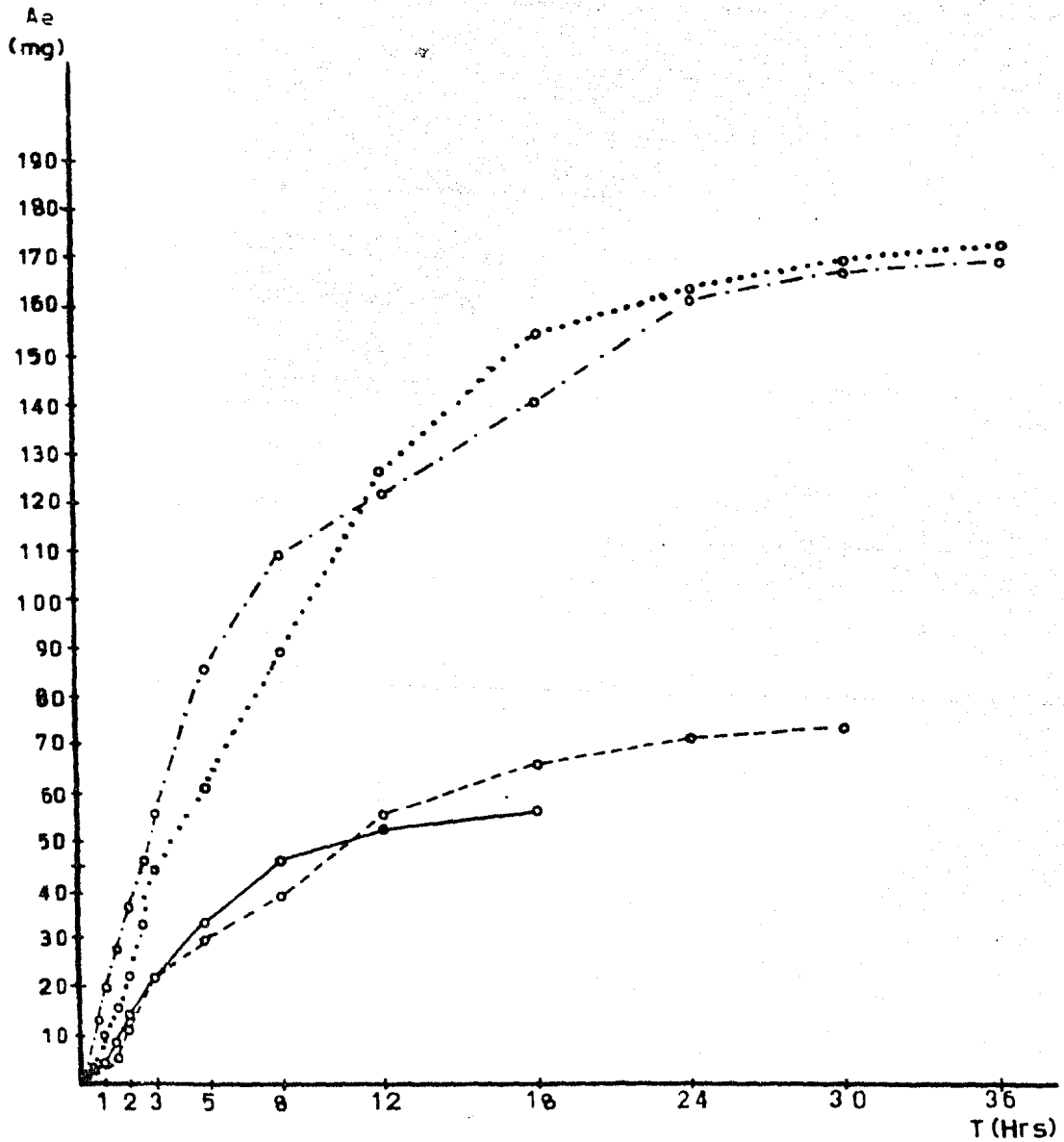


Fig. 3: Excreción Urinaria Acumulativa: orden 1 F2 (—), orden 2 F4 (---), orden 3 F3 (.....), orden 4 F1 (-.-.-).

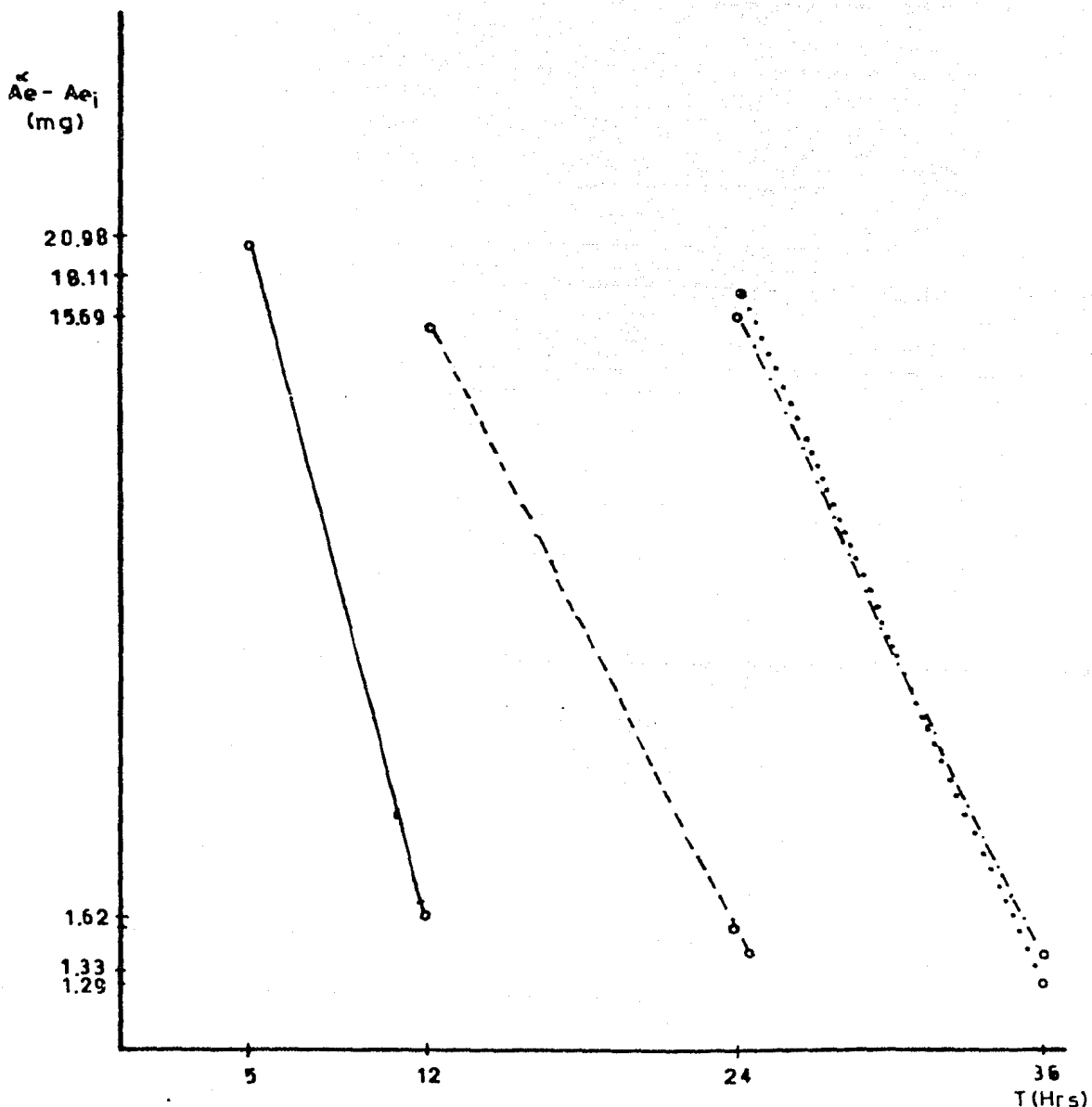


Fig: 3a: Cantidad de Salicilato que falta de ser excretado: orden 1 F 2 ( ), orden 2 F 4 ( ), orden 3 F 3 ( ), orden 4 F 1 ( ).

Tabla 11: Excreción Urinaria Acumulativa

Nombre: Armando Aranda Flores

Fecha: 23/8/84

Medicamento: F<sub>2</sub>

Edad: 25 años

Estatura: 170 cm

Ke: 0.66 Hrs<sup>-1</sup>

Ae<sup>∞</sup> = 213 mg

Dosis: 584 mg

Peso: 60 Kg

1/Ke: 1.515 Hrs

a = -0.0634

b = 0.00136

(A<sub>Tf</sub>)<sub>as</sub> = 212

t (Hrs)	T (Hrs)	T <sub>2</sub> - T <sub>1</sub> (Hrs)	Vol. (ml)	D O	Ae/ml. (mg/ml)	Ae <sub>i</sub> (mg)	Ae <sup>∞</sup> - Ae <sub>i</sub> (mg)	Ae <sup>∞</sup> (mg)	$\frac{dAe}{dT}$	$\frac{1}{Ke} \cdot \frac{dAe}{dT}$	A <sub>Tf</sub>	$\frac{(A_{Tf})}{(A_{Tf})_{as}} \cdot 100$
9:15	0:25	0:50	4	0.330	0.289	1.157	211.843	1.157	3.716	5.629	6.886	3.20
9:30	0:50	0:50	13	0.010	0.053	0.701	211.142	1.858	4.730	7.165	9.023	4.25
9:45	0:75	0:50	7	0.260	0.237	1.664	209.478	3.522	10.882	16.486	20.008	9.43
10:00	1:00	0:75	70	0.010	0.053	3.777	205.701	7.299	72.792	110.279	117.578	55.46
10:30	1:50	1:00	71	0.910	0.715	50.817	154.884	58.116	56.104	84.997	143.113	67.50 4
11:00	2:00	1:00	56	0.065	0.094	5.287	149.597	63.403	11.979	18.148	81.551	38.46
11:30	2:50	1:00	124	0.010	0.053	6.692	142.905	70.095	17.788	26.948	97.043	45.775
12:00	3:00	2:50	62	0.180	0.178	11.096	131.809	81.191	9.807	14.885	96.049	45.30
14:00	5:00	5:00	37	0.430	0.362	13.423	118.386	94.614	21.241	32.181	126.795	59.88
17:00	8:00	7:00	67	1.820	1.384	92.785	25.601	187.399	14.732	22.320	209.719	98.92
21:00	12:00	10:00	20	0.640	0.517	10.344	15.257	197.743	1.855	2.811	200.554	94.60
3:00	18:00	12:00	50	0.160	0.164	8.213	7.044	205.956	1.000	1.516	207.472	97.86
9:00	24:00	12:00	22.6	0.185	0.167	3.795	3.249	209.751	0.399	0.605	210.356	99.55
15:00	30:00	12:00	20	0.0101	0.053	1.079	2.170	210.830	0.148	0.224	211.854	99.55
23:00	36:00		13	0.010	0.053	0.701	1.469	211.531				

Tabla 12: Excreción Urinaria Acumulativa

Nombre: Victor Rosales Jimenez

Fecha: 23/8/84

Medicamento:  $F_1$

Edad: 25 años

Estatura: 166 cm

$K_e$ : 0.199 Hrs<sup>-1</sup>

$\alpha$   
 $A_C = 319$  mg

Dosis: 600 mg

Peso: 66 Kg

$1/K_e$ : 5.024 Hrs

$a = -0.0634$

$b = 0.00136$

$(A_{Tf})_{as} = 353$

t (Hrs)	T (Hrs)	$T_2 - T_1$ (Hrs)	Vol. (ml)	D O	$A_e/m1$ (mg/ml)	$A_{e_1}$ (mg)	$A_e^{\alpha} - A_{e_1}$ (mg)	$A_e^{\alpha}$ (mg)	$\frac{dA_e}{dT}$	$\frac{1}{K_e} \cdot \frac{dA_e}{dT}$	$A_{Tf}$	$\frac{(A_{Tf})}{(A_{Tf})_{as}} \cdot 100$
9:15	0:25	0:50	7.5	0.010	0.053	0.404	318.596	0.404	8.112	40.754	41.158	11.65
9:30	0:50	0:50	5	0.930	0.730	3.652	314.944	4.056	25.696	1291096	133.152	37.72
9:45	0:75	0:50	8	1.500	1.149	9.196	305.748	13.252	43.146	216,765	230.017	65.16
10:00	1:00	0:75	10	1.620	1.237	12.377	293.321	25.629	60.386	803.382	329.111	93.20
10:30	1:50	1:00	36	1.180	0.914	32.913	260.458	58.542	58.515	293.979	352.521	99.86
11:00	2:00	1:00	93	0.310	0.275	25.602	234.856	84.144	48.579	244.060	328.204	92.97
11:30	2:50	1:00	91	0.280	0.252	22.977	211.879	107.121	38.255	192.193	299.314	84.79
12:00	3:00	2:50	82	0.190	0.186	15.278	196.601	122.399	12.920	64.910	187.309	53.06
14:00	5:00	5:00	62	0.310	0.274	17.022	179.579	139.421	23.520	118.165	257.586	72.97
17:00	8:00	7:00	100	1.310	1.009	100.985	78.594	240.406	19.363	97.283	337.689	95.66
21:00	12:00	10:00	60	0.720	0.596	34.561	44.033	274.967	5.270	26.477	301.444	85.39
3:00	18:00	12:00	80	0.245	0.226	18.141	25.892	293.108	2.421	12.167	305.275	86.48
9:00	24:00	12:00	68	0.155	0.160	10.920	14.972	304.028	1.772	8.904	312.932	88.64
15:00	30:00	12:00	63	0.160	0.164	10.348	4.624	314.376	1.133	5.693	320.069	90.67
23:00	36:00		50	0.025	0.065	3.250	1.374	317.626				

Tabla 13: Excreción Urinaria Acumulativa

Nombre: José Luis Sánchez Ramos

Fecha: 23/8/84

Medicamento: F<sub>4</sub>

Edad: 32 años

Estatura: 170 cm

K<sub>e</sub>: 0.163 Hrs<sup>-1</sup>A<sub>e</sub><sup>∞</sup> = 265 mg

Dosis: 600 mg

Peso: 68 kg

1/K<sub>e</sub>: 6.099 Hrs

a = -0.0634

b = 0.00136

(A<sub>T</sub>f)<sub>as</sub> = 282

t (Hrs)	T (Hrs)	T <sub>2</sub> - T <sub>1</sub> (Hrs)	Vol. (ml)	D O	Ae/ml (mg/ml)	Ae <sub>1</sub> (mg)	A <sub>e</sub> <sup>∞</sup> - Ae <sub>1</sub> (mg)	A <sub>e</sub> <sup>∞</sup> (mg)	$\frac{dAe}{dT}$	$\frac{1}{K_e} \cdot \frac{dAe}{dT}$	A <sub>T</sub> f	$\frac{(A_T f)}{(A_T f)_{as}} \cdot 100$
9:15	0:25	0:50	3	1.680	1.281	3.845	261.155	3,845	13.892	84.727	86.572	30.69
9:30	0:50	0:50	23	0.120	0.134	3,101	258.054	6.946	15.736	95.973	102.919	36.49
9:45	0:75	0:50	10	0.585	0.476	4,767	253.287	11.713	19.044	116.149	127.862	45.34
10:00	1:00	0:75	20	0.260	0.237	4,759	248.532	16.468	12.096	73.773	90.241	32.00
10:30	1:50	1:00	80	0.010	0.053	4.317	244.215	20.785	10.237	62.435	83.220	29.51
11:00	2:00	1:00	71	0.050	0.083	5.920	238.295	26.705	17.520	106.854	133.559	47.46
11:30	2:50	1:00	52	0.240	0.223	11.600	226.695	38.306	29.371	179.133	217.438	77.10
12:00	3:00	2:50	29	0.770	0.612	17,771	208.924	56.076	27.362	166.883	222.959	79.06
14:00	5:00	5:00	66	0.980	0.767	50,635	158.289	107.611	24.559	149.787	256.498	90.95
17:00	8:00	7:00	59	1.600	1.223	72,162	86.127	178.873	16.794	102.429	281.301	99.75
21:00	12:00	10:00	54	1.080	0,840	45,399	40,728	224,272	7,845	47,901	272,173	96,51
3:00	18:00	12:00	80	0.500	0.414	33,141	7,587	257,413	3,442	19,277	277,190	98,29
9:00	24:00	12:00	44	0,115	0.131	5,771	1,816	263,184	0,543	3,316	266,500	94,50
15:00	30:00	12:00	14	0.010	0.053	0.755	1.061	263.939				

Tabla 14: Excreción Urinaria Acumulativa

Nombre: Hugo Segundo Lazzano

Fecha: 23/8/84

Medicamento: F<sub>3</sub>

Edad: 25 años

Estatura: 165 cm

K<sub>e</sub>: 0,87 Hrs<sup>-1</sup>A<sub>e</sub><sup>∞</sup> = 111 mg

Dosis: 584 mg

Peso: 66 Kg

1/K<sub>e</sub>: 1.148 Hrs

a = -0,0634

b = 0.00136

(A<sub>Tf</sub>)<sub>as</sub> = 154

t (Hrs)	T (Hrs)	T <sub>2</sub> - T <sub>1</sub> (Hrs)	Vol. (ml)	D O	A <sub>e</sub> /ml (mg/ml)	A <sub>e1</sub> (mg)	A <sub>e</sub> <sup>∞</sup> - A <sub>e1</sub> (mg)	A <sub>e</sub> <sup>∞</sup> (mg)	$\frac{dA_e}{dT}$	$\frac{1}{K_e} \cdot \frac{dA_e}{dT}$	A <sub>Tf</sub>	$\frac{(A_{Tf})}{(A_{Tf})_{as}} \cdot 100$
9:15	0:25	0:50	30	0,010	0,053	1,619	109,381	1,169	6,476	7,434	9,053	5,87
9:30	0:50	0:50	30	0,010	0,053	1,619	107,762	3,328	13,214	15,169	18,407	11,95
9:45	0:75	0:50	10	0,615	0,498	4,988	102,774	8,226	26,484	30,362	38,588	25,05
10:00	1:00	0:75	21	0,470	0,392	8,236	94,538	16,462	21,669	24,876	41,338	26,84
10:30	1:50	1:00	30	0,300	0,266	8,016	86,522	24,478	17,377	19,948	44,426	28,84
11:00	2:00	1:00	83	0,090	0,112	9,361	77,161	33,839	59,656	68,485	102,320	66,44
11:30	2:50	1:00	71	0,900	0,708	50,295	26,866	84,134	59,523	68,332	152,466	99,00
12:00	3:00	2:50	171	0,010	0,053	9,228	17,638	93,362	5,698	6,542	99,920	64,88
14:00	5:00	5:00	93	0,010	0,053	5,019	12,619	98,381	1,727	1,982	100,363	65,17
17:00	8:00	7:00	67	0,000	0,053	3,616	9,003	101,997	0,740	0,849	102,846	66,78
21:00	12:00	10:00	29	0,010	0,053	1,565	7,438	103,562	0,394	0,452	104,014	67,54
3:00	18:00	12:00	10	0,260	0,237	2,377	5,071	105,939	0,310	0,356	106,295	69,02
9:00	24:00	12:00	25	0,010	0,053	1,349	3,712	107,288	0,202	0,233	107,520	69,81
15:00	30:00	12:00	20	0,010	0,053	1,079	2,633	108,367	0,219	0,251	108,618	70,53
23:00	36:00		20	0,010	0,053	1,079	1,545	109,446				



Tabla 15: Grado de Biodisponibilidad

Fecha: 23/8/84

Medicamento Estándar: F<sub>1</sub>

Ae<sup>es</sup> (es): 309 mg

Dosis: 600 mg

Preparación	Ae <sup>es</sup> (X) (mg)	D (X) (mg)	EBA (%)
F <sub>2</sub>	213.0	584	70.82
F <sub>3</sub>	111.0	584	36.90
F <sub>4</sub>	265.0	600	85.76
F <sub>1</sub>	319.0	600	103.23

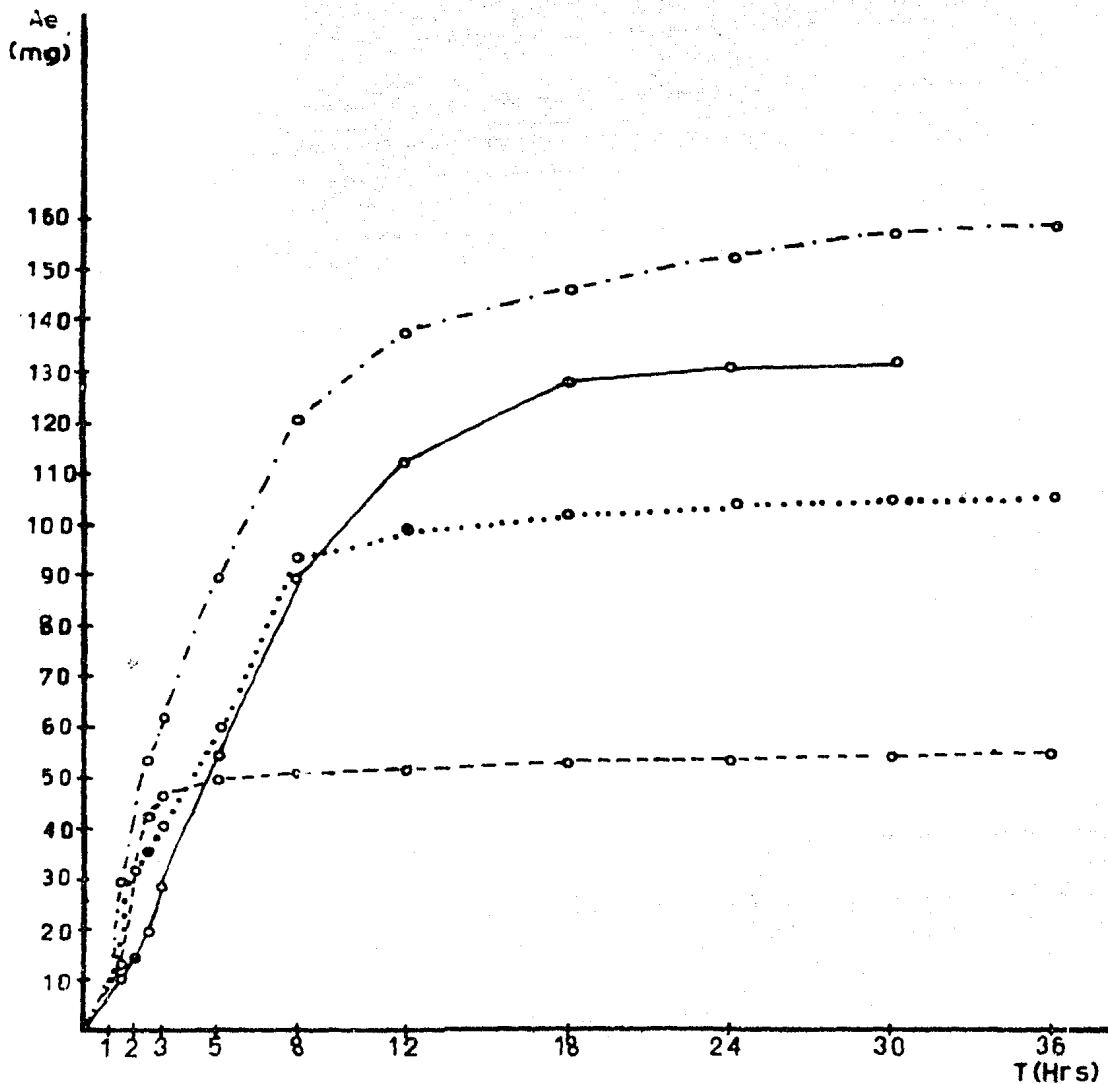


Fig. 4: Excreción Urinaria Acumulativa: orden 1 F 4 (—), orden 2 F 1 (---), orden 3 F 2 (.....), orden 4 F 3 (-.-.-).

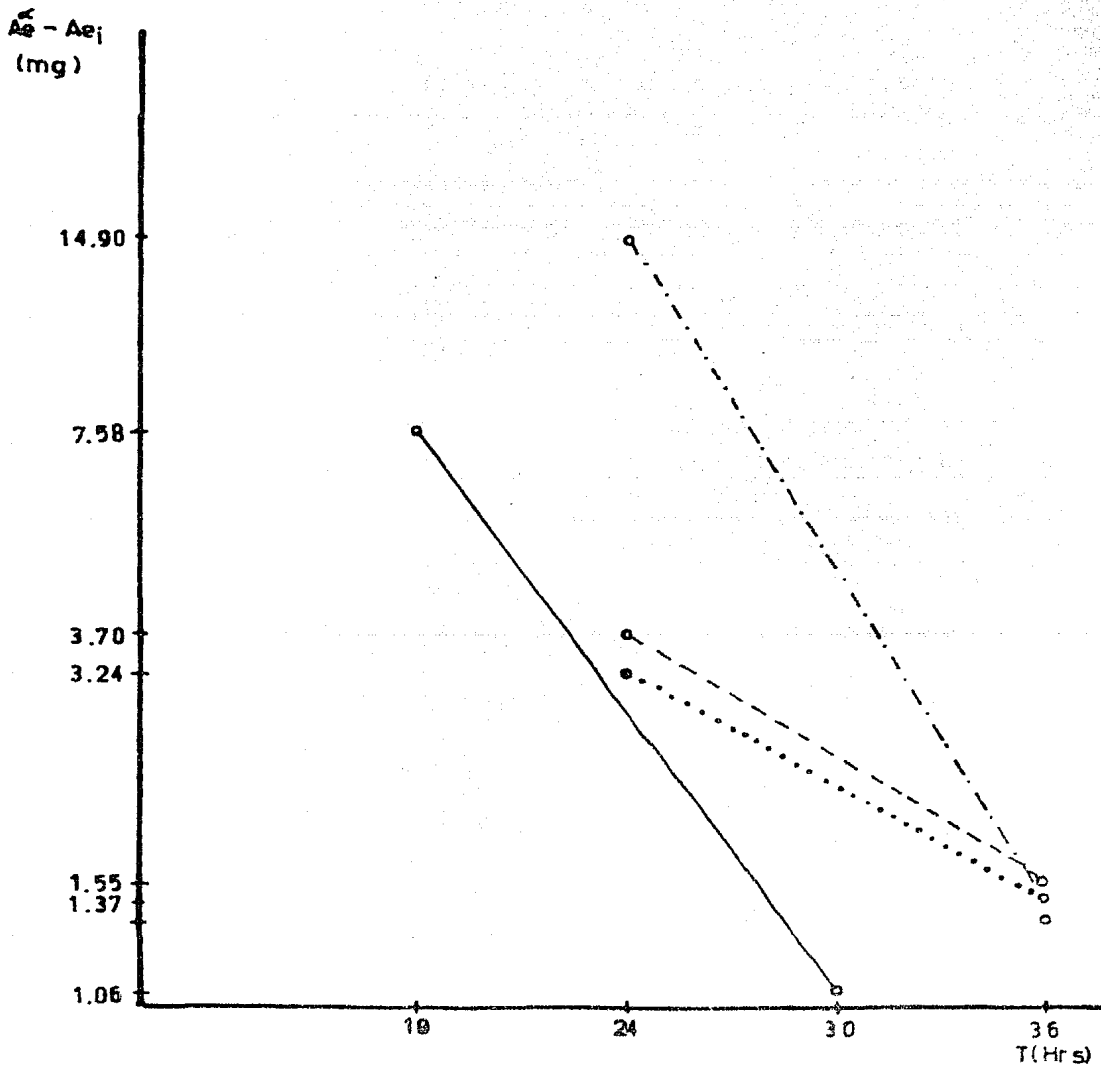


Fig. 4a: Cantidad de Salicilato que falta de ser excretado; orden 1 F. (—), orden 2 F1 (- · - ·), orden 3 F2 (· · · ·), orden 4 F3 (- - - -).

Tabla 16: Excreción Urinaria Acumulativa

Nombre: Armando Aranda Flores

Fecha: 29/8/81

Medicamento: F<sub>1</sub>

Edad: 25 años

Estatura: 170 cm

K<sub>e</sub>: 0.123 Hrs<sup>-1</sup>A<sub>e</sub><sup>∞</sup> = 235 mg

Dosis: 600 mg

Peso: 60 Kg

1/K<sub>e</sub>: 8,071 Hrs

a = -0,0634

b = 0,00136

(A<sub>T</sub>f)<sub>as</sub> = 322

t *	T	T <sub>2</sub> - T <sub>1</sub>	D O.	Vól.	A <sub>e</sub> /ml	A <sub>e</sub> <sub>i</sub>	A <sub>e</sub> <sup>∞</sup> - A <sub>e</sub> <sub>i</sub>	A <sub>e</sub> <sup>∞</sup>	$\frac{dA_e}{dT}$	$\frac{1}{K_e} \cdot \frac{dA_e}{dT}$	A <sub>T</sub> f	$\frac{(A_{Tf})}{(A_{Tf})_{as}} \cdot 100$
(Hrs)	(Hrs)	(Hrs)		(ml)	(mg/ml)	(mg)	(mg)	(mg)				
10:00	0:25	0:50	0.010	23	0.053	1.241	233.759	1,241	11,272	90,976	92.217	28.63
10:15	0:50	0:50	0.400	12.9	0.340	4.3945	229.364	5,636	14,618	117,981	123,617	38.39
10:30	0:75	0:50	0.010	54	0.053	2.114	226.450	8.550	10,718	86,504	95.054	29.51
10:45	1:00	0:75	0.600	16	0.487	7.804	218.646	16,354	18,032	145,536	161.890	50.27
11:15	1:50	1:00	0.010	106	0,053	5.720	212,926	22,074	12,682	102,356	124.400	38,65
11:45	2:00	1:00	0.010	129	0,053	6,962	205,964	29,036	22,202	179,192	208,228	64,66
12:15	2:50	1:00	0.830	23,2	0,656	15,240	190,724	44,276	25,062	202,275	246,551	76,56
12:45	3:00	2:50	0.010	182	0,053	9,822	180,902	54,098	23,422	189,045	243,143	75,51
14:45	5:00	5:00	1.060	59	0,826	48,735	132,167	102,833	27,110	218,808	321,641	99,88
17:45	8:00	7:00	1.470	77	1,127	86,817	45,350	189,650	15,649	126,304	315,954	98,12
21:45	12:00	10:00	0.750	38	0,598	22,727	22,623	212,377	3,547	28,630	241,007	74,84
3:45	18:00	12:00	0.770	20,8	0,612	12,746	9,877	225,123	1,466	11,839	236,962	73,59
9:45	24:00	12:00	0.010	90	0,053	4,857	5,020	229,980	0,634	5,117	235,097	73,01
15:45	30:00	12:00	0.010	51	0,053	2,752	2,268	232,732	0,325	2,612	235,344	73,08
21:45	36:00		0.010	21	0,053	1,133	1,135	233,865				

Tabla 17: Excreción Urinaria Acumulativa

Nombre: Victor Rosales JiménezFecha: 29/8/84Medicamento: F<sub>2</sub>Edad: 25 añosEstatura: 166 cmKe: 0.178 Hr<sup>-1</sup>Ae<sup>∞</sup> = 165 mgDosis: 600 mgPeso: 66 Kg.1/Ke: 5.607 Hra = - 0.0634b = 0.001362(A<sub>Tf</sub>)<sub>as</sub> = 243-

t (Hr)	T (Hr)	T <sub>2</sub> - T <sub>1</sub> (Hr)	Vol, (ml)	D O	Ae/ml mg/ml	Ae <sub>t</sub> (mg)	Ae <sup>∞</sup> - Ae <sub>t</sub> (mg)	Ae <sup>∞</sup> (mg)	$\frac{dAe}{dT}$	$\frac{1}{Ke} \cdot \frac{dAe}{dT}$	A <sub>Tf</sub>	$\frac{(A_{Tf})}{(A_{Tf})_{as}} \cdot 100$
10:00	0:25	0:50	23	0.32	0.281	6.483	158.517	6.483	26.226	147.049	153.532	63.18
10:15	0:50	0:50	52	0.11	0.127	6.63	151.887	13.113	23.514	131.843	144.956	59.65
10:30	0:75	0:50	95	0.01	0.053	5.127	146.76	18.240	20.94	117.41	135.65	55.82
10:45	1:00	0:75	99	0.01	0.053	5.343	141.417	23.583	17.696	99.221	122.804	50.53
11:15	1:50	1:00	66	0.1	0.120	7.929	133.488	31.512	14.401	80.768	112.28	46.20
11:45	2:00	1:00	120	0.01	0.153	6.476	127.012	37.988	13.869	77.763	115.751	47.63
12:15	2:50	1:00	137	0.01	0.153	7.393	119.619	45.381	33.028	185.188	250.569	94.88
12:45	3:00	2:50	63	0.49	0.406	25.635	93.984	71.016	30.648	171.843	242.859	99.94
14:45	5:00	5:00	100	0.63	0.509	50.905	42.999	122.001	12.3258	69.110	191.111	78.646
17:45	8:00	7:00	155	0.03	0.068	10.644	32.355	132.645	2.646	14.836	147.481	60.69
21:45	12:00	10:00	146	0.01	0.053	7.879	24.476	140.524	1.478	8.291	148.815	61.24
3:45	18:00	12:00	128	0.01	0.053	6.908	17.568	147.432	1.101	6.177	153.609	63.21
9:45	24:00	12:00	117	0.01	0.053	6.314	11.254	153.746	0.948	5.320	159.066	65.45
15:45	30:00	12:00	94	0.01	0.053	5.073	6.181	158.819	0.827	4.639	163.458	67.26
21:45	36:00		90	0.01	0.053	4.857	1.324	163.676				

Tabla: 18: Excreción Urinaria Acumulativa

Nombre: José Luis Sánchez Ramos

Fecha: 29/8/84

Medicamento: F<sub>3</sub>

Edad: 32 años

Estatura: +168 cm

Ke: 0.102 Hr<sup>-1</sup>

Ae<sup>∞</sup> = 157 mg

Dosis: 600 mg

Peso: 68 Kg 1/Ke: 9.73

a = -0.0634

b = 0.00136

(A<sub>Tf</sub>)<sub>as</sub> = 282

t (Hr)	T (Hr)	T <sub>2</sub> - T <sub>1</sub> (Hr)	Vol. (ml)	D O	Ae/ml mg/ml	Ae <sub>1</sub> (mg)	Ae <sup>∞</sup> - Ae <sub>1</sub> (mg)	Ae <sup>∞</sup> (mg)	$\frac{dAe}{dT}$	$\frac{1}{Ke} \cdot \frac{dAe}{dT}$	A <sub>Tf</sub>	$\frac{(A_{Tf})}{(A_{Tf})_{as}} \cdot 100'$
10:00	0:25	0:50	11,2	0,150	0,156	1,757	155,243	1,757	13,776	134,040	135,797	40,77
10:15	0:50	0:50	23	0,24	0,223	5,131	150,112	6,888	22,528	219,197	226,085	67,89
10:30	0:75	0:50	18	0,40	0,340	6,133	143,979	13,021	24,664	239,98	253,19	76,033
10:45	1:00	0:75	24,2	0,285	0,256	6,199	137,78	19,220	21,122	205,523	224,743	67,49
11:15	1:50	1:00	28,	0,405	0,344	9,643	128,137	28,863	20,521	199,669	228,532	68,628
11:45	2:00	1:00	28	0,465	0,388	10,878	117,259	39,741	21,153	205,818	245,559	73,74
12:15	2:50	1:00	21,8	0,64	0,517	11,275	105,984	51,016	28,972	281,897	332,913	99,97
12:45	3:00	2:50	13,2	1,76	1,340	17,697	88,287	68,713	18,948	184,364	253,077	75,99
14:45	5:00	5:00	58,2	0,63	0,509	29,673	58,614	98,386	11,285	109,803	208,189	62,51
17:45	8:00	7:00	73	0,431	0,366	26,752	31,862	185,138	6,082	59,182	184,320	55,35
21:45	12:00	10:00	60,9	0,290	0,259	15,825	16,037	140,963	2,27	22,091	163,054	48,96
3:45	18:00	12:00	61	0,09	0,112	6,888	9,157	147,843	0,87	8,4667	159,309	46,93
9:45	24:00	12:00	66	0,01	0,053	3,562	5,595	151,405	0,42	4,09	155,495	46,69
15:45	30:00	12:00	11	0,120	0,134	1,483	4,112	152,888	0,33	3,214	156,102	46,87
9:45	36:00		46	0,01	0,053	2,432	1,63	155,37				

Tabla 19: Excreción Urinaria Acumulativa

Nombre: Hugo Segundo Lazcano

Fecha: 29/8/84

Medicamento: F<sub>4</sub>

Edad: 25 años

Estatura: 165 cm

Ke: 0.141 Hr<sup>-1</sup>

Ae<sup>∞</sup> = 220 mg

Dosis: 600 mg

Peso: 66Kg

1/Ke: 7.062 Hr

a = -0.0634

b = 0.00136

(A<sub>Tf</sub>)<sub>as</sub> = 857

t (Hrs)	T (Hrs)	T <sub>2</sub> - T <sub>1</sub> (Hr)	Vol, (ml)	D O	Ae/ml mg/ml	Ae <sub>i</sub> (mg)	Ae <sup>∞</sup> - Ae <sub>i</sub> (mg)	Ae <sup>∞</sup> (mg)	$\frac{dAe}{dT}$	$\frac{1}{Ke} \cdot \frac{dAe}{dT}$	A <sub>Tf</sub>	$\frac{(A_{Tf})}{(A_{Tf})_{as}} \cdot 100$
10:00	0:25	0:50	31	0.135	0.145	4,522	215.478	4,522	30.4	214.684	219.206	25.57
10:15	0:50	0:50	36	0.34	0.296	10.678	204.8	15.20	53.014	374.384	389.58	45.45
10:30	0:75	0:50	45	0.415	0.351	15.829	188.971	31.029	67.346	475.597	506.626	59.11
10:45	1:00	0:75	26	0.87	0.686	17.644	171.127	48.873	62.433	440.904	489.777	57.15
11:15	1:50	1:00	35.4	1.05	0.818	28.981	142.146	77.854	107.496	759.094	836.948	97.66
11:45	2:00	1:00	112	0.89	0.701	78.515	63.631	156.369	99.096	699.815	856.184	99.90
12:15	2:50	1:00	115	0.18	0.178	20.581	43.05	176.950	37.25	263.059	440.009	51.34
12:45	3:00	2:50	50	0.39	0.333	16.669	26.381	193.619	11.1236	78.554	272.16	31.75
14:45	5:00	5:00	18.4	0.76	0.605	11.14	15.241	204.759	3.307	23.356	228.115	26.61
17:45	8:00	7:00	100	0.01	0.053	5.397	9.844	210.156	1.596	11.213	221.429	25.83
21:45	12:00	10:00	76	0.04	0.076	5.778	4.066	215.934	0.804	5.68	221.614	25.85
3:45	18:00	12:00	42	0.01	0.052	2.226	1.8	218.200				

Tabla 20: Grado de Biodisponibilidad

Fecha: 29/8/84

Medicamento Estándar: F<sub>1</sub>

Ae<sup>α</sup><sub>(es)</sub>: 309 mg

Dosis: 600 mg

Preparación	Ae <sup>α</sup> <sub>(X)</sub> (mg)	D <sub>(X)</sub> (mg)	EBA (%)
F <sub>2</sub>	165.0	584	54.86
F <sub>3</sub>	157.0	584	52.20
F <sub>4</sub>	220.0	600	71.19
F <sub>1</sub>	235	600	76.05



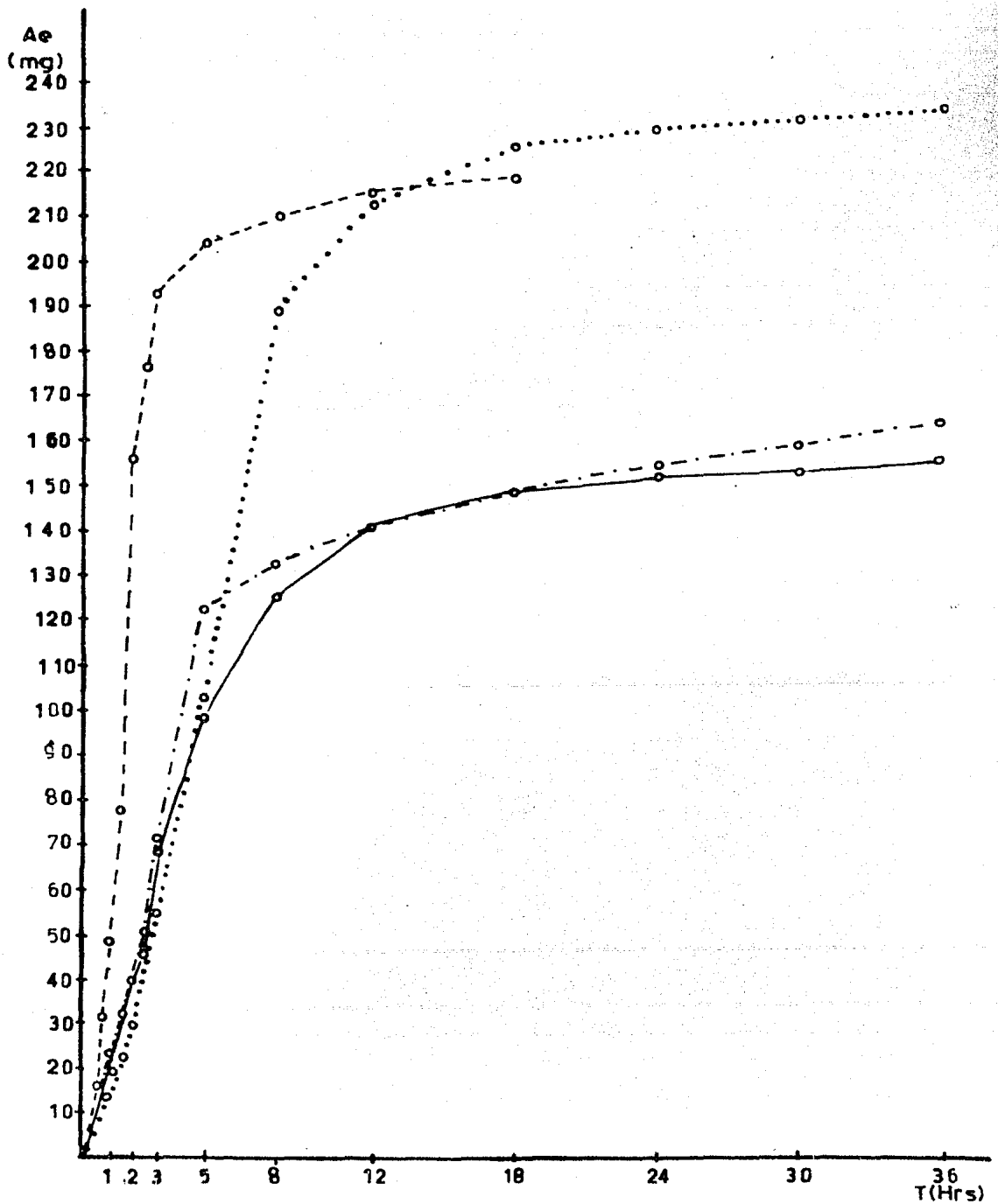


Fig: 5: Excreción Urinaria Acumulativa: orden 1 F3 (—), orden 2 F2 (---), orden 3 F1 (.....), orden 4 F4 (-.-.-).

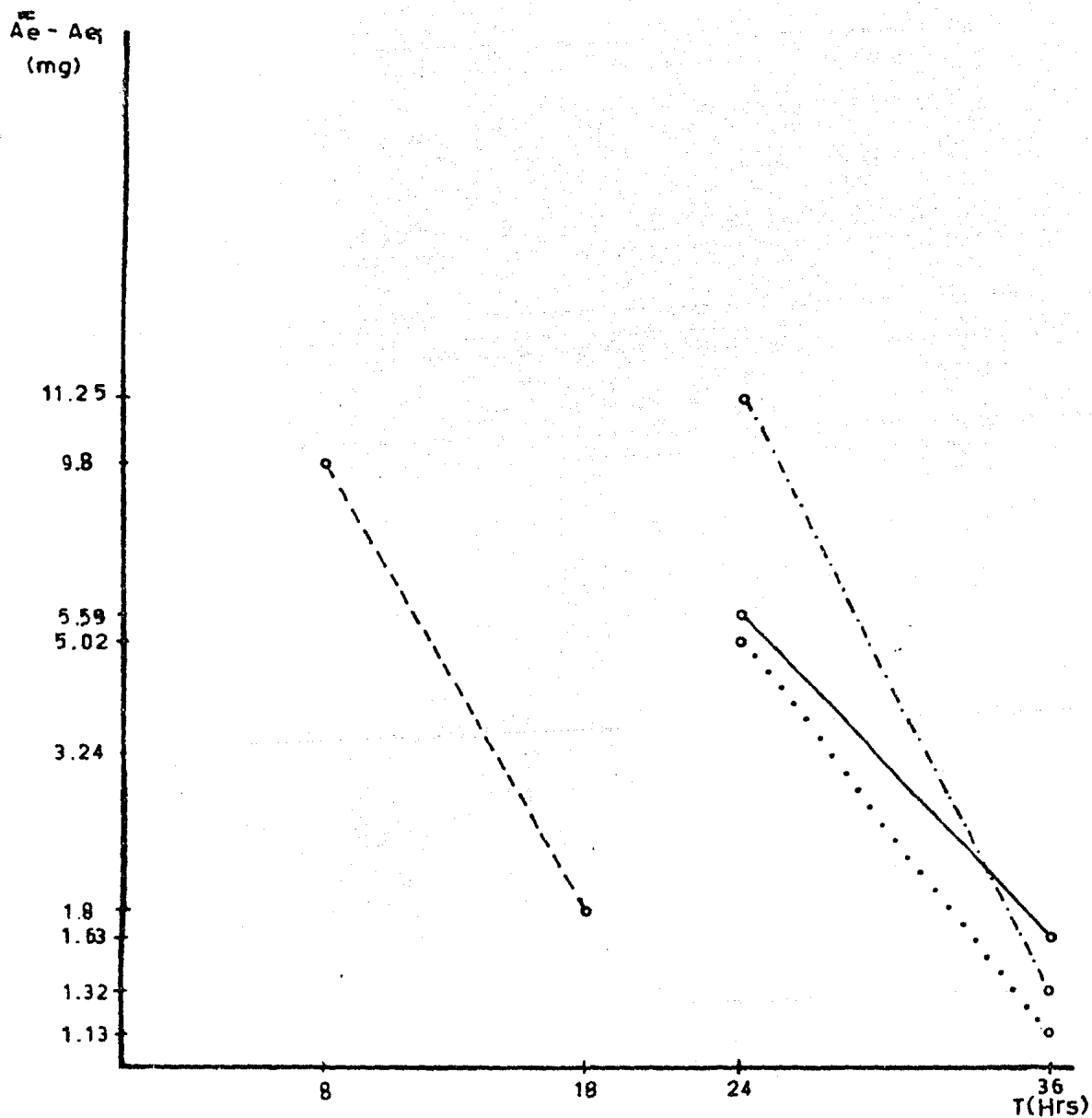


Fig.5a: Cantidad de Salicilatos que falta de ser excretado: orden 1 F 3  
 (—) orden 2 F 2 (- - -), orden 3 F 1 (· · · · ·), orden 4 F 4  
 (- · - · -).

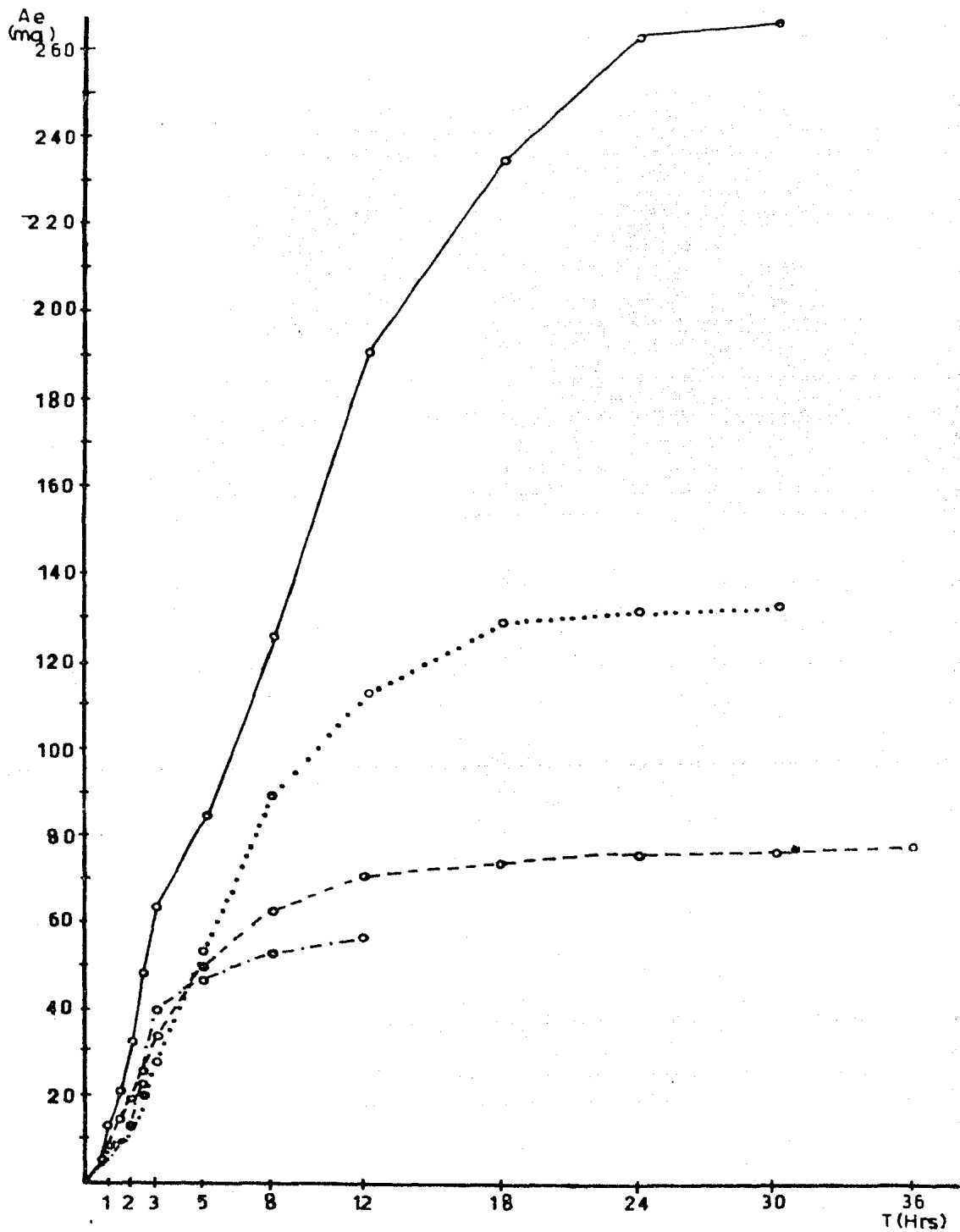


Fig. 6: Excreción Urinaria Acumulativa para el orden 1: semana 1 F 1  
 (—) semana 2 F 2 (---) semana 3 F 4 (.....) semana 4 F 3  
 (-.-.-)

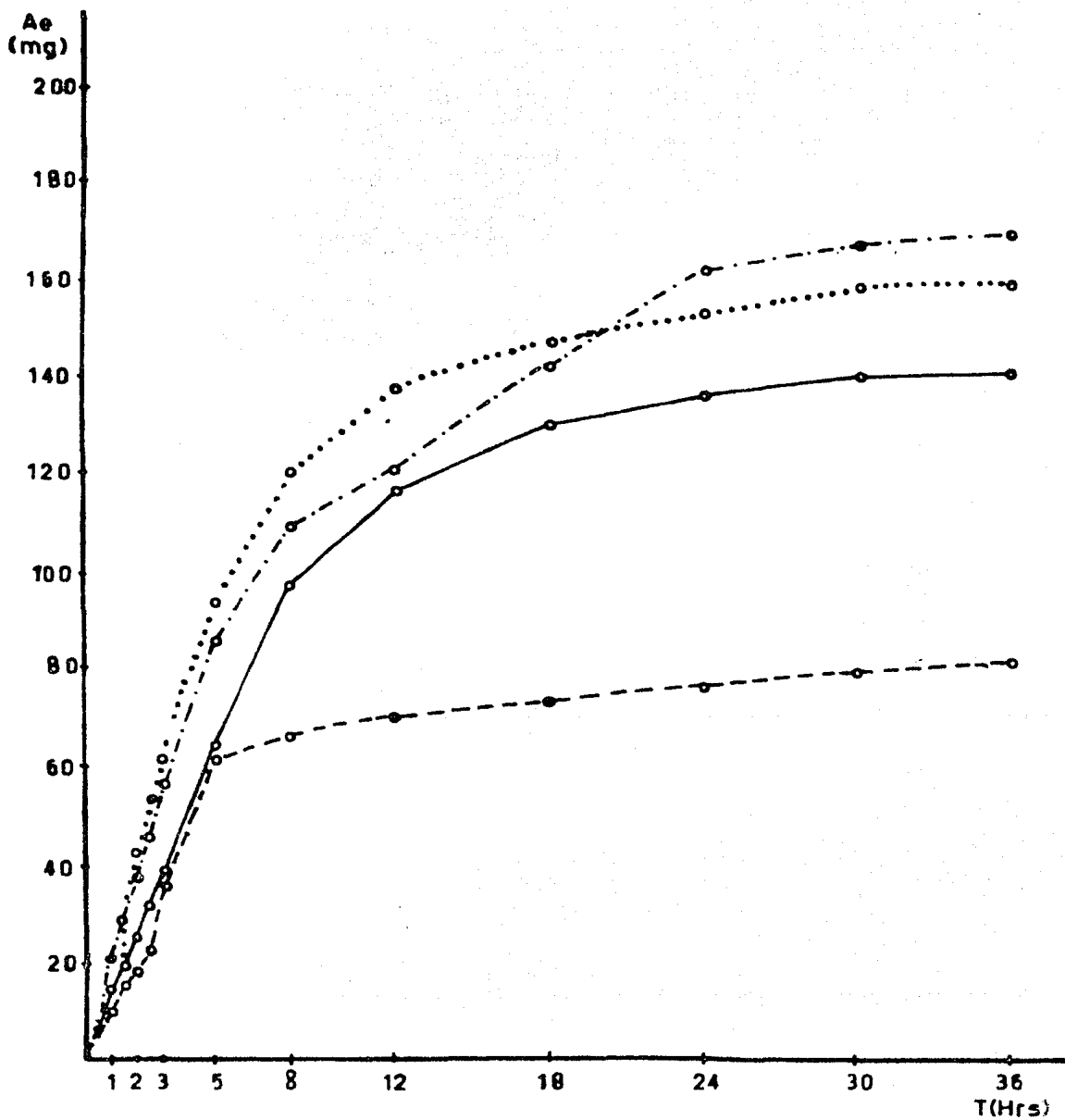


Fig. 7: Excreción Urinaria Acumulativa para el orden 2: semana 1 F 3 (— · — · —), semana 2 F 4 (—), semana 3 F 1 (·····), semana 4 F 2 (---).

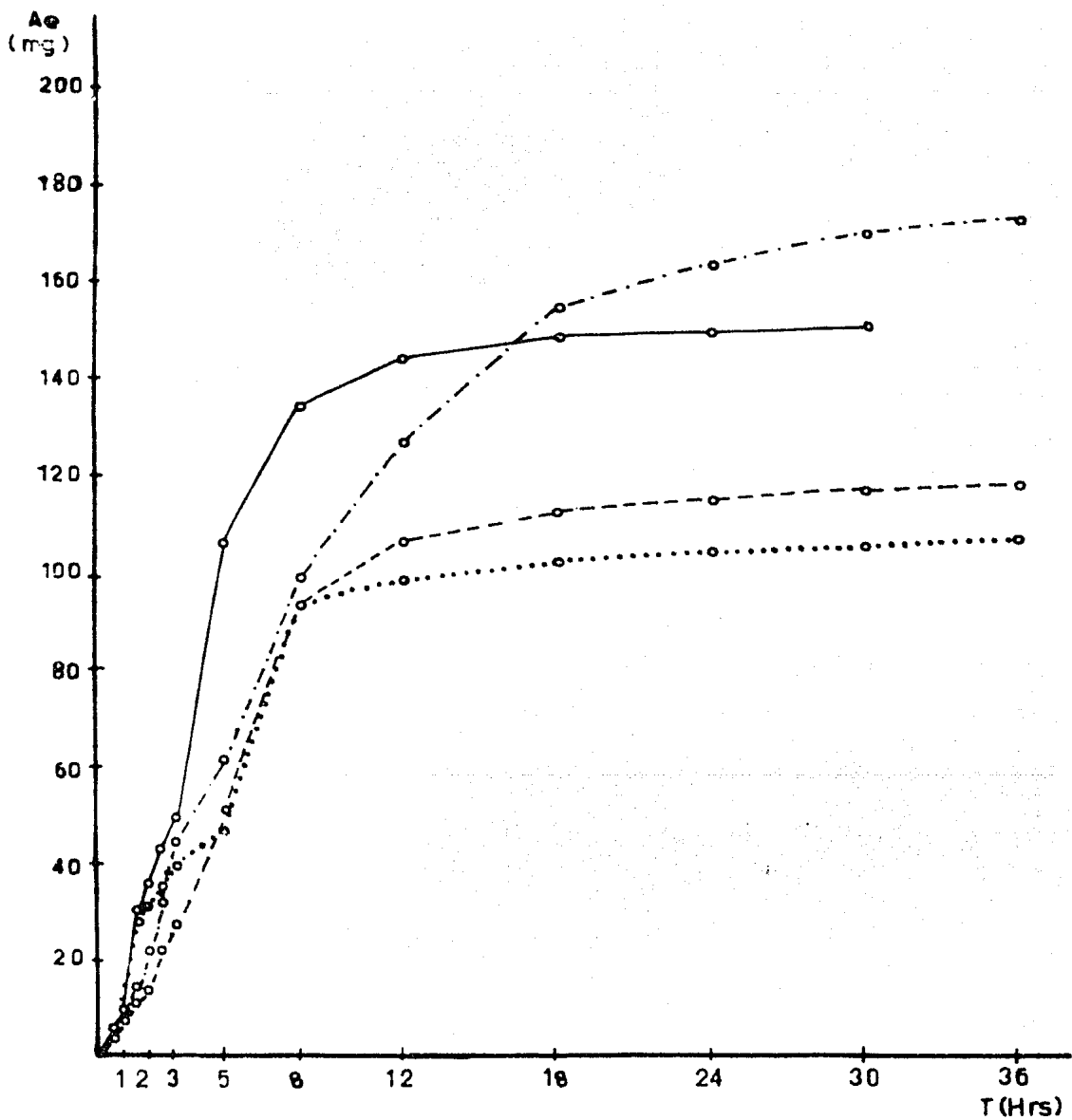


Fig. 8: Excreción Urinaria Acumulativa para el orden 3: semana 1 F 4 (—), semana 2 F 3 (- · - ·), semana 3 F 2 (- - -), semana 4 F 1 (· · ·).

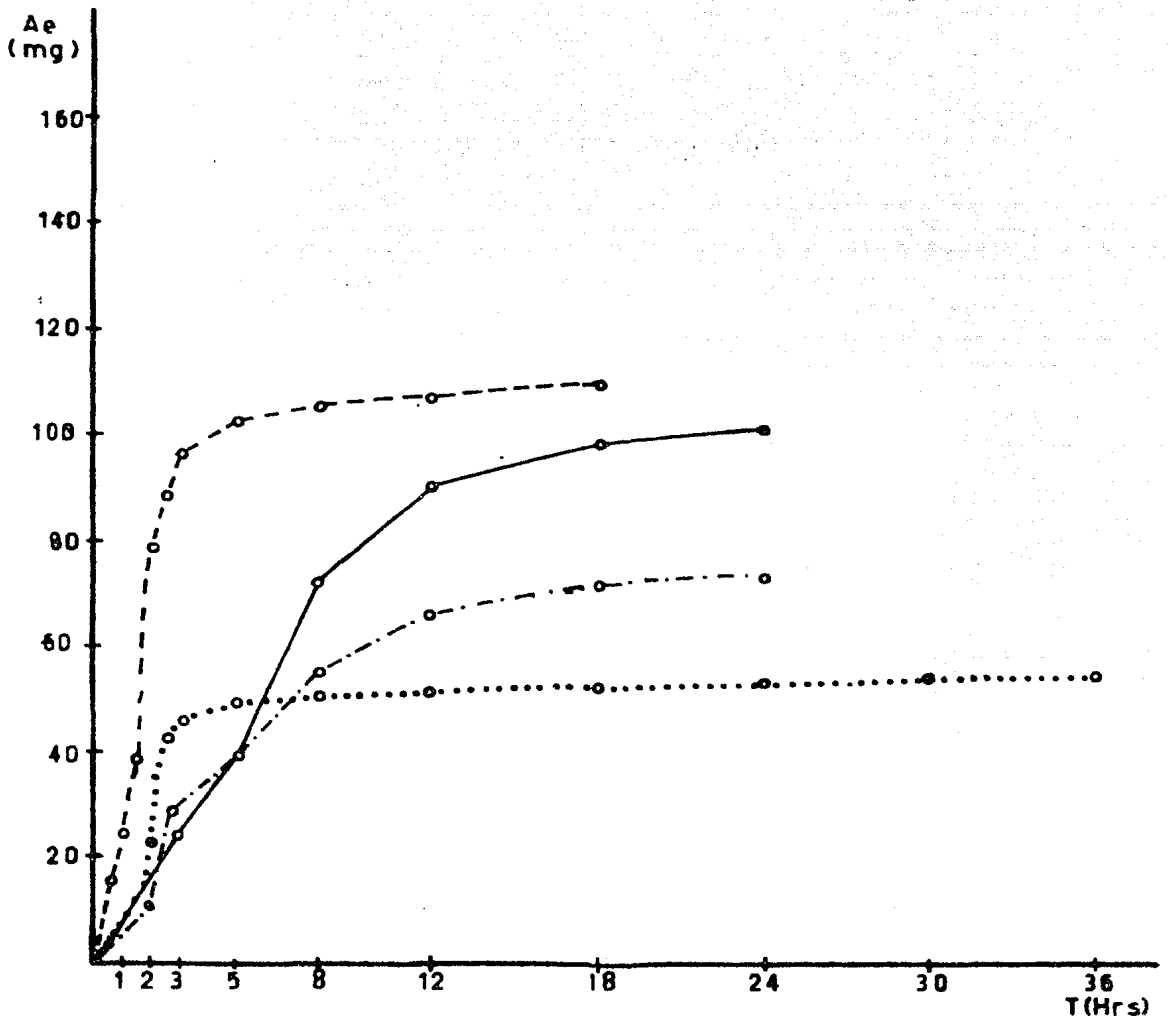


Fig: 9: Excreción Urinaria Acumulativa para el orden 4: semana 1 F 2  
 (—), semana 2 F 1 (---), semana 3 F 3 (.....), semana 4 F 4  
 (-.-.-).

Tabla 21: Excreción Urinaria Acumulativa (promedio de las cuatro semanas)

Medicamento:  $F_1$        $Ae^{\infty} = 351$        $Ke = 0.182$        $(A_{Tf})_{as} = 388$

Dosis: 600 mg       $1/ke = 5.472$

t (Hrs)	T (Hrs)	$T_2 - T_1$ (Hrs)	Vol. (ml)	D O	$Ae$ /ml mg/ml	$Ae_1$ (mg)	$\bar{Ae} - Ae_1$ (mg)	$\bar{Ae}$ (mg)	$\frac{dAe}{dT}$	$\frac{1}{Ke} \cdot \frac{dAe}{dT}$	$A_{Tf}$	$\frac{(A_{Tf})}{(A_{Tf})_{as}} \cdot 100$
9:05	0:25	0:50	15.37	0.133	0.144	2,219	348.781	2.219	16.89	92.422	94'64	24.39
9:20	0:50	0:50	15.7	0.476	0.396	6,226	342.555	8.445	31.528	172.521	180.966	46.64
9:35	0:75	0:50	23.4	0.491	0.407	9,538	333.017	17.983	51.984	284.456	302.409	77.94
9:50	1:00	0:75	31.5	0.647	0.522	16,454	316.563	34.437	56.874	311.218	345.655	89.08
10:20	1:50	1:00	71.5	0.435	0.366	26,202	290.361	60.639	45.937	25'367	312.006	80.41
10:50	2:00	1:00	100	0.205	0.197	19,735	270.626	80.374	48.562	265.731	346.105	89.20
11:20	2:50	1:00	48.8	0.74	0.590	28,82	241.799	109.201	50.601	276.888	386.089	99.50
11:50	3:00	2:50	112.	0.20	0.194	21,77	220.025	130.975	22.963	125.656	256.631	66.14
13:50	5:00	5:00	73.5	0.596	0.484	35,63	184.39	166.61	22.299	122.023	288.633	74.38
16:50	8:00	7:00	93	1.046	0.815	75.86	108.527	242.473	18.102	99.058	341.531	88.02
20:50	12:00	10:00	98.75	0.637	0.515	50.85	57.67	293.330	8.262	45.21	338.54	87.25
2:50	18:00	12:00	76.95	0.498	0.412	31,764	25.906	325.094	3.954	21.639	346.733	89.36
8:50	24:00	12:00	124.5	0.108	0.126	15,69	10.216	340.784	1.887	10.33	351.114	90.49
14:50	30:00	12:00	61.75	0.09	0.112	6.965	3.251	347.749	0.756	4.138	351.887	90.69
20:50	36:00		35.5	0.017	0.059	2.111	1.14	349.860				

Tabla 22: Excreción Urinaria Acumulativa (promedio de las cuatro semanas)

Medicamento:  $F_2$   $Ae^{\infty} = 221$   $Ke = 0.148$   $(A_T f)_{as} = 299$

Dosis:  $584$   $1/ke = 6.729$   $a = 0.0634$   $b = 0.00136$

t (Hrs)	T (hrs)	$T_2 - T_1$ (Hrs)	Vol (ml)	D O	$Ae/ml$ mg/ml	$Ae_i$ (mg)	$Ae^{\infty} - Ae_i$ (mg)	$Ae^{\infty}$ (mg)	$\frac{dAc}{dT}$	$\frac{1}{Ke} \cdot \frac{dAc}{dT}$	$A_T f$	$\frac{(A_T f)}{(A_T f)_{as}} \cdot 100$
9:05	0:25	0:50	21,37	0,38	0,326	6,967	214,033	6,967	25,784	173,5	180,46	60,35
9:20	0:50	0:50	39,62	0,14	0,149	5,925	208,108	12,892	25,898	174,267	187,159	62,59
9:35	0:75	0:50	36,97	0,195	0,19	7,024	201,084	19,916	27,69	186,326	206,242	68,97
9:50	1:00	0:75	72,25	0,065	0,094	6,821	194,263	26,737	36,386	249,845	271,582	90,83
10:20	1:50	1:00	83	0,272	0,246	20,469	173,794	47,206	28,542	192,059	239,265	80,02
10:50	2:00	1:00	90,45	0,058	0,089	8,073	165,721	55,279	20,751	139,635	194,912	65,18
11:20	2:50	1:00	107,5	0,097	0,117	12,678	153,043	67,957	34,147	229,775	297,732	99,57
11:50	3:00	2:50	82,62	0,29	0,259	21,469	131,574	89,426	30,867	140,415	229,841	76,86
12:50	5:00	5:00	62	0,61	0,495	30,699	100,875	120,125	16,45	110,692	230,817	77,19
16:50	8:00	7:00	99,25	0,643	0,519	51,55	49,324	171,676	10,459	70,38	242,056	80,95
20:50	12:00	10:00	62,25	0,41	0,348	21,66	27,66	193,34	3,448	23,202	216,542	72,42
2:50	18:00	12:00	83,25	0,146	0,153	12,818	14,842	206,158	1,178	11,563	217,721	72,81
8:50	24:00	12:00	60,86	0,111	0,128	7,804	7,038	213,962	0,906	6,100	220,062	73,59
14:50	30:00	12:00	57	0,01	0,053	3,076	3,962	217,038	0,487	3,283	220,321	73,68
20:50	36:00		51,5	0,01	0,053	2,779	1,183	219,817				



Tabla: 23: Excreción Urinaria Acumulativa (promedio de las cuatro semanas)

Medicamento:  $F_3$   $A_c^{\infty} = 265$   $K_e = 0.1585$   $1/k_e = 6.305$   $(A_{Tf})_{as} = 540$

Dosis:  $584$

t (Hrs)	T (Hrs)	$T_2 - T_1$ (Hrs)	Vol. (ml)	D O	$A_c/m1$ mg/ml	$A_{c_i}$ (mg)	$A_c^{\infty} - A_{c_i}$ (mg)	$A_c^{\infty}$ (mg)	$\frac{dA_c}{dT}$	$\frac{1}{K_e} \cdot \frac{dA_c}{dT}$	$A_{T,c}$	$\frac{(A_{Tf}) \cdot 100}{(A_{Tf})_{as}}$
9:05	0:25	0:50	15.52	0.158	0.162	2,526	262,474	2,526	18,840	118,786	121,310	22,464
9:20	0:50	0:50	22.25	0.258	0.309	6,894	255,580	9,420	29,530	186,186	195,606	36,223
9:25	0:75	0:50	18.25	0.523	0.431	7,868	247,712	17,288	35,798	225,706	242,994	44,998
9:50	1:00	0:75	31.05	0.376	0.323	10,031	237,681	27,319	33,680	212,352	239,671	44,383
10:20	1:50	1:00	77.75	0.202	0.195	15,229	222,452	42,548	32,018	201,873	244,421	45,263
10:50	2:00	1:00	97	0.172	0.173	16,789	205,663	59,337	46,025	290,187	349,524	64,726
11:20	2:50	1:00	76.7	0.455	0.381	29,236	176,427	88,573	71,287	449,464	538,037	99,636
11:50	3:00	2:50	91.3	0.563	0.460	42,051	134,376	130,624	29,161	183,863	314,487	58,238
13:50	5:00	5:00	100.05	0.356	0.308	30,853	103,523	161,477	14,476	91,276	252,753	46,806
16:50	8:00	7:00	72.75	0.713	0.570	41,531	61,992	203,008	9,182	57,938	260,946	48,323
20:50	12:00	10:00	83.47	0.308	0.273	22,794	39,198	225,802	4,448	28,048	253,850	47,009
2:50	18:00	12:00	65.5	0.387	0.331	21,692	17,506	247,494	2,442	15,401	262,895	48,684
8:50	24:00	12:00	100.25	0.04	0.076	7,621	9,885	255,115	1,147	7,232	262,347	48,582
14:50	30:00	12:00	28.2	0.233	0.217	6,145	3,740	261,260	0,700	4,419	265,679	49,199
20:50	36:00		33.7	0.03	0,068	2,266	1,474	263,526				

Tabla 24: Excreción Urinaria Acumulativa (promedio de las cuatro semanas)

Medicamento: F<sub>4</sub>       $A_c^{\infty} = \underline{348.877}$        $K_c = \underline{0.1420}$        $1/k_e = \underline{7.0391}$        $(A_T f)_{as} = \underline{714}$

Dosis: 600 mg

t (Hrs)	T (Hrs)	T <sub>2</sub> - T <sub>1</sub> (Hr)	Vol. (ml)	D O	Ae/ml mg/ml	Ae <sub>i</sub> (mg)	Ae <sup>∞</sup> - Ae <sub>i</sub> (mg)	Ae <sup>∞</sup> (mg)	$\frac{dAe}{dT}$	$\frac{1}{K_c} \cdot \frac{dAe}{dT}$	A <sub>T</sub> f	$\frac{(A_T f)}{(A_T f)_{as}} \cdot 100$
9:05	0:25	0:50	16	0,84	0,664	10,628	338,249	10,628	34,180	240,596	251,224	35,185
9:10	0:50	0:50	28,5	0,245	0,226	6,462	331,787	17,090	55,694	392,035	409,125	57,300
9:25	0:75	0:50	36,95	0,728	0,581	21,385	310,402	38,475	80,706	568,097	606,572	84,954
9:50	1:00	0:75	41,25	0,562	0,459	18,968	291,434	57,443	59,776	420,769	712,203	99,748
10:20	1:50	1:00	90,1	0,327	0,287	25,864	265,57	83,307	58,468	411,562	494,869	69,309
10:50	2:00	1:00	133	0,27	0,245	32,604	232,966	115,911	52,058	366,441	482,352	67,556
11:20	2:50	1:00	125,75	0,147	0,154	19,454	213,512	135,365	47,529	334,561	469,926	65,815
11:50	3:00	2:50	82,22	0,401	0,341	28,075	185,437	163,440	32,741	230,468	393,908	55,169
13:50	5:00	5:00	82,05	0,828	0,655	53,778	131,659	217,218	21,923	154,322	371,540	52,036
16:50	8:00	7:00	80,5	0,88	0,693	55,840	75,819	273,058	12,844	90,414	363,472	50,906
20:50	12:00	10:00	60,07	0,708	0,567	34,072	41,747	307,130	4,814	33,889	341,019	47,761
2:50	18:00	12:00	82	0,17	0,171	14,072	27,675	321,202	2,562	18,035	339,237	47,512
8:50	24:00	12:00	76	0,235	0,219	16,675	11,000	337,877	1,700	11,967	349,844	48,997
14:50	30:00	12:00	51	0,036	0,073	3,727	7,273	341,604	0,750	5,279	346,883	48,583
20:50	36:00		86	0,02	0,061	5,273	2,000	346,877				

$$ABC_1^5 = \frac{1}{2} (Y_1 + 2 (Y_2 + \dots + Y_{14}) + Y_{15})$$

Para F<sub>3</sub>

$$ABC_1^{15} = \frac{1}{2} ( 18.84 + 2(29.53+35.798+33.68+37.018+46.025+71.287 \\ +29.161+14.476+9.182+4.448+2.442+1.147) \\ +0.700$$

$$ABC_1^{15} = 318.964$$

Para F<sub>4</sub>

$$ABC_1^{15} = \frac{1}{2} (34.18+2(55.694+80.706+59.776+58.468+52.058+47.529 \\ +32.741+21.923+12.844+4.814+2.562+1.7))+0.75$$

$$ABC_1^{15} = 448.28$$

Para F<sub>1</sub>

$$ABC_1^{15} = \frac{1}{2} (16.89+2(31,528+51,984+56,874+45.937+48.562+50.601 \\ +22.963+22.299+18.102+8.262+3.954+1.887))+0.756$$

$$ABC_1^{15} = 371.776$$

Para F<sub>2</sub>

$$ABC_1^{15} = \frac{1}{2} (25.784+2(25,898+27,69+36,386+28,542+20,751+34,147 \\ +20,867+16,45+10,459+3,448+1,718+0,906))+0,487$$

$$ABC_1^{15} = 240.397$$

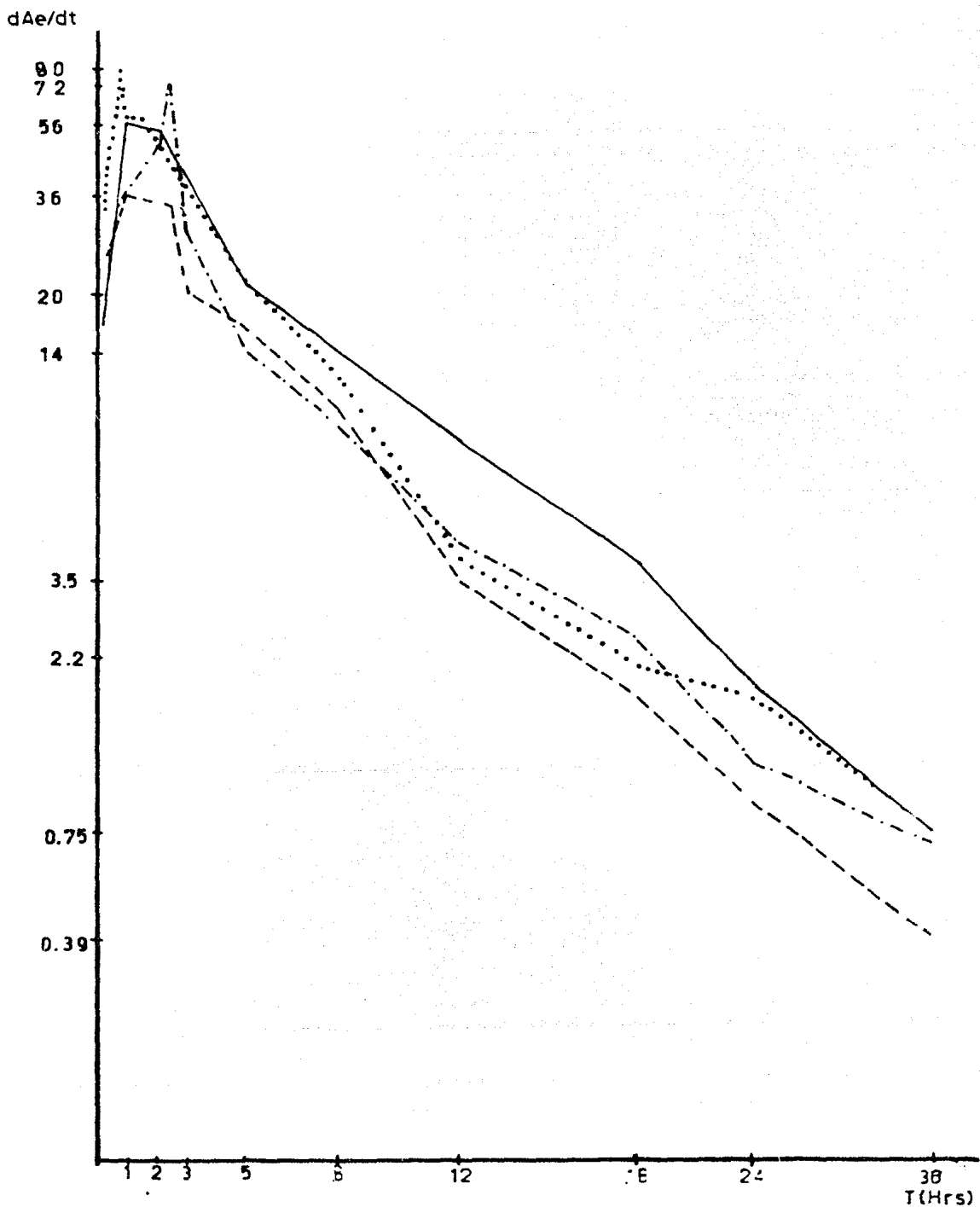


Fig. 10: Area Bajo la Curva de valor promedio para cada medicamento a partir de los resultados de las cuatro semanas F 1 (—), F 2 (---), F 3 (- · - · -), F 4 (·····).

IXD 2. Análisis Estadístico.

Orden	Semana				
	1	2	3	4	
1	712.49	37.90	85.76	52.20	348.35
2	93.76	109.70	103.23	54.86	361.55
3	98.05	115.04	70.82	76.05	359.96
4	68.16	48.22	36.90	71.19	224.47
	432.46	310.86	296.71	254.3	1294.33

$$CM = \frac{(1294.33)^2}{16} = 104705.63$$

$$SC_T = (172.49^2 + 93.76^2 + 98.05^2 + 68.16^2 + 37.90^2 + 109.70^2 + 115.04^2 + 48.22^2 + 85.76^2 + 103.23^2 + 70.82^2 + 36.90^2 + 52.20^2 + 54.86^2 + 76.05^2 + 71.19^2) - 104705.63 = 18101.937$$

$$SC_{Osf} = 122807.57$$

$$SC_O = \frac{348.35^2 + 361.55^2 + 359.96^2 + 224.47^2}{4} - 104705.63 = 3300.393$$

$$SC_f = \frac{399.99^2 + 231.74^2 + 297.9^2 + 364.7^2}{4} - 104705.63 = 4155.847$$

$$SC_e = 122807.566 - 108006.026 - 109090.23 - 108861.48 + 2(104705.63)$$

$$SC_e = -203150.17 + 209411.26 = 6261.0949$$

Tabla de Análisis de Varianza

Fuente		SC	gl	CM	(F)
Sujeto	$SC_O$	3300.396	3		
Semana	$SC_S$	4384.596	3		
Fórmula	$SC_F$	4155.846	3	1335.283	1.328
Error		6261.094	6	1043.516	

El F calculado para las formulaciones (1.328) es menor que el valor de la F de tablas (4.76), por lo que la hipótesis nula  $H_0$  no es rechazada. Los productos son bioequivalentes,

## X. Conclusión

El estudio de biodisponibilidad relativa efectuado a tabletas de ácido acetil salicílico con semilla de Amaranthus paniculatus - como agente desintegrante reflejó una biodisponibilidad semejante a la presentada por las tabletas que contienen almidón de maíz, por lo que podemos decir que la semilla de Amaranthus paniculatus tiene una buena acción desintegrante.

Por lo que respecta a la validación del método analítico podemos decir que; presenta linealidad en un intervalo de concentración que va de 50 a 480 mg/ml de ácido acetil salicílico a 580 nm, no presenta exactitud.

Pero dado que, se trata de un estudio de biodisponibilidad relativa, los errores sistemáticos son eliminados, lo que hace que no afecte el que el método analítico no sea exacto mientras que presente precisión.

**XI. Recomendaciones.**

Sería adecuado efectuar este estudio con un mayor número de vo-luntarios, para que sea más significativo el estudio.



**A P E N D I C E I**

**Constancia Médica  
Y  
Aceptación como Voluntarios**



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO



A QUIEN CORRESPONDA  
P R E S E N T E.

El que suscribe Médico Apolinar Ramos Contreras con título de MEDICO CIRUJANO, registro de la Dirección General de Profesiones No. 565161; de la Secretaría de Salubridad y Asistencia No 72459; Fral. de Hda. RACA 540108 y adscrito a la Dirección General de Servicios Médicos de la Universidad Nacional Autónoma de México.

H A C E C O N S T A R

Que habiendo practicado EXAMEN MEDICO a: Armando Aranda Flores alumno (a) de esta institución se le encontro SANO por lo que se extiende la presente para los fines legales que le convengan.  
Dada en la Ciudad de México Distrito Federal a los 24 dias del mes de Julio de 198 4.

ATENTAMENTE



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO



A QUIEN CORRESPONDA  
P R E S E N T E.

El que suscribe Médico Apolinar Ramos Contreras con título de MEDICO CIRUJANO, registro de la Dirección General de Profesiones No. 565161; de la Secretaría de Salubridad y Asistencia No 72459; Fral. de Hda. RACN 540108 y adscrito a la Dirección General de Servicios Médicos de la Universidad Nacional Autónoma de México.

H A C E C O N S T A R

Que habiendo practicado EXAMEN MEDICO a: Victor Rosales Jimenez alumno (a) de esta institución se le encontro SANO por lo que se extiende la presente para los fines legales que le convengan.

Dada en la Ciudad de México Distrito Federal a los 24 dias del mes de Julio de 1984.

ATENTAMENTE

107A



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO



A QUIEN CORRESPONDA  
P R E S E N T E.

El que suscribe Médico Apblinar Ramos Contreras con título de MEDICO CIRUJANO, registro de la Dirección General de Profesiones No. 565161; de la Secretaría de Salubridad y Asistencia No 72459; Pral. de Hda. RACA 540108 y adscrito a la Dirección General de Servicios Médicos de la Universidad Nacional Autónoma de México.

H A C E C O N S T A R

Que habiendo practicado EXAMEN MEDICO a: M. en C. José Luis Sánchez Ramos alumno (a) de esta institución se le encontro SANO por lo que se extiende la presente para los fines legales que le convengan.

Dada en la Ciudad de México Distrito Federal a los 24 dias del mes de Julio de 1984.

ATENTAMENTE

SECRETARÍA DE SALUBRIDAD Y ASISTENCIA MÉDICA  
*[Firma]*  
PLAZA DE LA UNIVERSIDAD



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO



A QUIEN CORRESPONDA  
P R E S E N T E.

El que suscribe Médico Apolinar Ramos Contreras con título de MEDICO CIRUJANO, registro de la Dirección General de Profesiones No. 565161; de la Secretaría de Salubridad y Asistencia No 72459; Fral. de Hda. RICA 540108 y adscrito a la Dirección General de Servicios Médicos de la Universidad Nacional Autónoma de México.

H A C E C O N S T A R

Que habiendo practicado EXAMEN MEDICO a: Martin Hugo Segundo Lazcano alumno (a) de esta institución se le encontro SANO por lo que se extiende la presente para los fines legales que le convengan.  
Dada en la Ciudad de México Distrito Federal a los 24 dias del mes de Julio de 1984.

ATENTAMENTE

DEPTO. DE SALUD PUBLICA  
COMPLEJO MEDICO  
PLANTEL "B" DE ZARAGOZA

Universidad Nacional Autónoma de México  
Escuela Nacional de Estudios Profesionales  
Zaragoza

Yo Armando Aranda Flores con domicilio en la calle de Josefa Ortíz de Domínguez # 9, colonia Año de Juárez, siendo mayor de 18 años y de cuerpo y mente sana, voluntariamente y sin fuerza o presión consiento en participar en el procedimiento de laboratorio diseñado - - para estudiar la biodisponibilidad que presentan los medicamentos - - que al final se indicaran.

Mis compañeros voluntarios y yo ingerimos dos tabletas de Acido Acetil Salicílico, después de un ayuno de toda la noche y se colectará la orina por las siguientes 36 hrs. De los tipos de medicamentos usados en el experimento dos han sido aprobados por la Secretaría de Salubridad y Asistencia (Asawin y Ascriptin D/A) y los otros dos son medicamentos utilizados en trabajos de tesis anteriores (con almidón de maíz y semilla de Amaranthus paniculatus como agente desintegran-te respectivamente).

He sido informado y he entendido la naturaleza, duración y propósitos del experimento y de los métodos y formas en las cuales - - estos van a ser conducidos, así como también, los riesgos y malesta-res que pueden ser esperados en mi salud y persona los cuales pueden posiblemente provenir a partir de mi participación en el procedimiento experimental.

No tomaré ningún tipo de fármaco 48 hrs., antes del experimento y no estoy siguiendo actualmente ningún tipo de terapia con medica-mentos. Estoy consciente de no tener enfermedad gastrointestinal o - alergia contra el fármaco.

Tengo entendido que puedo revocar mi consentimiento dado por es

crito y que puedo retirarme del experimento en cualquier momento.

Certifico que estoy listo y que he entendido totalmente ésta --  
forma de consentimiento.

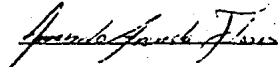
Preparaciones a ser estudiadas:

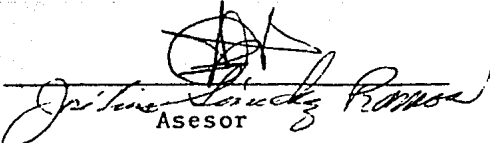
ASAWIN tabletas de 300 mg., de ácido acetyl salicílico

ASCRIPITIN tabletas de 300 mg., de ácido acetyl salicílico

Dos formulaciones elaboradas en la planta de Tecnología Farma -  
ceutica de la ENEP Zaragoza, tabletas de 292 mg., de ácido ace-  
tyl salicílico y cada una de las formulaciones contienen un - -  
agente desintegrante diferente y que es: Almidón de maíz y semi  
lla de Amaranthus paniculatus.

Firmas:

  
Voluntario

  
Asesor

  
Tesisista

Universidad Nacional Autónoma de México  
Escuela Nacional de Estudios Profesionales

Zaragoza

Yo Rosales Jiménez Victor con domicilio en la calle de Puerto - Tlacotalpan # 21, colonia Casas Alemán, siendo mayor de 18 años y de cuerpo y mente sana, voluntariamente y sin fuerza o presión consiente en participar en el procedimiento de laboratorio diseñado para estudiar la biodisponibilidad que presentan los medicamentos que al final se indicarán.

Mis compañeros voluntarios y yo ingerimos dos tabletas de Acido Acetil Salicílico, después de un ayuno de toda la noche y se colectará la orina por las siguientes 36 hrs. De los tipos de medicamentos usados en el experimento dos han sido aprobados por la Secretaría de Salubridad y Asistencia (Asawin y Ascriptin D/A) y los otros dos son medicamentos utilizados en trabajos de tesis anteriores (con almidón de maíz y semilla de *Amaranthus paniculatus* como agente desintegrante respectivamente).

He sido informado y he entendido la naturaleza, duración y propósitos del experimento y los Métodos y formas en las cuales estos van a ser conducidos, así como también, los riesgos y malestares que pueden ser esperados en mi salud y persona los cuales pueden posiblemente provenir a partir de mi participación en el procedimiento experimental.

No existe información documentada de riesgos por el uso de una sola dosis en una persona normal.

No tomaré ningún tipo de fármaco 48 hrs., antes del experimento y no estoy siguiendo actualmente ningún tipo de terapia con medicamento.



Estoy conciente de no tener enfermedad gastrointestinal o aler-  
gia contra el fármaco .

Tengo entendido que puedo revocar mi consentimiento dado por es-  
crito y que puedo retirarme del experimento en cualquier momento .

Certifico que estoy listo y que he entendido totalmente ésta --  
forma de consentimiento.

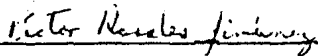
Preparaciones a ser estudiadas:

ASAWIN tabletas de 300 mg., de ácido acetil salicílico

ASCRIPITIN tabletas de 300 mg., de ácido acetil salicílico

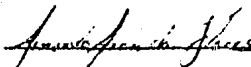
Dos formulaciones elaboradas en la planta de Tecnología Farma -  
ceutica de la ENEP Zaragoza, tabletas de 650 mg y cada una de -  
las formulaciones contienen un agente desintegrante diferente y  
que es: Almidón de maíz y semilla de *Amaranthus paniculatus*,  
con 292 mg. de ácido acetil salicílico,

Firmas:



Voluntario

  
Asesor



Tesista

Universidad Nacional Autónoma de México  
Escuela Nacional de Estudios Profesionales  
Zaragoza

Yo Sánchez Ramos José Luis con domicilio en la calle de Marina-Nacional # 200, Edificio 1 A, Departamento 54, colonia Anáhuac siendo mayor de 18 años y de cuerpo y mente sana, voluntariamente y sin fuerza o presión consiento en participar en el procedimiento de laboratorio diseñado para estudiar la biodisponibilidad que presentan -- los medicamentos que al final se indicarán.

Mis compañeros voluntarios y yo ingerimos dos tabletas de Acido Acetil Salicílico, después de un ayuno de toda la noche y se colectará la orina por las siguientes 36 hrs. De los tipos de medicamentos usados en el experimento dos han sido aprobados por la Secretaría de Salubridad y Asistencia (Asawin y Ascriptin D/A) y las otras dos con medicamentos utilizados en trabajos de tesis anteriores (con almidón de maíz y semilla de *Amaranthus paniculatus* como agente desintegrante respectivamente).

He sido informado y he entendido la naturaleza, duración y propósito del experimento y de los métodos y formas en las cuales estos van a ser conducidos, así como también los riesgos y malestares que pueden ser esperados en mi salud y persona los cuales pueden posiblemente provenir a partir de mi participación en el procedimiento experimental.

No existe información documentada de riesgo por el uso de una - sólo dosis en una persona normal.

No tomaré ningún tipo de fármaco 48 hrs., antes del experimento y no estoy siguiendo actualmente ningún tipo de terapia con medicamento.

Estoy conciente de no tener enfermedad gastrointestinal o alergia contra el fármaco.

Tengo entendido que puedo revocar mi consentimiento dado por escrito y que puedo retirarme del experimento en cualquier momento.

Certifico que estoy listo y que he entendido totalmente ésta -- forma de consentimiento.

Preparaciones a ser estudiadas:

ASAWIN tabletas de 300 mg., de ácido acetil salicílico

ASCRIPTIN tabletas de 300 mg., de ácido acetil salicílico

Dos formulaciones elaboradas en la planta de Tecnología Farma-- ceutica de la ENEP Zaragoza, tabletas de 650 mg. y cada una de las formulaciones contienen un agente desintegrante diferente y que es: Almidón de maíz y semilla de Amaranthus paniculatus. con 292 mg., de ácido acetil salicílico.

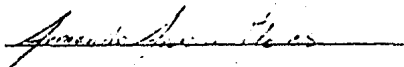
Firmas:



Voluntario



Asesor



Tesista

Universidad Nacional Autónoma de México  
Escuela Nacional de Estudios Profesionales  
Zaragoza

Yo segundo Lazcano Martín Hugo con domicilio en la calle de - - Juan Enriquez # 555, Edificio 412 C, Departamento 05, colonia Juan - Escutia, siendo mayor de 18 años y de cuerpo y mente sana, volunta - riamente y sin fuerza o presión consiento en participar en el proce - dimiento de laboratorio diseñado para estudiar la biodisponibilidad - que presentan los medicamentos que al final se indicarán.

Mis compañeros voluntarios y yo ingerimos dos tabletas de Acido Acetil Salicílico, después de un ayuno de toda la noche y se colecta - rá la orina por las siguientes 36 hrs. De los tipos de medicamentos usados en el experimento dos han sido aprobados por la Secretaría de Salubridad y Asistencia (Asawin y Ascriptin D/A) y los otros dos son medicamentos utilizados en trabajos de tesis anteriores (con almidón de maíz y semilla de Amaranthus paniculatus como agente desintegran - te respectivamente).

He sido informad<sup>o</sup> y he entendido la naturaleza, duración y pro - pósitos del experimento y los métodos y formas en las cuales estos - van a ser conducidos, así como también, los riesgos y malestares que pueden ser esperados en mi salud y persona los cuales pueden posible - mente provenir a partir de mi participación en el procedimiento expe - rimental.

No existe información documental de riesgos por el uso de una - sólo dosis en una persona normal.

No tomaré ningún tipo de fármaco 48 hrs., antes del experimento y no estoy siguiendo actualmente ningún tipo de terapia con medica - mento.

Estoy conciente de no tener enfermedad gastrointestinal o aler-  
gia contra el fármaco.

Tengo entendido que puedo revocar mi consentimiento dado por es-  
crito y que puedo retirarme del experimento en cualquier momento.

Certifico que estoy listo y que he entendido totalmente ésta --  
forma de consentimiento.

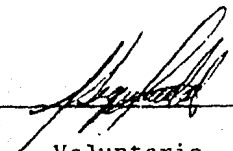
Preparaciones a ser estudiadas:


ASAWIN tabletas de 300 mg., de ácido acetil salicílico

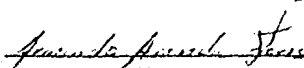
ASCRIPITIN tabletas de 300 mg., de ácido acetil salicílico

Dos formulaciones elaboradas en la planta de Tecnología Farma--  
ceutica de la ENEP Zaragoza, tabletas de 650 mg. y cada una de  
las formulaciones contienen un agente desintegrante diferente y  
que es: Almidón de maíz y semilla de *Amaranthus paniculatus*.  
con 292 mg., de ácido acetil salicílico.

Firmas:

  
Voluntario

  
Asesor

  
Tesis

Tesista

## II Fórmulas para determinar Linearidad, Exactitud y Precisión

Ec. II 1:  $\sum X_i Y_i = a \sum X_i - b \sum X_i^2$

Ec. II 2:  $\sum Y_i = na - b \sum X_i$

Ec. II 3:  $\sum (Y_i - \bar{Y})^2 = \sum (Y_c - \bar{Y})^2 + \sum (Y_i - Y_c)^2$

Ec. II 4:  $r^2 = \frac{\sum (Y_c - \bar{Y})^2}{\sum (Y_i - \bar{Y})^2}$

Ec. II 5:  $r^2 = \frac{\sum (Y_i - Y_c)^2 / n - 2}{\sum (Y_i - \bar{Y})^2 / n - 1}$

Ec. II 6:  $\bar{X} = \frac{\sum X_i}{n}$

Ec. II 7: Error Medio = /Valor obtenido - Valor verdadero/

Ec. II 8: Error Relativo = (error medio/valor verdadero) . 100

Ec. II 9: Exac. Relativa=(valor medio encontrado/valor esperado).100

Ec. II 10:  $S = \frac{\sum (X_i - \bar{X})^2}{(n - 1)}$

Ec. II 11:  $CV = \frac{S}{\bar{X}}$

Ec. II 12:  $dp = \frac{\sum (X_i - \bar{X})}{n}$

Ec. II 13:  $E_{\alpha} = T_{\alpha} - (S/ n)$

Ec. II 14:  $a = t_{\alpha} \frac{S_{YX}}{n}$

Ec. II 15:  $L_{xxx} = n \sum X_i^2 - (\sum X_i)^2$

Ec. II 16:  $L_{yy} = n \sum Y_i^2 - (\sum Y_i)^2$

Ec. II 17:  $L_{xy} = n \sum X_i Y_i - (\sum X_i) (\sum Y_i)$

Ec. II 18:  $S_{yx} = \frac{L_{xx} L_{yy} - L_x^2 y}{n(n-2) L_{xx}}$

$$\text{Ec. II 19:} \quad S_{x \ n - 1} = \frac{L_{xx}}{n}$$

$$\text{Ec. II 20:} \quad b_{\alpha}^+ t_{\alpha} \frac{S_{yx}}{S_{x \ n - 1}}$$

Donde:  $X_i$  = concentración,  $Y_i$  = densidad óptica,  $a$  = ordenada al origen,  $b$  = pendiente de la recta,  $Y_c$  = valor calculado a partir de la ecuación de regresión,  $\bar{Y}_i$  = valor medio de las densidades ópticas registradas,  $r^2$  = coeficiente de determinación,  $\bar{X}$  = valor medio de las concentraciones,  $S$  = desviación cuadrática,  $n$  = número de eventos efectuados,  $CV$  = coeficiente de variación,  $dp$  = desviación promedio,  $E$  = límite del intervalo de seguridad,  $T$  = percentil de distribución, = grado de seguridad.

A P E N D I C E III

Tabla de Exposición de datos de  
muestreo y datos analíticos.





Tabla 2. Grado de Biodisponibilidad

Preparaciones	Ae <sup>α</sup> (mg) (X)	D (X) (mg)	EBA %

IV Fórmulas para efectuar el análisis de Muestras

Definición de términos:

$t_1$	= tiempo real de muestreo
T	= tiempo acumulativo (hrs.)
$T_2 - T_1$	= periodo de muestreo (hrs.)
Vol.	= volúmen de orina excretado por periodo de muestreo (ml)
D O	= Densidad óptica
Ae/ml	= cantidad de salicilato (mg/ml)
$Ae_i$	= cantidad de salicilato excretado = (ae/ml) Vol., (mg)
Ae (mg)	= cantidad acumulativa de salicilato excretado = $\sum Ae_i$
$Ae^\infty$	= cantidad total excretada a un tiempo infinito (mg)
$Ae^\infty - Ae_i$	= ARE = cantidad de salicilato que falta por ser excretado (mg).

Porcentaje de excreción urinaria  $dAe/dt$ :

$$dAe/dt \text{ para el primer periodo de muestreo } = \frac{Ae_2 - Ae_0}{t_2 - t_0}$$

$$dAe/dt \text{ para el segundo periodo de muestreo } = \frac{Ae_3 - Ae_1}{t_3 - t_1}$$

$$dAe/dt \text{ para el tercer periodo de muestreo } = \frac{Ae_4 - Ae_2}{t_4 - t_2}, \text{ etc.}$$

Constante del porcentaje de eliminación  $K_e$ :

$$K_e = \frac{\ln(Ae^\infty - Ae_{n-2}) - \ln(Ae^\infty - Ae_{n-1})}{t_n - t_{n-2}}$$

Para determinar la cantidad de fármaco absorbido a cierto tiempo:

$$\frac{1}{K_e} \times \frac{dA_e}{dt} + A_e = A_T f$$

Porcentaje de fármaco absorbido a un tiempo de muestreo:

$$(A_T f)_{as} = \frac{A_T f}{(A_T f)_{as}} \times 100$$

Porcentaje de Biodisponibilidad EBA:

$$EBA = \frac{A_e^{\infty}(x) \times D_{(es)}}{A_e^{\infty}(es) \times D_{(x)}} \times 100 \quad (\%)$$

Donde:

EBA = grado de biodisponibilidad

$A_e^{\infty}(x)$  = cantidad de fármaco excretado a tiempo infinito desde la forma de dosis de prueba (mg).

$A_e^{\infty}(es)$  = cantidad de fármaco excretado a un tiempo infinito desde la forma de dosis estándar (mg).

$D_{(es)}$  = tamaño de dosis de la forma de dosis estándar (mg).

$D_{(x)}$  = tamaño de dosis de la forma de dosis de prueba (mg).

A P E N D I C E V

A n á l i s i s  
del  
Modelo Estadístico

ANALISIS DEL MODELO ESTADISTICO

Fuente de Variación	Grados de Libertad	Suma de Cuadrados	Cuadros Medios	F <sub>cal.</sub>
Semana	s - 1	$\frac{\sum Y_{i..}^2}{s} - \frac{Y_{...}^2}{os}$	---	
Orden	o - 1	$\frac{\sum Y_{.k.}^2}{o} - \frac{Y_{...}^2}{os}$	---	
Formulación	f - 1	$\frac{\sum Y_{..m}^2}{f} - \frac{Y_{...}^2}{os}$	SC <sub>f</sub> /gl <sub>f</sub>	CM <sub>f</sub> /CM <sub>t</sub>
Error	(s - 1)(o - 2)	$\frac{\sum \sum \sum Y_{ikm}^2}{s} - \frac{\sum Y_{i..}^2}{s} - \frac{\sum Y_{.k.}^2}{o} - \frac{\sum Y_{..m}^2}{f} + \frac{2Y_{...}^2}{os}$	SC <sub>E</sub> /gl <sub>t</sub>	

Decisión

Si  $F_{cal} > F_1 - \alpha$ ; f - 1, (s - 1)(o - 2). Las formulaciones son diferentes en la variable de respuesta

Si  $F_{cal} < F_1 - \alpha$ ; f - 1; (s - 1)(o - 2). Las formulaciones no son diferentes en la variable de respuesta.

## XII. Bibliografía

1. Helman, J., Farmacotécnica Teórica y Práctica. Vol. VI, Ed. Continental, D. F., México, 1981, p. 1687 - 1740.
2. Lowenthal, W., J. Pharm. Sci., 61, 1695, (1972).
3. Lachman, L. et. al., The theory and Practice of Industry Pharmacy.  
2a. ed., Ed. Les & Febiger, Philadelphia, USA, 1976, p. 1 - 8.
4. Pharmacopeia of the United States, Mack Publishing Co., 13th - ed. Easton Pa, USA, 1960.
5. Sellerier, A. E. Estudios de Amaranthus paniculatus. Tesis para obtener la licenciatura de Ingeniero Agrónomo, UACH, México 1952.
6. Sánchez, S. O., La flora del Valle de México, Ed. Herrero, D. - F., México, 1976.
7. Becker, R., Wheeler, E., Food, Sci., 46, 1175, (1981).
8. Sakamoto, S. F., Dep. Food. nutr, Osaka. City Univ. Osaka, Japan 5581981, 33, 112.
9. Modi, J. D., Kulkarmi, P. R., I. Food. Sci. Technol., 13, 47, (1976).
10. Aguilar, J., Monografía de la planta de alegría, Grupo de estudios ambientales, D. F., México, 1976, p. 156 - 204.
11. Tomota. Yoshiko, S., Yoshimi, S., J. Nutri. Sci. Vitaminol. 27, 471, (1981).
12. Puetter, J., Med. Welt., 27, 1362, (1976).
13. Levy, G., J. Invest. Dermatol., 67, 667, (1976).
14. Levy, G., Pediatrics, 62, 867, (suppl)(1978).
15. Levy, G., New Engl. J. Med. 262, 1053 - 1058 (1960).
16. Rowland, M. Riegelman, S., Nature, 215, 413, (1967).

17. Morselli, P.L., Drug Disposition During Development. Vol. II. Spectrum Publications, Inc., New York, USA, 1977, p. 271 - 281
18. Florey, K., Analytical Profiles of drug Substances. Vol. VIII, Academic Press, New York, USA, 1979, p. 1 - 47.
19. Helman, J., farmacotéa teórica y Práctica. Vol. VIII, Ed. -- Continental, D. F., México, 1981, p. 2485 - 2534.
20. Kelly, K. L., Green, M. W., Bull. Nat. Form. Comm., 13, 48, (1946),
21. Curry, S. H., Drug Disposition and pharmacokinetics with a co-sideration of pharmaceutical and clinical relationship. 3a. - ed., Blackwell Scientific Publications, Oxford, England. 1980.
22. Shargel, L., Applied Biopharmaceutics and pharmacokinetics. - Ed. Appleton Century Crofts, New York, USA, 1980, p. 85 - 101.
23. Goldstein, A., Aronow, L., Kalman, S. M., Farmacología. Ed. Li musa, D. F., México, 1978.
24. Swarbrick, J., Current concepts in the pharmaceutical Sciences Dosage form desing and bioavailability, Lea & Febiger, Phila - delphia UASA, 1973, 230 p.
25. Osol, A., Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th, ed., Mack Publishing Co., Easton Pa, USA, 1980
26. Miller, W. C., J. Mond, Pharm, 12, 35, (1969),
27. Westlake, W. J., Pharm. Sci., 62, 1579, (1973),
28. French, W. J., Matani, F., Levi, L., J. Pharm. Sci., 56, 1622 (1967)
29. Aiache, J. M., Devissaguet, A. M., Guyot, H., Biofarmacia, 2a. ed. Ed. El Manual Moderno, D.F., México, 1983
30. Dorantes, G. A., Importancia y aplicación de la prueba de diso lución en algunos productos del mercado Nacional, Seminario so



bre pruebas de disolución, D. F., México, 1980.

31. Kingaford, M.K., Int. Pharm. Abstr., 3.1019d, (1966).
32. Wagner, J.G., Biopharmaceutics and relevant pharmacokinetics Drug Intelligence Publication, Illinois, USA,
33. Aoyagi, N., et. al., J. Pharm. Sci., 71, 1165, (1982).
34. Clark, R. L., Lasagna, L., Clin. Pharmacol. Ther. 6, 568, - - (1965)
35. Ogata, H., et. al., J. Pharm, Sci., 68,712. (1979).
36. Welling, P. G., Patel, R.b., J. Pharm, Sci., 71, 1259, (1982).
37. Bean, H. S., Beckett, A. H., Carless, J. E., Advances in pharmaceutical Sciences. Vol. III, Academic Press, London, England, 1971.
38. Lachman, L., Lieberman,,H. A., Pharmaceutical Dosage form. Vol II Ed. Marcel Decker, Inc., New York, USA 1981.
39. Buncher, C. R., T say J Y, Statistities in the Pharmaceutical-Industry Ed. Marcel Dekker, Inc., New York, USA 1981,
40. Alexeiev. V. N., Análisis Cuantitativo. Ed. MIR, Moscú, URSS,- 1976, p. 51 - 60.
41. Christian, G.D., Analítica, 2a. ed. Ed. Limusa, .D F., México 1981.
42. Bauer, E. L., Manual de estadística para químicos. Ed. Alhambra, Madrid, España, 1974, p. 140 - 188,
43. Vogel, A. I., Química Abalítica Cuantitativa. Vol. II, 2a. ed. Ed. Kapeluz, Buenos Aires, Argentina, 1969, p. 840 - 889.
44. Daniel W. W., Bioestadística; base para el análisis de las ciencias de la salud. 3a. reimp., Ed. Limusa, D. F., México. 1982.
45. The National Formulary. Mack Publising. Co., 13th ed., Easton

Pa. USA, 1970, p. 878.

46. Contreras Moreno M. A., Estudio Preliminar de la semilla de -  
Amaranthus paniculatus como agente desintegrante. Tesis para-  
obtener el título de QFB, ENEP Zaragoza, UNAM, 1984.
47. Levy, G., Hollister, L. E., J. Pharm. Sci., 53, 1446, (1964).
48. García, C. R. Aspectos prácticos de biofarmaci, Ed. Formetrix  
D. F., México, 1979, p. 18 - 21, 31, 32.
49. Box, G. E., Hunter, W. G., Hunter, J. S., Statistics for expe  
rimenters: An introduction to design data analysis and model-  
building., Ed. John Wiley and Sons, New York, USA, 1978, p --  
245 - 255.
50. Das, M. N., Giri, N. C., Design and Analysis of experiments.-  
Ed. Prabhat Press, Meerut, India, 1979, 56 - 63
51. Finney, D. J., Experimental Design and its Statiticals Basis,  
The Univesity of Chicago press, Chicago, USA, 1966, o. 45-63.
52. Titschel, W. A., Handbook of basic Pharmacokinetics, Drug in-  
telligence Publications Inc., Hamilton II., USA 1976, p. - -  
244 - 253.