

00563

Universidad Nacional Autónoma de México / 12

Facultad de Química



Correlación in Vitro - in Vivo de Productos  
Comerciales Conteniendo Acido Nalidíxico.

Tesis

para obtener el Título de:  
Maestría en Farmacia  
Opción Biofarmacia  
que presenta:

Q. F. B. Héctor Manuel González Martínez

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

México, D. F. 1986.



## **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 está 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.

# I N D I C E

	Págs
<u>CAPITULO I</u>	
Introducción . . . . .	1
<u>CAPITULO II</u>	
Generalidades. . . . .	4
<u>CAPITULO III</u>	
Parte Experimental . . . . .	23
<u>CAPITULO IV</u>	
Resultados. . . . .	41
<u>CAPITULO V</u>	
Análisis de Resultados . . . . .	51
<u>CAPITULO VI</u>	
Conclusiones. . . . .	77
<u>CAPITULO VII</u>	
Apéndices. . . . .	79
<u>CAPITULO VIII</u>	
Bibliografía . . . . .	112

## RESUMEN

El presente trabajo se efectuó dado a que no existe en la literatura científica internacional informes sobre la correlación de parámetros "in vivo" y la prueba oficial de disolución.

Para el estudio "in vitro" se seleccionaron 22 lotes provenientes de 11 fabricantes; 11 eran destinados al sector salud y 11 al sector privado. Se efectuaron pruebas de control físicoquímico (contenido químico, uniformidad de contenido, desintegración, friabilidad y disolución) de acuerdo a las especificaciones de la USP XXI encontrándose que todos ellos cumplan con los límites especificados de: contenido químico y variación de peso; sin embargo, 2 no cumplen con la prueba de desintegración. Seis de estos lotes pertenecían al sector privado y dos al sector salud.

En el estudio "in vivo" se seleccionaron 3 lotes: alta, media y baja disolución, los cuales fueron comparados con el producto innovador (Negram, whitrop).

El estudio se llevó a cabo en 12 voluntarios clínicamente sanos utilizando un diseño en bloques cruzados y balanceado. Todos los voluntarios tomaron las 4 formulaciones dejando una semana de intervalo entre producto y otro.

Se tomaron muestras de orina a diferentes intervalos de tiempo durante un periodo de 24 hrs. las cuales fueron analizadas utilizando un método fluoromé-

trico.

Los resultados obtenidos "in vivo" demostraron - grandes diferencias en la biodisponibilidad de los -- productos, tal que el producto de alta disolución pre sentó una biodisponibilidad de 88.4%, el de media de 82.2% y el de baja 45.6%.

Con el fin de determinar si existía relación entre los parámetros disolución y biodisponibilidad, se efectuaron correlaciones lineales entre la cantidad - eliminada a las 3, 6, 12 y 24 horas con el porcentaje disuelto a los 30 min.

Los coeficientes de correlación obtenidos fueron mayores a 0.95 ( $P > 0.05$ ), lo cual indica que la prueba de disolución es buen predictor de la biodisponibi l idad de este producto.

Al hacer el ajuste de los datos urinarios, se en contró que el ácido nalidixico se ajusta a un modelo abierto de un compartimiento cuya  $k_a$  fue de 1.09 a --  $0.71 \text{ hr}^{-1}$  y una  $k_d$  de 0.22 a  $0.31 \text{ hr}^{-1}$ .

## "IN VIVO-IN VITRO" CORRELATION OF NALIDIXIC ACID IN COMMERCIAL PRODUCTS

This work was done in view of inexistence of international papers about in vitro-in vivo correlation between USP XXI official dissolution test and in vivo parameters. For the in vitro study, 22 lots was selected from 11 different Mexican manufacturers. 11 products were destined to Public Safety Institutions and 11 to the National market. The physicochemical control was carried out (assay, content uniformity, desintegration, friability and dissolution - - test), according to USP XXI specifications. All the products were approved in assay and weight variation, moreover two of them did not pass desintegration test and 8 of those did not pass dissolution test.

Three chemically equivalent products were selected for the in vivo study which were compared with -- the innovator product (Negram, Whintrop, USA).

The in vivo study was conducted under single - - oral administration of Nalidixic Acid (NAL) in 12 - - healthy volunteers according to a randomized complete block design. All the volunteers received the selected products, one weekly. Quantitative urine collections were obtained at different time intervals du---ring 24 hours, which were analysed using a fluorome--tric analytical method. The in vivo results showed -

wide differences among bioavailability of Nalidixic acid tablets: 88.4%, 82.2% and 45.6% for tablets of NAL with high, medium and low content dissolved, respectively.

A linear in vitro-in vivo correlation was determined between the amount dissolved at 30 min and the cumulative amount of NAL excreted in the urine at 3, 6, 12 and 24 hours. The correlation was significant and greater than 0.95 ( $p > 0.05$ ). In conclusion, the USP XXI dissolution test was adequate to predict the bioavailability of NAL.

The urinary data were fitted to a one compartment open model.  $k_d$  showed values between 0.283 and 0.315  $\text{hr}^{-1}$  and  $k_a$  between 1.098 and 0.71  $\text{hr}^{-1}$ .



## CAPITULO I

INTRODUCCION Y OBJETIVOS.

La propiedad más importante de una forma farmacéutica es la habilidad para liberar el ingrediente activo al sitio de acción en la cantidad suficiente, de un modo completo, homogéneo y reproducible para obtener la respuesta farmacológica deseada.

Esta propiedad se le conoce con el nombre de biodisponibilidad de un medicamento la cual es considerada como un parámetro que puede ser utilizado para evaluar la eficiencia y seguridad del medicamento.

La bioequivalencia es una comparación de la biodisponibilidad de dos o más productos farmacéuticos que contienen el mismo principio activo, por lo tanto las pruebas de bioequivalencia proporcionan información relevante sobre la eficacia y/o toxicidad del medicamento (1,2,3).

Actualmente la Administración de Alimentos y Medicamentos (F.D.A.) de los Estados Unidos de Norteamérica establece ciertos criterios que deberán ser utilizados para documentar la necesidad de una prueba de bioequivalencia para algunos medicamentos, tres de estos criterios son de carácter médico y se encuentran directamente relacionados con la equivalencia terapeutica, ejemplos de estos son: la documentación de un caso clínico o de bioinequivalencia y la existencia de un estrecho rango terapéutico. Estos criterios justifican la necesidad de efectuar esta prueba.

Considerando que una prueba de bioequivalencia - requiere realizar un estudio "in vivo", lo cual implica contar con equipo y personal capacitado, se han -- tratado de establecer correlaciones "in vitro-in vivo" basadas en relaciones físicas, químicas y farmacocinéticas o bien, en datos poblacionales.

En general la F.D.A. no solicita estudios "in vivo" cuando se haya demostrado que existe una correlación entre las pruebas "in vitro-in vivo", en tales - casos bastará con el estudio "in vitro" y por tal motivo la prueba de disolución ha tomado gran importancia en los requerimientos de bioequivalencia ya que - muchas veces es posible correlacionar datos de velocidad de disolución con parámetros "in vivo".

Se han encontrado muchos casos de bioinequivalencia, los cuales pueden ser explicados por la pobre disolución del producto inequivalente, mientras que productos con buenas características de disolución demostraron ser biodisponibles en pruebas "in vivo". Sobre esta base la F.D.A. ha determinado que tales fármacos deberán contar con una prueba oficial de disolución.

Otra utilidad importante de la prueba de disolución es su capacidad de caracterizar y estandarizar - la variabilidad de lote a lote de los productos farmacéuticos.

El ácido nalidíxico es un agente antibacteriano

ampliamente utilizado en nuestro país y es elaborado por un gran número de laboratorios farmacéuticos, lo distribuyen tanto al sector privado como al sector público ya que forma parte del cuadro básico de medicamentos.

A pesar de que en 1980 la USP especifica una -- prueba oficial de disolución para tabletas que contienen este fármaco, no se encontró en la literatura -- científica internacional ningún reporte de estudios -- "in vivo" que corroboraran la prueba "in vitro", por lo cual se realizó el presente trabajo cuyos objetivos son:

I.- Determinar el perfil de disolución de productos comerciales existentes en el mercado nacional que contienen ácido nalidixico.

II.- Efectuar el estudio de bioequivalencia de -- tres productos comerciales comparándolos con el producto Innovador.

III.- Establecer la posible correlación de parámetros "in vitro" con parámetros "in vivo", en estos -- cuatro productos.

CAPITULO II

GENERALIDADES

## 2.1. Monografía del Acido Nalidíxico<sup>4,5,6,7</sup>

Nombre químico y sinónimos:

Acido 1-etil-1, 4-dihidro-7-metil-4-oxo-1, 8-naftiridin-3-carboxílico.

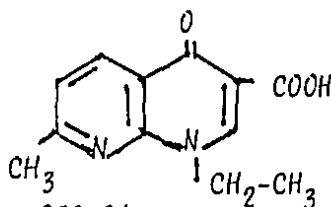
Acido 1-etil-7-metil-1, 8-naftiridínico.

Acido Nalidíxico.

Negram

Fórmula condensada:  $C_{12}H_{12}N_2O_3$

Fórmula desarrollada:



Peso molecular: 232.24

Propiedades fisicoquímicas:

Descripción: polvo cristalino, inodoro de color blanco amarillento con un sabor ligeramente amargo.

Solubilidad: prácticamente insoluble en agua, - soluble en metanol y cloroformo, poco soluble en é-ter. Soluble en álcalis diluidos.

Punto de fusión: 225 a 231°C

pKa: 5.99 ± 0.03

Extracción: se extrae con disolventes orgánicos a partir de soluciones ácidas. En soluciones alcalinas puede extraerse de una fase orgánica a una fase

acuosa.

### Absorción al Ultravioleta:

La molécula del ácido nalidíxico presenta dos máximos en donde el valor máximo de absorción está relacionado con la polaridad del disolvente utilizado.

En NaOH 0.1 N : 258 nm y 332 nm

En metanol: 258 nm y 324 nm

En cloroformo: 258 nm y 330 nm

### Fluorescencia:

El ácido nalidíxico es muy fluorescente en soluciones ácidas. En ácido sulfúrico 0.1 N presenta una longitud de onda de excitación a 330 nm y una de emisión a 375 nm.

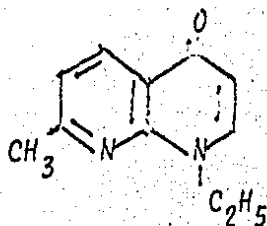
### Estabilidad:

El ácido nalidíxico es estable durante cinco años bajo condiciones razonables de temperatura y humedad <sup>7</sup>.

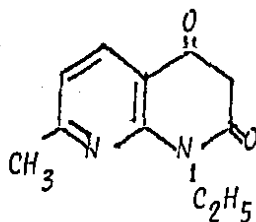
Puede ser degradado por fotólisis produciendo el 1-etil-1, 4-dihidro-7-metil-4-oxo-1, 8-naftiridina -- (estructura A), y un producto dicetónico: 1-etil-1, 4-dihidro-7-metil-2, 4-dioxo-3-4-1-8-naftiridina (estructura B).

Por termólisis también produce el producto decarboxilado (estructura A) y un dímero: 1-etil-1, 4-dihidro-7-metil-4-oxo-3 (-2'-etil-2', 7'-dihidro-4'-metil-7'-oxo-(8H)-2, 3-naftiridil)-1, 8-naftiridina (es---

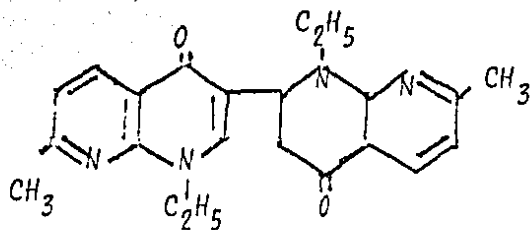
estructura C).



Estructura A



Estructura B



Estructura C

## 2.2. Propiedades farmacológicas 8,9.

El ácido nalidixico es un bactericida efectivo -  
contra la mayoría de las bacterias comunes Gram nega-  
tivas que causan infecciones en las vías urinarias. -  
Actúa inhibiendo la síntesis del ácido desoxiribonu-  
cléico.

Brucnefitt y Pursell <sup>10</sup> reportaron que el 99% de  
las cepas de *E. coli*, el 98% de las de *Proteus miriba*  
*lis*; el 75% al 97% de otras especies de *Proteus*, el -  
92% de *Klebsiella-Enterobacter* y 80% de otras bacte-  
rias coliformes son sensibles a concentraciones plas-  
máticas de 16 mcg/ml y en algunos casos a concentra-



ciones más bajas de ácido nalidixico.

Las especies de *Pseudomonas* son resistentes. Es menos activo contra los microorganismos Gram positivos.

Reacciones adversas: El ácido nalidixico generalmente es bien tolerado, pero puede causar vómitos, --náuseas y dolor abdominal, reacciones alérgicas ocasionales produciendo prurito, urticaria y diversas erupciones, fotosensibilidad, eosinofilia y fiebre, raramente colestasis, trombocitopenia, leucopenia y anemia hemolítica.

En pacientes epilépticos o con artereosclerosis cerebral en algunos casos puede ocasionar convulsiones aunque estos casos son raros.

Se recomienda efectuar pruebas de función hepática y recuento de células sanguíneas cuando el tratamiento dura más de dos semanas, por lo cual deberá utilizarse con sumo cuidado en pacientes con enfermedades hepáticas, epilépticas y pacientes con daño renal.

Los efectos sobre el sistema nervioso central, --como cefalea, somnolencia, malestar, vértigo, trastornos visuales, astemia y mialgia se presentan con poca frecuencia.

Algunos pacientes en terapia con este fármaco --presentan respuestas falsas positivas a algunas pruebas de glucosa urinaria efectuadas con soluciones Benedict o Fehling.

**Toxicología:** Se presenta en casos de sobredosificación, manifestándose con psicosis tóxica, convulsiones, presión intracraneal aumentada y acidosis metabólica.

**Dosificación:** La dosis recomendada para adultos es de 1 g cuatro veces al día durante una o dos semanas; posteriormente una dosis diaria de 2 g.

La dosis recomendada para niños es de 55 mg/kg/día administrada en cuatro tomas.

El medicamento no debe administrarse a niños menores de tres meses de edad.

### 2.3. Farmacocinética:

**Absorción:** Mc Chesney y col.<sup>4</sup> encontraron que el ácido nalidixico se absorbe rápidamente por el tracto gastrointestinal en forma de ácido libre, produciendo concentraciones plasmáticas máximas a las 2 horas después de su administración.

Portman y col.<sup>11</sup> reportan una completa absorción del ácido nalidixico en el tracto gastrointestinal ya que encuentran que el 98.3% de la dosis administrada fue recuperada.

Mc Chesney y Conway<sup>12</sup> reportan una concentración plasmática máxima de 25 a 30 mcg/ml entre 1.5 a 2 horas después de la administración de 1 g de dosis.

Ferry y col.<sup>13</sup> encontraron concentraciones plas-

máticas máximas de  $27.3 \pm 4.9$  mcg/ml entre 1.5 a 2 horas después de la administración de 1 g de dosis.

Takasugi y col.<sup>14</sup> estudiaron la influencia del pH en la absorción del ácido nalidíxico "in situ" e "in vitro" en el tracto gastrointestinal de ratas. En este trabajo se informa que el administrar ácido nalidíxico en solución amortiguadora (pH=3) la velocidad de absorción fue máxima, debido a que el fármaco se encuentra en su forma no ionizada.

En el estudio la absorción "in situ" fue 10 veces mayor que la absorción "in vitro". Al aumentar la dosis la cantidad absorbida se incrementó, asimismo al aumentar el pH gástrico la absorción disminuyó ya que en estas condiciones el ácido nalidíxico está en su forma ionizada, por lo que la administración concomitante con antiácidos disminuye la absorción.<sup>4,15,16</sup>

17.

Metabolismo: Mc Chesney y col.<sup>4</sup> encontraron que el principal metabolito del ácido nalidíxico en el hombre, perro y mono es el producto hidroxilado: ácido 1-etil-1, 4-dihidro-7-hidroxi-4-oxo-1, 8-naftiridin-3-carboxílico, el cual también presenta actividad farmacológica.

Portmann y col.<sup>11</sup> describe la farmacocinética del principal metabolito del ácido nalidíxico encontrando que los niveles plasmáticos del ácido hidroxilado

nalidixico son mayores a los del ácido nalidixico como tal.

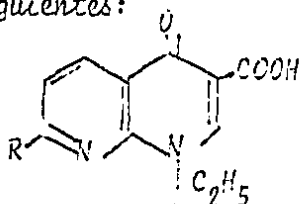
En humanos se encontró también el derivado 7,3-dicarboxílico como otro de los metabolitos en la orina<sup>7</sup>.

Metabolitos similares fueron encontrados en pollos<sup>18</sup> y becerros<sup>19</sup>, sin embargo la proporción de estos metabolitos varía con la especie.

Los principales metabolitos encontrados en humanos después de una dosis de 1 g son<sup>12</sup>:

- Un 4-6% del derivado dicarboxilado (ANC)
- Un 13% para el derivado hidroxilado (ANH) y -- 20% de este derivado en forma conjugada con ácido glucurónico.
- Un 56% de ácido nalidixico en forma conjugada con ácido glucurónico.
- El 95% de la dosis se recupera en orina durante las primeras 24 horas en las formas ya mencionadas.
- De 2 a 5% de ácido nalidixico en su forma libre.

Las estructuras de los metabolitos son los siguientes:

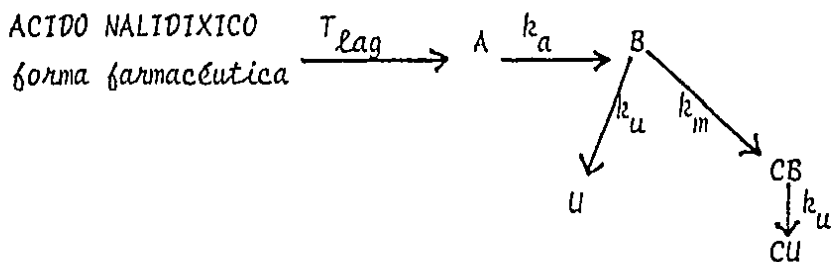


- R = CH<sub>3</sub> ----- A.N.
- R = CH<sub>2</sub>OH ----- A.N.H.
- R = COOH ----- A.N.C.

- A.N. = ácido nalidixico
- A.N.H. = ácido hidroxinalidixico
- A.N.C. = ácido nalidixico dicarboxilado

Distribución: Mc. Chesney y col. (1964, 1967) y - Portmann<sup>18, 19</sup> en un estudio de distribución encontraron que el fármaco se distribuye principalmente en -- los siguientes órganos: riñón, cerebro, tejido graso, corazón, hígado, intestino, bazo y músculo; encontrán dose en mayor proporción en el riñón.

Moore y col.<sup>6</sup> describe un modelo simplificado para la distribución del ácido nalidixico combinando -- las dos formas activas: el ácido nalidixico y su derivado hidroxilado así como de sus formas conjugadas.



A = ácido nalidixico en el tracto gastrointestinal

B = fármaco activo total en el organismo

CB = fármaco conjugado en el organismo

U = fármaco activo total eliminado

CU = fármaco conjugado eliminado.

Eliminación: Mc Chesney y col.<sup>4</sup> encontraron una recuperación en orina entre el 82 a 101% de la dosis (calculada como Ac. nalidixico). El 20% de la dosis -

se excretó en forma libre y el 60% en forma conjugada; la mayor parte se eliminó durante las primeras ocho horas.

En otro artículo Portmann y col.<sup>11</sup> reporta datos que concuerdan con los de Mc Chesney (1964).

Mc Chesney y Conway<sup>12</sup> informan que después de la administración de un gramo ácido nalidíxico, el 95% se elimina durante las primeras 24 horas en las siguientes proporciones:

- 13 % del ácido hidroxinalidíxico
- 20 % del ácido hidroxinalidíxico conjugado
- 2 % del ácido nalidíxico libre
- 56 % del ácido nalidíxico conjugado
- 4 -6 % del derivado dicarboxílico

Parámetros farmacocinéticos: la vida media de eliminación reportada por varios autores<sup>4,12,7,11,18,19</sup>, oscila entre 90-100 minutos.

El modelo farmacocinético para el ácido nalidíxico, sin considerar sus metabolitos es de un modelo abierto de un compartimiento,<sup>6,11,18,19</sup> sin embargo, Ferry y col.<sup>13</sup> encontraron una vida media de eliminación de aproximadamente 6 a 7 horas y un modelo de dos compartimientos sin que hasta la fecha se hayan corroborado estos datos.

Las concentraciones plasmáticas varían entre 20

y 40 mcg/ml. Se han reportado concentraciones plasmáticas de 25-30 mcg/ml a las 1.5-2 horas<sup>11,12</sup> ya que - el fármaco se une en un alto grado a proteínas (90%).

De reportes encontrados en la literatura se han informado diversos valores para la constante de absorción:  $1.2 \text{ hr}^{-1}$  (Portmann y Mc Chesney 1966);  $2.42 \text{ hr}^{-1}$  (Portmann y col. 1966). Para la constante de eliminación de  $0.42 \text{ hr}^{-1}$  (Portmann y col. 1966); y  $0.66 \text{ hr}^{-1}$  (Moore y col.)<sup>6</sup>

#### 2.4. Métodos para cuantificar el ácido nalidíxico en fluidos biológicos:

**Espectrofotométrico:** el espectro de absorción en el ultravioleta del ácido nalidíxico en metanol o cloroformo presenta su absorción máxima a 258 nm y un doble pico a 324 y 333 nm respectivamente.

En NaOH 0.1 N el pico de absorción localizado a 324 nm se desplaza a 332 nm.<sup>20,21,22,23</sup>

En todos ellos utilizan una extracción cloroformica seguida de una reextracción alcalina tanto en plasma como en orina. El límite de detección no es reportado en ninguno de ellos.

**Espectrofluorométrico:** Dado que el ácido nalidíxico presenta fluorescencia intrínseca en condiciones ácidas, este método ha sido utilizado para su cuantificación en plasma y orina<sup>11,18,24</sup>.

Mc Chesney y col.<sup>4</sup> demostraron la fuerte fluores

cencia que presenta este fármaco en el intervalo de pH 0 a 1 en ácido sulfúrico diluido (25%) presentando un máximo de excitación a 330 nm y de emisión a 375 nm. Su límite de detección reportado por ellos es de 5 a 20 mcg/ml con un recobro de 91 a 94% (CV = 1.4%).

Heleš<sup>25</sup> utilizó ácido clorhídrico 0.01 M encontrando una longitud de excitación y de emisión a 313 y 360 nm respectivamente. No reportan límite de detección.

Browning y Pratt<sup>26</sup> emplearon ácido sulfúrico al 60% encontrando un máximo de excitación a 325 nm y de emisión a 408 nm.

Starscik y Sulkowaka<sup>27</sup> determinaron el ácido nalidíxico en orina por método espectrofluorométrico -- después de extracción cloroformica encontrando que el límite de detección era de 5 mcg/ml.

#### Chromatografía:

Chromatografía de líquidos de alta resolución:<sup>28, 29, 30</sup>

Se han utilizado varios métodos cromatográficos para la cuantificación del ácido nalidíxico y sus metabolitos, previa extracción de estos compuestos, con solventes orgánicos como tolueno y cloroformo.

Cuisinaud y col.<sup>28</sup> reportan un método que utiliza ácido oxalínico como estándar interno, y extrac---



ción de las muestras plasmáticas y orina con cloroformo a pH ácido (HCl 1N). Posteriormente se realiza un extracción en medio alcalino con NaOH. Utilizaron una columna de fase inversa empacada con RP-8 y un detector UV a 254 nm y como fase móvil una mezcla metanol-solución amortiguadora de fosfatos pH 8.2. La velocidad de flujo de 0.6 ml/min y 30 bars de presión a temperatura ambiente. Este método permite la cuantificación tanto de ácido nalidíxico como de su metabolito hidroxilado. No reportan el límite de detección.

Shargel<sup>29</sup> utilizó un método similar al de Cuisinaud modificando la fase estacionaria a una de resina de inter-aniónico empacada con Zipax SAX.

Sorel y col.<sup>30</sup> utilizaron una columna u bondapak C18, pentobarbital como estandar interno y detector - UV a 313 nm.

#### Cromatografía de gases.<sup>44,45</sup>

Existen pocos métodos que describen la determinación del ácido nalidíxico por cromatografía de gases; en ellos utilizan reacciones de derivación para su cuantificación.

Hsin-Lung<sup>44</sup> describe un método para cuantificar ácido nalidíxico en tabletas, el cual puede ser adaptado para fluidos biológicos. El utiliza diazometano para la derivación del ácido nalidíxico y 5-alfa colestano como estandar interno, cloroformo como solven

te de extracción y como constituyente. Utilizo un detector de ionización de flama a  $280^{\circ}$  y una columna de vidrio empacada con 1% OV-1 sobre cromosorb W AWMCS (80-100) con una temperatura inicial de  $190^{\circ}$  y programada a  $10^{\circ}/\text{min}$  hasta  $280^{\circ}$ , temperatura del inyector de  $280^{\circ}$ ; nitrógeno como gas de arrastre a una velocidad de flujo de 41 ml/min.

Su rango de linealidad fue 0.65 a 5.12 mg y un  $101^{\pm} 0.73\%$  de recobro.

Roseboom y col. <sup>45</sup> reporta otro método para determinar ácido nalidíxico en plasma utilizando dimetilacetamida y butilioduro como reactivos de derivación y ácido fenprocoumon como estandar interno, utiliza tolueno en medio ácido como solvente de extracción. Utilizo un detector de ionización de flama a  $290^{\circ}$  y una columna de vidrio empacada con 10 % OV 17 sobre cromosorb W-HP (80-100) a  $270^{\circ}$ , temperatura del inyector de  $290^{\circ}$ ; nitrógeno como gas de arrastre a una velocidad de flujo de 20 ml/min.

Su rango de linealidad fue de 5 a 100 mcg/ml con un 77% de recobro.

## 2.5. Disolución:

Durante los últimos veinte años los problemas de biodisponibilidad de medicamentos han recibido cada vez más atención, tanto de la industria privada como

del sector gubernamental. Al mismo tiempo el problema de bioequivalencia entre medicamentos comerciales que contienen el mismo principio activo, ha salido a relucir y como consecuencia de ello se han desarrollado, en el campo biofarmacéutico, los estudios de disolución y biodisponibilidad los cuales han cobrado gran importancia, ya que la disolución "in vivo" de las formas farmacéuticas sólidas pueden ser el paso limitante para la absorción del principio activo, principalmente en el caso de fármacos poco solubles en agua.

Cuando la disolución es el paso limitante de la absorción del fármaco, el caracterizar el perfil de disolución se convierte en una útil herramienta para la evaluación de la forma farmacéutica, ya que la disolución del fármaco "in vivo" controla la cantidad disponible para su absorción.

Considerando que los estudios de biodisponibilidad de un fármaco son largos y costosos y además implican personal y equipo especializado, en la actualidad se ha tratado de establecer correlaciones entre parámetros "in vitro" y parámetros "in vivo"<sup>31</sup>.

En general se pueden considerar dos tipos básicos de correlación:

a) Correlaciones cuantitativas en las cuales una variable  $Y$  se relaciona con una variable "in vitro"  $X$  mediante una ecuación que puede ser:

$$Y = bX, \quad Y = a + bX \text{ ó } \log Y = \log c - bX \quad \text{etc.}$$

b) Correlaciones por rango de ordenación en las cuales: 1) Y aumenta cuando X aumenta; 2) Y aumenta cuando X disminuye y 3) Y disminuye cuando X disminuye.

Wagner<sup>21</sup> describe que el desarrollo y uso de modelos "in vitro" para simular los procesos de absorción y disolución "in vivo", tienen tres propósitos fundamentales:

1. Cuando se ha desarrollado un modelo "in vitro" que semeja la situación "in vivo", es muy probable que -- las propiedades fisicoquímicas existentes en el modelo "in vitro" pueden ser de significancia también en el proceso "in vivo". Por esta razón se debe obtener un mejor entendimiento del medio ambiente "in vivo" -- para el diseño y operación de un modelo "in vitro" adecuado.

2. El uso de este modelo "in vitro" será muy útil para la selección de fármacos con problemas de absorción y la formulación adecuada del mismo para que presente buenas características de disolución y absorción. Si se ha establecido una correlación "in vitro-in vivo", se pueden obtener datos cuantitativos del efecto de cambios en la formulación y modificaciones estructurales del principio activo por el uso del mo-

delo. "in vitro" adecuado.

Aún en la ausencia de datos "in vivo" o de correlación "in vitro - in vivo" un farmacéutico competente deberá de ser capaz de predecir en base a los datos "in vitro" que forma del principio activo o cual formulación será la mejor. Esto no significa que siempre se deba obtener una rápida disolución o una completa absorción, ya que en algunos casos se requiere que el efecto sea local o de liberación lenta, en cuyo caso no es deseable que el fármaco pase a través de la membrana intestinal.

3. Los modelos "in vitro" pueden servir como procedimientos de control de calidad una vez que la formulación ha sido desarrollada.

Obviamente para que un sistema "in vitro" sea de valor deberá de semejar el sistema "in vivo", de manera que se obtengan correlaciones "in vitro-in vivo" - consistentes. Este factor no necesariamente es el caso con todos los modelos que han sido propuestos y esto sugiere que algunos otros factores tienen mucha influencia y son de importancia en los sistemas "in vivo". Además, la magnitud de un factor del modelo "in vitro", puede ser diferente del existente "in vivo".

Hay muchos autores que argumentan que el mejor - modelo de cualquier sistema es el sistema en sí, y -- aunque la validez de esta aseveración no puede ser ob

jetada, sin embargo, deben tenerse en cuenta las ventajas en costo, mano de obra y conveniencia que pueden presentar el uso de un sistema "in vitro" adecuado.

Asimismo los datos de disolución también pueden ser útiles desde las primeras etapas del desarrollo de un nuevo fármaco, en donde, dependiendo de los resultados obtenidos, se pueden tomar ciertas decisiones para optimizar las características que de alguna manera influenciarían la biodisponibilidad del fármaco<sup>31</sup>.

#### 2.6. Biodisponibilidad:

Existe en la literatura muy poca información acerca de la biodisponibilidad del ácido nalidíxico. Khalafallah y col.<sup>32</sup> efectuaron un estudio de biodisponibilidad y disolución (método USP XX) utilizando 2 marcas comerciales de tabletas que contenían ácido nalidíxico (500 mg) y utilizaron un método espectrofluorométrico para su cuantificación en orina encontrando diferencias en la cantidad absorbida entre las marcas pero no en la velocidad de absorción. Basándose en sus datos "in vivo" e "in vitro" estos autores concluyeron que la prueba de disolución es más útil que la prueba de desintegración para detectar problemas de biodisponibilidad de formas farmacéuticas que conte-

nían este fármaco.

Ogata y col.<sup>33</sup> determinaron la biodisponibilidad de tres marcas de tabletas comerciales y de dos tabletas de prueba de ácido nalidíxico, estudiando la correlación entre los parámetros "in vivo" de biodisponibilidad ( $C_{pmax}$  y  $t_{max}$ ) y las velocidades de disolución derivadas de 8 métodos.

El ácido nalidíxico y su metabolito hidroxilado fueron determinados en suero por CLAP utilizando una columna de intercambio aniónico.

Encontraron que todos los parámetros de biodisponibilidad ( $C_{pmax}$  y  $t_{max}$ ) presentaron diferencias significativas entre las tabletas probadas. La  $C_{pmax}$  disminuyó proporcionalmente de acuerdo a la disminución del  $t_{max}$ .

Se encontró una buena correlación por rangos entre la biodisponibilidad y la velocidad de disolución determinada en todos los métodos, con excepción de una tableta, la cual presentó una baja desintegración.

Los parámetros de biodisponibilidad ( $C_{pmax}$  y  $t_{max}$ ) presentaron buena correlación con el inverso del tiempo necesario para que se disuelva el 50% del fármaco ( $1/T_{50}$ ) en todos los métodos. Sin embargo el área bajo la curva no presentó correlación significativa con el  $T_{50}$  y  $1/T_{50}$ .

En otro estudio Ogata y col.<sup>34</sup> determinaron la -

biodisponibilidad de estas mismas formulaciones en pe  
rros beagles encontrando que la biodisponibilidad en  
estos animales resultó ser menor que en humanos.



CAPITULO III

PARTE EXPERIMENTAL

### 3.1. Selección de Productos:

Se estudiaron un total de 22 lotes de comprimidos que contenían 500 mg de ácido nalidíxico como único principio activo, provenientes de un total de 10 - fabricantes.

Estos productos fueron amablemente donados por - los laboratorios correspondientes. En la tabla I se - presentan los productos estudiados, en la cual se observa que 11 lotes eran destinados al sector privado y 11 al sector público, ya que el ácido nalidíxico -- forma parte del cuadro básico de medicamentos.<sup>35</sup>

### 3.2. Pruebas de control de calidad:

Previo al estudio de disolución se analizó cada lote para determinar si el producto cumplía con los - parámetros básicos de calidad que permiten determinar la equivalencia química de los lotes.

Las pruebas a que se sometieron los medicamentos fueron:

- A) Variación de peso: USP XXI
- B) Contenido químico: USP XXI
- C) Friabilidad USP XXI
- D) Tiempo de desintegración; USP XXI

#### Contenido químico:

Se verificó el contenido de ácido nalidíxico uti

TABLA I

*Productos comerciales de Acido Nalidixico estudiados.*

LABORATORIO	CLAVE	MERCADO
I	A	Público
I	B	Público
II	C	Público
II	D	Público
III	E	Privado
III	F	Privado
IV	G	Público
IV	H	Público
V	I	Privado
V	J	Privado
VI	K	Público
VI	L	Privado
VII	M	Público
VII	N	Público
VIII	O	Privado
VIII	P	Privado
IX	Q	Privado
IX	R	Privado
X	S	Público
X	T	Público
X	U	Privado
X	V	Privado
Innovador	W	--

lizando el método oficial de la USP XXI<sup>36</sup> el cual fue validado preparando cinco curvas diarias durante cinco días dentro del intervalo de concentraciones de -- 1-15 mcg/ml.

Aparatos:

- Espectrofotómetro Varian modelo 634 S
- Balanza analítica Mettler modelo H54AR
- Balanza granataria Ohaus

Reactivos:

Hidróxido de sodio R.A. Merck

Solución 1.0 N: pesar 40 g de NaOH disolver en a gua y aforar a 1000 ml.

Solución 0.3 N: pesar 12 g de NaOH disolver en a gua y aforar a 1000 ml.

Cloroformo R.A. Baker

Agua destilada

Curva patrón de ácido nalidíxico en NaOH 0.3 N.

Solución de referencia de ácido nalidíxico:

Pesar 10 mg de ácido nalidíxico y aforar a -- 10.0 ml con NaOH 0.3 N para obtener una concentración de 1 mg/ml.

A partir de esta solución tomar alícuotas y aforar con agua destilada para obtener las siguientes --

concentraciones: 1, 3, 5, 10 y 15 mcg/ml.

Las soluciones se leyeron directamente al espectrofotómetro a una longitud de onda de 258 nm usando agua destilada como blanco.

Con el fin de determinar la linealidad del método a partir de los datos obtenidos, se determinaron las pendientes, interceptos y coeficiente de correlación de cada una de ellas.

Con el fin de determinar si el método era repetible (preciso) bajo condiciones idénticas de operador aparato y laboratorio en diferentes días se determinó el coeficiente de variación para cada una de las concentraciones.

#### Determinación de uniformidad de contenido:

##### Procedimiento:

Pulverizar no menos de 20 tabletas, transferir una porción de polvo equivalente a 150 mg de ácido nalidixico pesados en balanza analítica, a un embudo de separación agregar 100 ml. de cloroformo, agitar por 5 minutos, agregar 20 ml de NaOH 1N y agitar. Colectar la fase acuosa en un matraz volumétrico de 200 ml y a ñadir a la fase cloroformica cuatro porciones de 20 ml de NaOH 1N.

Aforar con NaOH 1N, mezclar y filtrar, descartar los primeros 20 ml del filtrado.

Transferir 10 ml del filtrado a un matraz volumé

trico de 100 ml, aforar con agua destilada, transferir 10 ml de esta solución a un segundo matraz de 100 ml y volver aforar y determinar la absorbancia de esta solución a 258 nm utilizando agua como blanco.

En la figura 1 se presenta un esquema del método utilizado.

#### Cálculos:

La cantidad de ácido nalidíxico en cada comprimido se calculó a partir de la curva patrón obtenida en la validación del método utilizando la siguiente fórmula:

$$\frac{A_m - a}{b} \times F_d \times P_P = \text{mg AN/comprimido}$$

$A_m$  = Absorbancia de la muestra

$a$  = Intercepto de la línea de regresión de la curva patrón

$b$  = Pendiente de la línea de regresión de la curva patrón

$F_d$  = Factor de dilución

$P_P$  = Peso promedio del principio activo en el comprimido.

#### Desintegración:

El tiempo de desintegración se define como el tiempo necesario para que las muestras se desintegren y quede sobre la malla del aparato de prueba un residuo en forma de masa suave sin núcleo palpablemente duro.

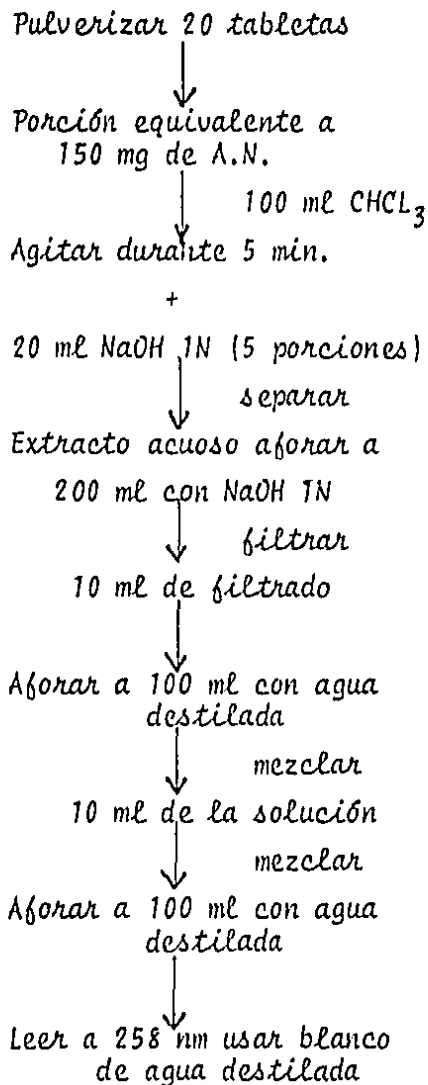


Figura 1.- Esquema utilizado para determinar la uniformidad de contenido en las pruebas de control

Para realizar las determinaciones se utilizó un aparato de desintegración ELECSA modelo DSE 30 empleando como medio de prueba agua destilada a  $37 \pm 2^\circ\text{C}$ .

#### Variación de peso:

Esta prueba da los límites de la variación permisible en el peso de las unidades de dosificación expresada en términos de una desviación de peso promedio de la muestra.

Pesar individualmente 10 tabletas y calcular el peso promedio, el cual no deberá presentar una diferencia del peso promedio mayor al 5%.

#### Prueba de friabilidad:

Esta prueba se efectuó en un friabilizador ELECSA modelo DSE 30 a 25 rpm durante 4 minutos según Hölman.<sup>37</sup>

### 3.3. Estudios "in vitro"

#### Pruebas de disolución de productos comerciales.

##### Aparatos:

- Espectrofotómetro Varian modelo 634 S
- Potenciómetro Corning modelo 7
- Balanza analítica Mettler modelo H54AR
- Balanza granataria Ohaus
- Aparato oficial de disolución #2 de 6 vasos USP  
(Hanson Research Corp.)

##### Reactivos:

Hidróxido de sodio R.A. Merck.



Solución 0.01 N: pesar 400 mg de NaOH disolver en agua y aforar a 1000 ml.

Solución 0.2 M: pesar 8 g de NaOH disolver en agua y aforar a 1000 ml.

Solución 1.0 N: pesar 40 g de NaOH disolver en agua y aforar a 1000 ml.

Fosfato monobásico de potasio R.A. Baker.

Solución 0.2 M: pesar 27.218 g de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  disolver en agua y aforar a 1000 ml.

Metanol R.A. Merck

Agua destilada

#### Medio de disolución:

Mezclar 2.3 volúmenes de NaOH 0.2 M con 2.5 volúmenes de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0.2 M con 2 volúmenes de metanol, homogenizar y aforar a 10 volúmenes con agua destilada.

Tomar el pH y ajustar con NaOH 1N a pH  $8.6 \pm 0.01$

#### Método analítico:

El método analítico utilizado para cuantificar la cantidad de ácido nalidíxico disuelta fue directamente al espectrofotómetro a una longitud de onda de 258 nm de acuerdo a lo propuesto por la USP XXI<sup>36</sup>.

El método fue previamente validado en cuanto a su linealidad y repetibilidad preparando cinco curvas de calibración diarias durante cinco días.

Curva patrón para la cuantificación del ácido nalidixico.

Solución de referencia de ácido nalidixico:

Pesar 10 mg de ácido nalidixico y disolver en 10 ml de medio de disolución para obtener una concentración de 1 mg/ml. A partir de esta solución tomar alícuotas y aforar con NaOH 0.01N para obtener las siguientes concentraciones: 1, 3, 5, 10 y 12 mcg/ml.

Las soluciones se leyeron directamente al espectro fotómetro a una longitud de onda de 258 nm utilizando como blanco una mezcla del medio de disolución y NaOH 0.01N (1:1).

Con el fin de determinar si el método era repetible bajo condiciones idénticas de operador, aparato y laboratorio en diferentes días se determinó el coeficiente de variación para cada una de las concentraciones.

La linealidad del método se obtuvo a partir de los datos y se determinaron las pendientes, interceptos y coeficiente de correlación de cada una de ellas.

Procedimiento:

En cada uno de los seis vasos se coloca 900 ml del medio de disolución y se deja equilibrar la temperatura a  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ , se sumergen las paletas y se acciona el motor regulando la velocidad de agitación a 60 rpm.

Se introduce la forma farmacéutica y se toman alícuotas filtradas a los siguientes tiempos: 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos.

El porcentaje disuelto a los diferentes tiempos se determinó utilizando la siguiente fórmula:

$$\%Dis_t = \left( \left( \frac{Ab - a}{b} \right) \times V_1 \times V_2 \times Fd \right) / PP \times 100$$

Ab = Absorbancia de la muestra

a = Intercepto de la línea de regresión de la curva patrón

b = Pendiente de la línea de regresión de la curva patrón

Fd = Factor de dilución (1/25 o 1/50).

V<sub>1</sub> = Volumen extraído del vaso al tiempo t

V<sub>2</sub> = Volumen remanente del vaso al tiempo t

PP = Peso promedio del principio activo en el comprimido.

### 3.4. Estudio "in vivo"

En base a las técnicas previamente descritas se eligió el método fluorométrico al cual se le efectuaron algunas modificaciones.

#### Método analítico:

Aparatos:

- Espectrofluorómetro AMINCO Bowman
- Balanza analítica Mettler modelo H54AR

- Balanza granataria Ohaus
- Baño María
- Vortex

Reactivos:

Hidróxido de sodio R.A. Merck

Solución 0.03N: pesar 1.2 g de NaOH disolver en agua y aforar a 1000 ml.

Solución 0.6N: pesar 24 g de NaOH disolver en agua y aforar a 1000 ml.

Acido clorhídrico R.A. Baker

Solución 0.6N: Medir 50.6 ml de HCL y aforar con agua a 1000 ml.

Fosfato de sodio monobásico R.A. Baker

Fosfato de sodio dibásico R.A. Baker

Solución amortiguadora de fosfatos pH 6: pesar - 709 mg de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  y disolver en 10 ml de agua destilada (solución A).

Pesar 4.37 g de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  y disolver en 50 ml de agua destilada (solución B).

Mezclar las dos soluciones en un matraz volumétrico y aforar a 500 ml.

Ajustar a pH 6 utilizando NaOH 1N.

- Acido sulfúrico R.A. Merck
- Cloroformo R.A. Baker
- Agua destilada

Curva patrón para la cuantificación del ácido na

lidixico en orina.Solución de referencia de ácido nalidixico:

Pesar 10 mg de ácido nalidixico, añadir 5 ml de NaOH 0.03N y aforar con orina fresca libre de medi camentos a 100 ml para obtener una concentración de - 100 mcg/ml. A partir de esta solución tomar alícuotas y aforar con agua destilada para obtener las siguientes concentraciones: 5, 10, 25, 50 y 75 mcg/ml.

Procedimiento:

En un tubo de ensaye se colocan 1 ml de orina -- conteniendo el fármaco, se agregan 1 ml de NaOH 0.03N y 0.5 ml de HCl 0.6N y se coloca a baño de vapor durante 30 minutos. Después de este tiempo se enfría a temperatura ambiente y se añaden 0.5 ml de NaOH 0.6N y 1 ml de solución amortiguadora de fosfatos, se acidifica con 2 ml de HCl 0.6N se agita y se añaden 10 ml de cloroformo, se agita en vortex durante cinco minutos y se deja reposar para separar las fases. Se toman 5 ml de la fase cloroformica los cuales se transfieren a otro tubo con tapón de rosca, se añaden 5 ml de NaOH 0.03N, se agita en vortex nuevamente durante cinco minutos, dejando reposar para separar las fases.

La fase acuosa se transfiere a otro tubo de ensaye y se añaden 200  $\mu$ l de  $H_2SO_4$  concentrado. Las muestras se leen en el espectrofluorómetro utilizando una

longitud de onda de 330 nm para excitación y 372 nm - para emisión.

En la figura 2 se presenta el esquema del método utilizado.

Con el fin de determinar la linealidad del método a partir de los datos obtenidos de las curvas, se determinaron las pendientes, interceptos y coeficientes de correlación de cada una de ellas; para verificar la repetibilidad bajo condiciones idénticas de operador, aparato y laboratorio en diferentes días se determinó el coeficiente de variación para cada una de las concentraciones.

La cantidad de ácido nalidixico a cada tiempo de muestreo se calculó a partir de la ecuación de regresión obtenida de la curva patrón preparada el mismo día del análisis.

La fórmula utilizada fue la siguiente:

$$\left( \frac{UR - a}{b} \right) \times Fd \times V = \text{mg de AN excretado.}$$

UR = Unidades de respuesta del fluorómetro

a = Intercepto de la línea de regresión de la curva patrón

b = Pendiente de la línea de regresión de la curva - patrón

Fd = Factor de dilución

V = Volumen de orina excretado al tiempo.

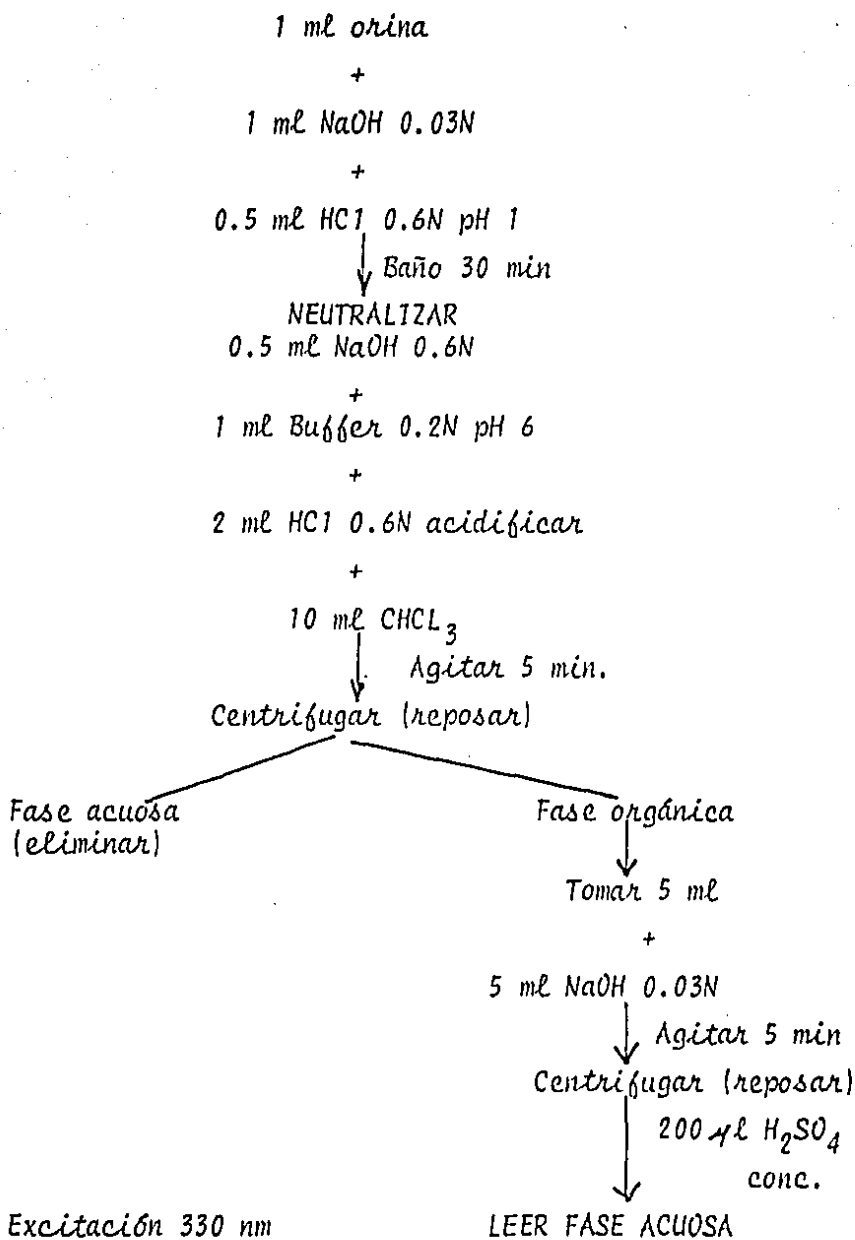


Figura 2.- Diagrama del método analítico utilizado para cuantificar el ácido nalidíxico en orina

### Pruebas de Bioequivalencia:

En base a los perfiles de disolución obtenidos se seleccionaron tres productos para realizar la prueba de bioequivalencia:

Dos productos provenientes del mismo fabricante, uno de alta (Q) y el otro de baja disolución (R) un - tercero de disolución intermedia (P); todos ellos provenían del sector privado. Como patrón de referencia se utilizó el producto Innovador (Negram, Whintrop lote 616AK).

### Selección de voluntarios:

De acuerdo a los lineamientos especificados - por el Code Federal Regulation (CFR)<sup>38</sup>; el número de voluntarios seleccionados para el estudio de bioequivalencia fue de doce. En este caso se seleccionaron - 6 del sexo masculino y 6 del sexo femenino clínicamente sanos, entre 23 y 29 años de edad y un peso entre 45 y 80 Kg.

El diseño experimental utilizado fue un diseño - en bloques al azar balanceado y cruzado<sup>3,40,41</sup> el - - cual se presenta en al figura 3.

Previo al estudio se dio a conocer a los voluntarios el objetivo, propósito, protocolo y efectos colaterales del medicamento (apéndice I); firmaron una hoja de consentimiento, comunicándoles su derecho a po - der abandonar el estudio en el momento que así lo de -



TRATAMIENTOS  
(administración)

Sujetos	Periodos de aplicación			
	I	II	III	IV
M. T.	R	Q	W	P
M. C.	P	W	Q	R
M. H.	Q	P	R	W
R. M.	Q	W	C	P
M. L.	P	R	W	Q
M. I.	W	P	Q	R
J. L.	P	R	Q	W
H. J.	Q	W	P	R
J. A.	R	Q	P	W
C. R.	W	R	P	Q
E. V.	W	P	R	Q
V. H.	R	Q	W	P

Modelo:  $Y_{ijk} = u + B_j + T_i + E_{ij}$

Figura 3.- Diseño estadístico utilizado en el estudio de bioequivalencia: diseño en bloques al azar cruzado y balanceado.

searan.

El protocolo a seguir fue el siguiente:

1. Para participar en el estudio, es necesario - que el voluntario no haya padecido reacción alérgica o idiosincrasia a medicamentos.

2. No tomar ningún medicamento o alcohol por lo menos una semana antes del estudio ni durante el mismo (4 semanas). Notificar al responsable del estudio en caso contrario.

3. No tomar alimento después de las 11 P.M. un día antes del estudio. El sujeto tomará un desayuno estandar 4 horas después de la administración y una comida ligera 4 horas después del desayuno.

4. Tomar 200 ml de agua a los siguientes tiempos: -2, -1 hrs y 100 ml de agua a las 0, 1, 2, 3 y 4 horas. La hora 0 es el tiempo en el cual se toma el medicamento. Para evitar la dilución, se recomienda man tener al mínimo la ingestión de líquidos después de los tiempos indicados.

5. Tomar muestras de orina a los siguientes tiem pos: 0, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 6.0, 8.0, 12.0 y 24.0 horas.

6. Medir el volumen total de orina en una probeta y anotarlo en la hoja correspondiente. En caso de que la escala de la probeta no pueda medir el volumen de orina, añere hasta la medida inmediata con agua --

destilada y mezcla.

7. Colocar alícuotas en tubos de ensayo y llenar los aproximadamente a las tres cuartas partes del tubo.

8. Después de haber colectado las muestras colocarlas en el congelador.

CAPITULO IV

RESULTADOS

#### 4.1. Estudio "in vitro"

##### Control de calidad:

En la tabla II se presentan los resultados obtenidos de las pruebas de control de calidad efectuadas a los 22 lotes estudiados siguiendo los lineamientos especificados en la USP XXI.

##### Determinación cuantitativa del ácido nalidíxico:

##### Linearidad del método utilizado para la determinación de uniformidad de contenido:

Con el fin de determinar si la relación entre la absorbancia y la concentración era lineal se efectuó un análisis de regresión por el método de mínimos cuadrados obteniéndose la ecuación de una línea recta -- con pendiente de 0.1132, intercepto de 0.0122 y coeficiente de correlación de 0.99992 (figura 4).

##### Repetibilidad:

Con el fin de determinar la repetibilidad del método se elaboraron cinco curvas de calibración en el intervalo de 1 a 15 mcg/ml.

En la tabla III se presentan las absorbancias -- promedio de las cinco curvas y los valores respectivos de coeficiente de variación en por ciento.

TABLA II

Resultados del análisis de control químico de los productos estudiados

Cla ve	Contenido % AN	Friabi lidad	Desinteg. min.	Var. de peso
A	100.20 (ND)	1.08	0.42- 0.50	679.83 (0.91)
B	100.14 (ND)	1.04	0.25- 0.33	676.94 (0.99)
C	99.77 (1.61)	0.88	0.42- 1.00	723.92 (1.31)
D	101.75 (1.59)	1.04	4.00- 4.25	718.85 (2.09)
E	101.78 (0.84)	1.26	0.08- 0.25	752.88 (1.27)
F	101.87 (0.97)	6.36	0.15- 0.25	744.57 (1.90)
G	99.00 (2.55)	3.92	10.00-11.00	627.58 (1.67)
H	100.64 (0.52)	4.55	13.00-14.00	630.40 (1.04)
I	99.22 (2.40)	1.78	6.00- 6.10	664.05 (1.90)
J	100.26 (1.70)	4.01	9.18-12.4	772.88 (1.49)
K	101.66 (1.87)	2.48	2.25- 2.50	661.30 (0.93)
L	104.54 (7.56)	1.46	45.00+	678.70 (1.05)
M	102.90 (0.95)	1.73	13.50-13.60	740.13 (0.50)
N	105.79 (1.80)	0.14	14.3 -14.8	728.05 (1.41)
O	104.53 (1.20)	18.3	15.1 -19.8	720.56 (0.79)
P	103.21 (2.84)	2.83	37.5 -42.0	705.67 (1.56)
Q	99.87 (0.34)	2.22	3.58- 5.77	602.43 (1.16)
R	98.56 (1.37)	2.46	20.8 -22.8	579.49 (1.09)
S	99.17 (4.6)	5.53	7.17- 8.17	697.05 (2.87)
T	98.01 (1.96)	2.44	5.20- 7.45	701.03 (1.54)
U	100.68 (2.45)	7.88	14.8 -19.0	687.20 (5.71)
V	92.34 (2.38)	2.23	18.9 -14.5	707.20 (1.97)
W	102.13 (0.85)	0.20	0.1 - 0.66	665.50 (1.02)

+ No se desintegró  
 ND No determinado  
 (CV%)

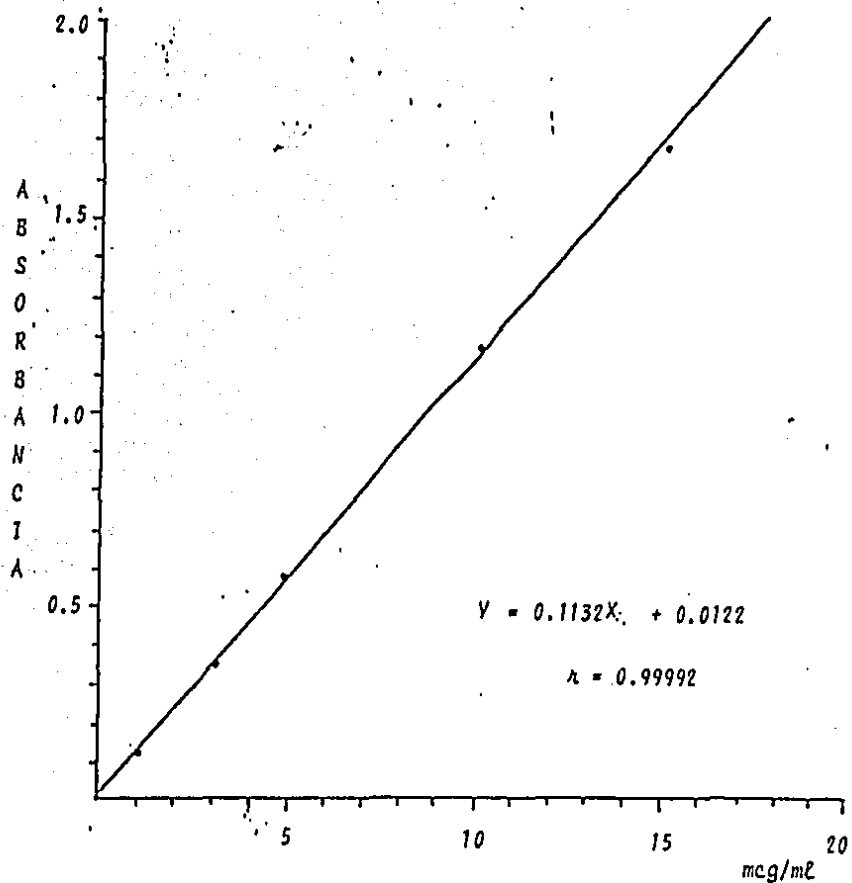


Figura 4.- Curva patrón de ácido nalidixico útil para la prueba de uniformidad de contenido.

TABLA III

Repetibilidad del método espectrofotométrico utilizado para la prueba de uniformidad de contenido.

CONC. mcg/ml	$\bar{X}$	D. Std	CV%
1	0.121	0.002	1.77
3	0.351	0.004	1.09
5	0.587	0.007	1.24
10	1.154	0.018	1.54
15	1.699	0.029	1.72

### Prueba de disolución

#### Método analítico

#### Linealidad:

En la figura 5 se muestra la relación lineal - que presentó el método espectrofotométrico utilizado para la cuantificación del ácido nalidixico en el medio de disolución (solución amortiguadora de fosfatos -metanol).

Mediante un análisis de regresión por el método de mínimos cuadrados se obtuvo la ecuación de una línea recta con pendiente 0.1076, intercepto de -0.0289 y coeficiente de correlación de 0.9969.



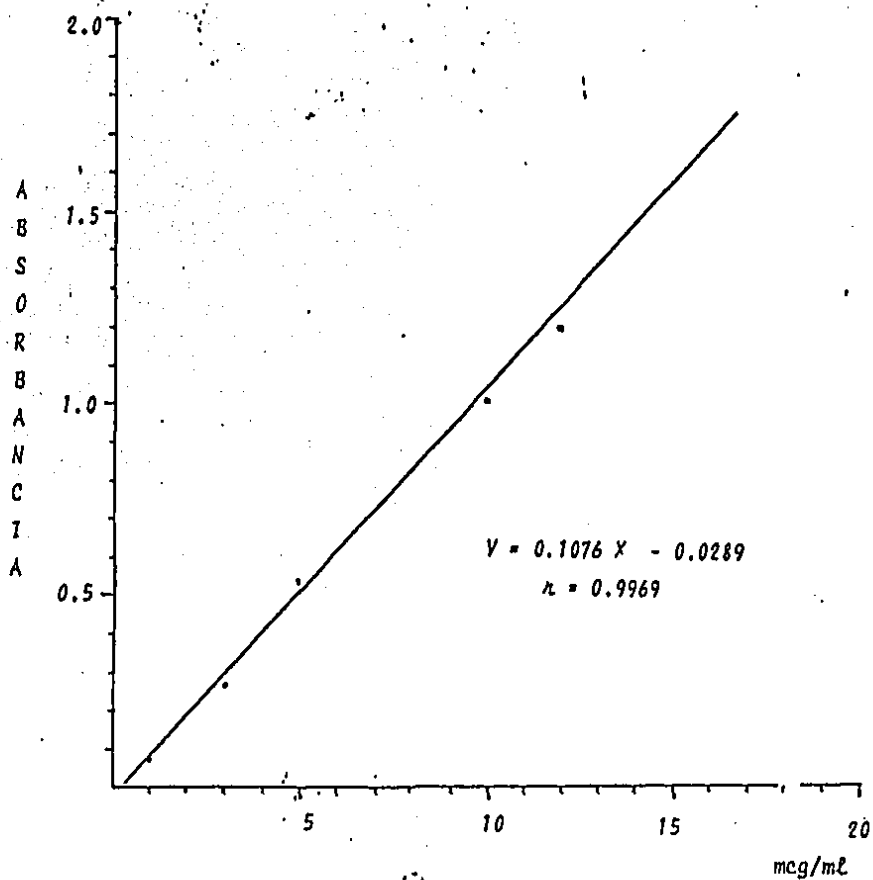


Figura 5.- Patrón de ácido nalidixico en solución amortiguadora de  $PO_4^{3-}$  (pH 8.6)

Repetibilidad:

Con el fin de determinar la repetibilidad del método se elaboraron cinco curvas patrón en el intervalo de concentraciones de 1 a 12 mcg/ml.

En la tabla IV se presentan los valores de absorbancia promedio obtenidas y el coeficiente de variación en porciento.

TABLA IV

Repetibilidad del método espectrofotométrico para la cuantificación del ácido nalidixico en el medio de disolución. (Solución amortiguadora de  $\text{PO}_4$  pH 8.6).

Conc. mcg/ml	$\bar{X}$	D.Std	CV%
1	0.085	0.005	5.4
3	0.255	0.004	1.57
5	0.532	0.024	4.53
10	1.107	0.006	0.52
12	1.212	0.012	0.98
$m = 0.108$	$b = -0.029$	$r = 0.997$	

Perfil de disolución:

En las figuras 6-9 se presentan los perfiles de disolución obtenidos de los 22 lotes estudiados utili

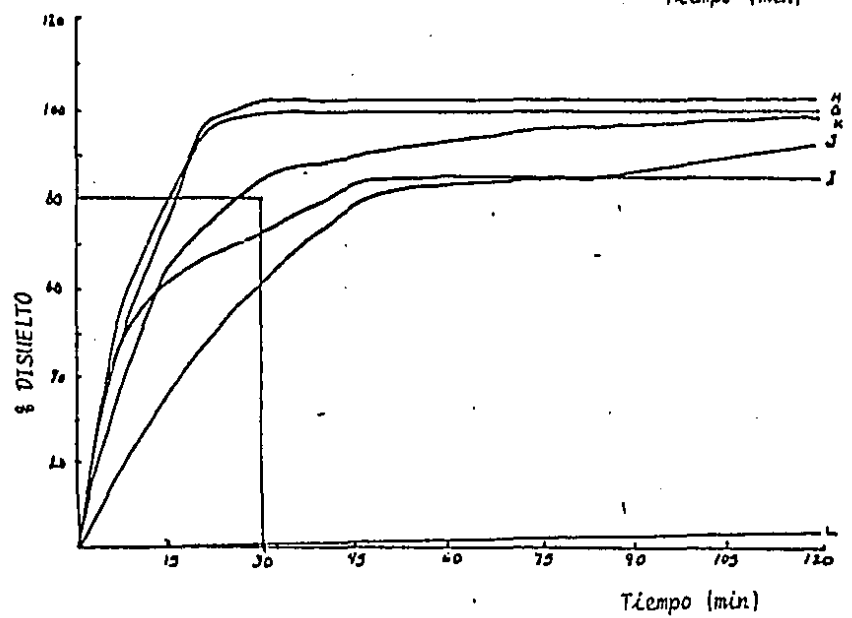
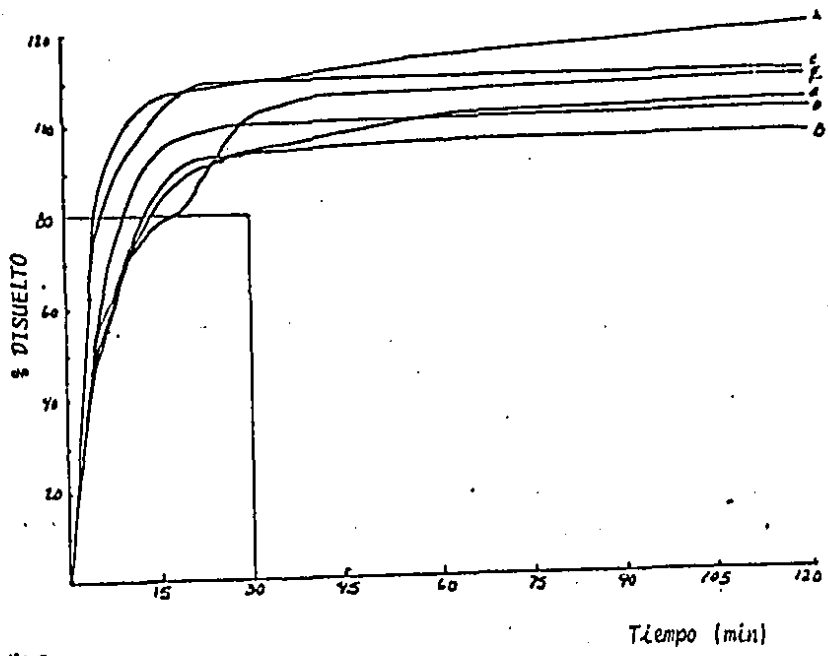


Figura 6 y 7.- Perfil de disolución de los productos comerciales de ácido nalidíxico. Método de paletas a 60 rpm en solución amortiguadora de fosfatos-metanol pH 8.6

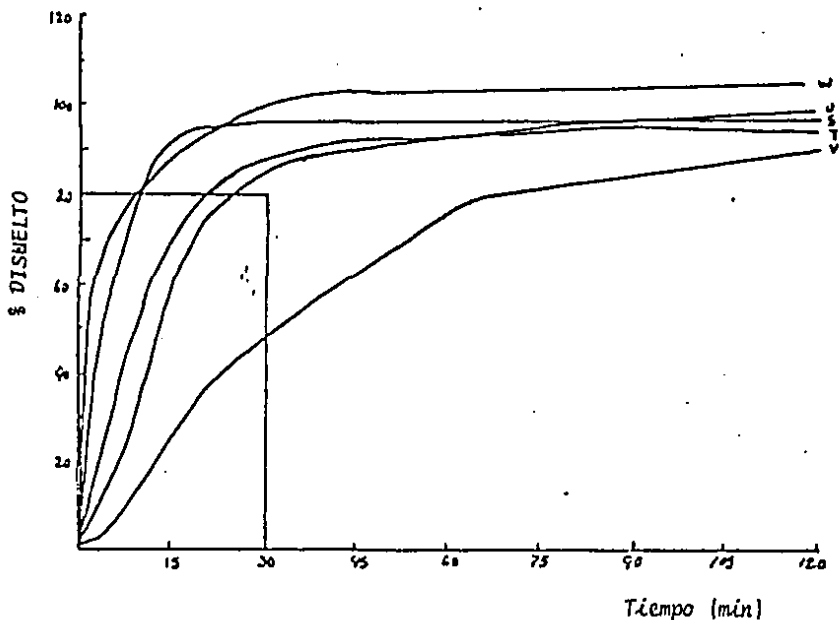
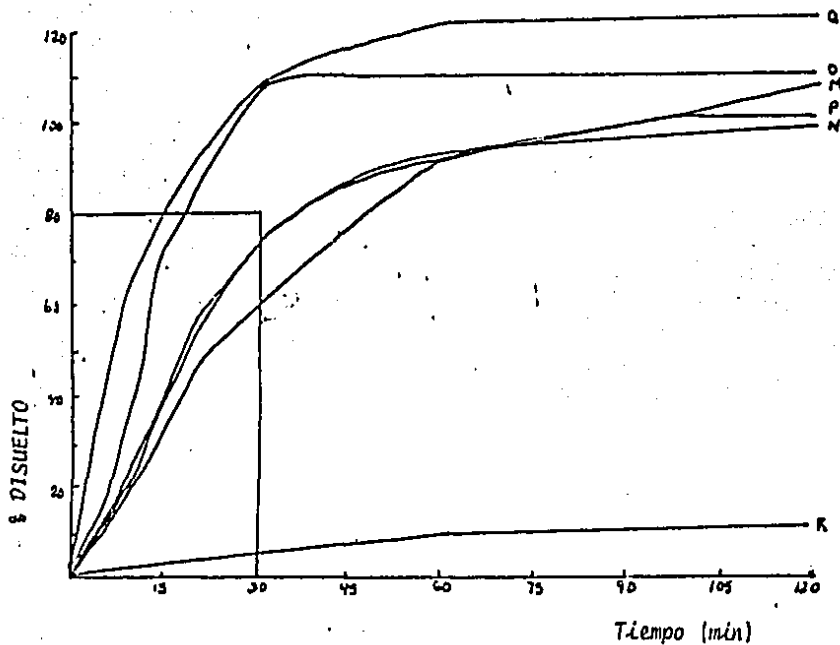


Figura 8 y 9.- Perfil de disolución de los productos comerciales de ácido nalidixico.  
Método de paletas a 60 rpm en solución amortiguadora de fosfatos-metanol pH 8.6

zando el método de la USP XXI en la cual se enmarca -- las especificaciones de disolución para este fármaco - (no menos del 80% a los 30 min.).

#### 4.2. Estudio "in vivo"

##### Método analítico

##### Linearidad:

En la figura 10 se muestra la relación lineal que presentó el método fluorométrico para la cuantificación del ácido nalidixico en orina. Mediante un análisis de regresión por el método de mínimos cuadrados se obtuvo la ecuación de una línea recta con pendiente de 0.0147, intercepto de 0.138 y un coeficiente de correlación de 0.9899.

##### Repetibilidad:

Con el fin de determinar la repetibilidad del método fluorométrico se elaboraron cinco curvas de calibración en el intervalo de concentraciones de 5 a 75 mcg/ml. En la tabla V se presentan los valores de fluorescencia promedio y su coeficiente de variación en porcentaje.

El método presentó una recuperación mayor al 80% en cloroformo y una estabilidad de aproximadamente 15 días con una cantidad mínima detectable de 2.5 mcg/ml de orina. Presentó especificidad al ácido nalidixico y sus metabolitos presentes en la orina.

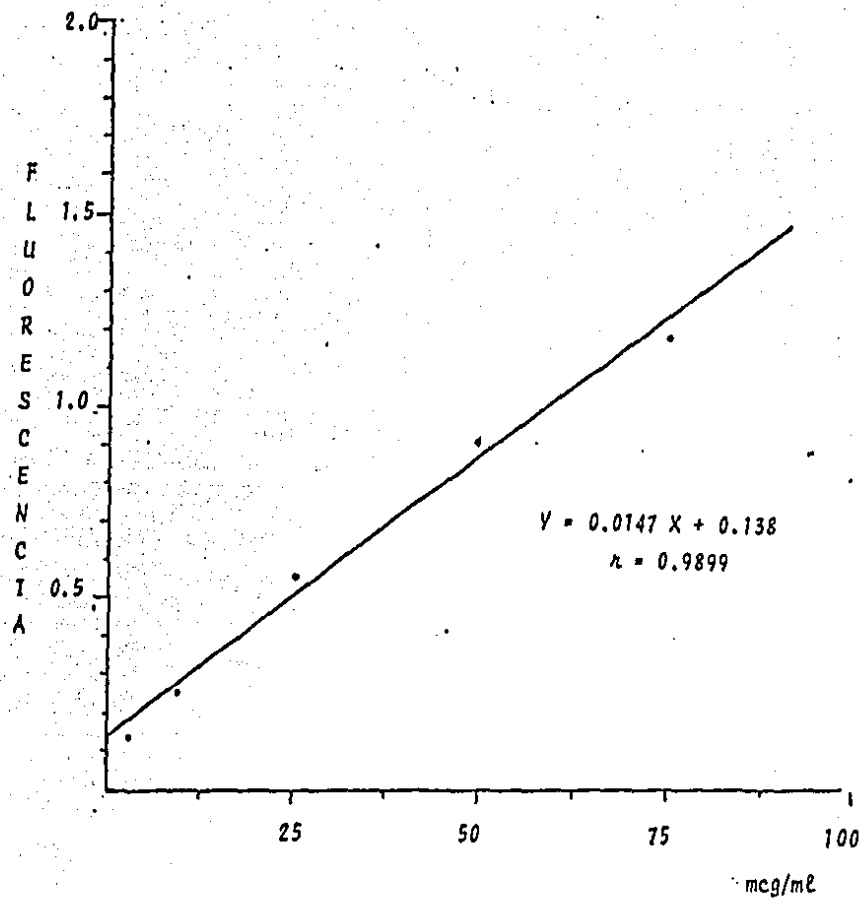


Figura 10.- Linealidad del método fluorométrico para la cuantificación de ácido nalidixico en orina.

TABLA V

Repetibilidad del método fluorométrico para la cuantificación del ácido nalidixico en orina.

Conc. mcg/ml	$\bar{x}$	D.Std	CV %
5	0.157	0.005	3.16
10	0.271	0.011	4.24
25	0.568	0.024	4.23
50	0.943	0.035	3.72
75	1.183	0.015	1.29
$m = 0.0147$	$b = 0.138$	$r = 0.9899$	

Estudio preliminar del ácido nalidixico en orina:

Los resultados obtenidos en el estudio preliminar en dos voluntarios se presentan en la tabla VI y en la figura 11.

Los resultados obtenidos fueron utilizados para determinar si los tiempos de muestreo eran adecuados para la prueba de bioequivalencia, así como para calcular la cantidad total excretada y el tiempo de vida media de eliminación.

Estudio de Bioequivalencia:

En la figura 12 se presentan los datos promedio -

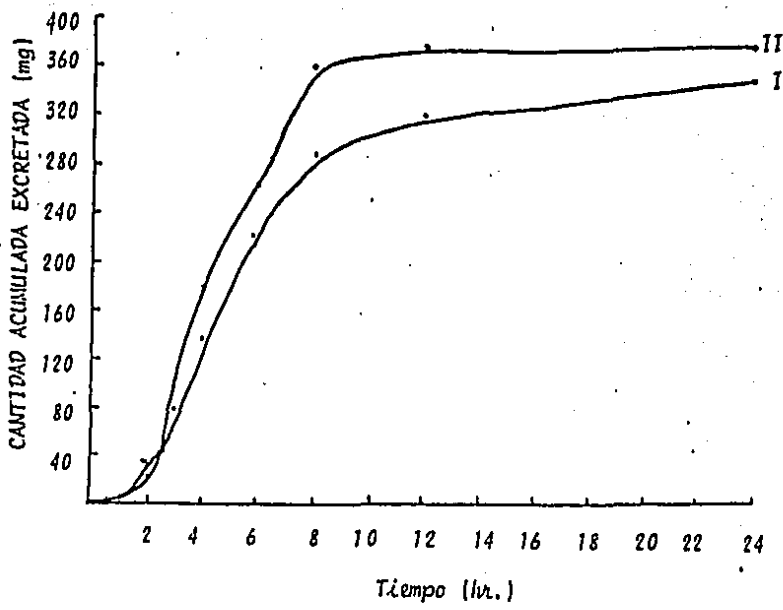


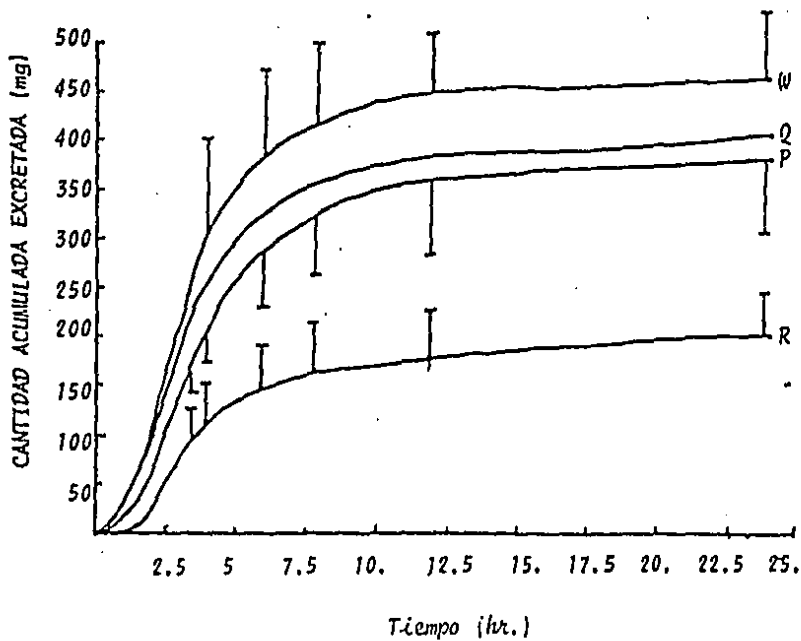
Figura 11.- Gráfica de cantidad acumulada excretada en orina después de la administración de 500. mg de ácido nalidríco en 2 voluntarios (estudio preliminar).



TABLA VI

Resultados del estudio preliminar en dos voluntarios -  
(cantidad acumulada eliminada en orina después de una  
dosis de 500 mg).

Tiempo	I	II
0.5	3.52	3.99
1.0	4.74	5.05
1.5	10.38	9.12
2.0	33.68	23.66
2.5	49.76	43.59
3.0	77.24	104.73
3.5	101.27	138.85
4.0	136.95	178.48
6.0	220.31	260.96
8.0	283.49	357.77
12	316.75	372.77
24	344.42	373.28
% Dosis Ex.	68.9	74.7
$t_{\text{max}}$ de veloc. de exc. (hr.)	4	3
$T_{1/2}$ (hr.)	2.9	1.3



*Figura 12.- Gráfica promedio de la cantidad acumulada excretada en orina después de la administración de los 4 productos comerciales a 12 voluntarios sanos.*

*Q alta disolución*

*W producto innovador*

*R baja disolución*

*P mediana disolución*

de cantidad de ácido nalidíxico excretada en orina a los diferentes tiempos de muestreo después de la administración de una dosis oral de 500 mg de los 4 productos en estudio.

En la tabla VII se muestrean los resultados de la cantidad acumulada de ácido nalidíxico excretado en orina a las 24 horas después de la administración de los 4 productos conteniendo ácido nalidíxico.

Los datos individuales se presentan en el apéndice II.

Con el fin de determinar el modelo farmacocinético al que se ajusta el ácido nalidíxico se elaboraron gráficas de velocidad de excreción y de cantidad remanente para ser excretada, a partir de las cuales se calcularon la constante de absorción (método de velocidad de excreción) y la constante de eliminación (método de cantidad remanente para ser excretada).

En la figura 13 se presentan los valores promedio del logaritmo natural de la velocidad de excreción contra  $t_{mid}$  después de la administración de los productos P, Q, R y W respectivamente y en la figura 14 la gráfica correspondiente de la cantidad remanente para ser excretada contra tiempo.

Con el fin de determinar si existían diferencias entre sexos se elaboró la figura 15, en la cual se presenta la gráfica promedio de la cantidad acumulada ex-

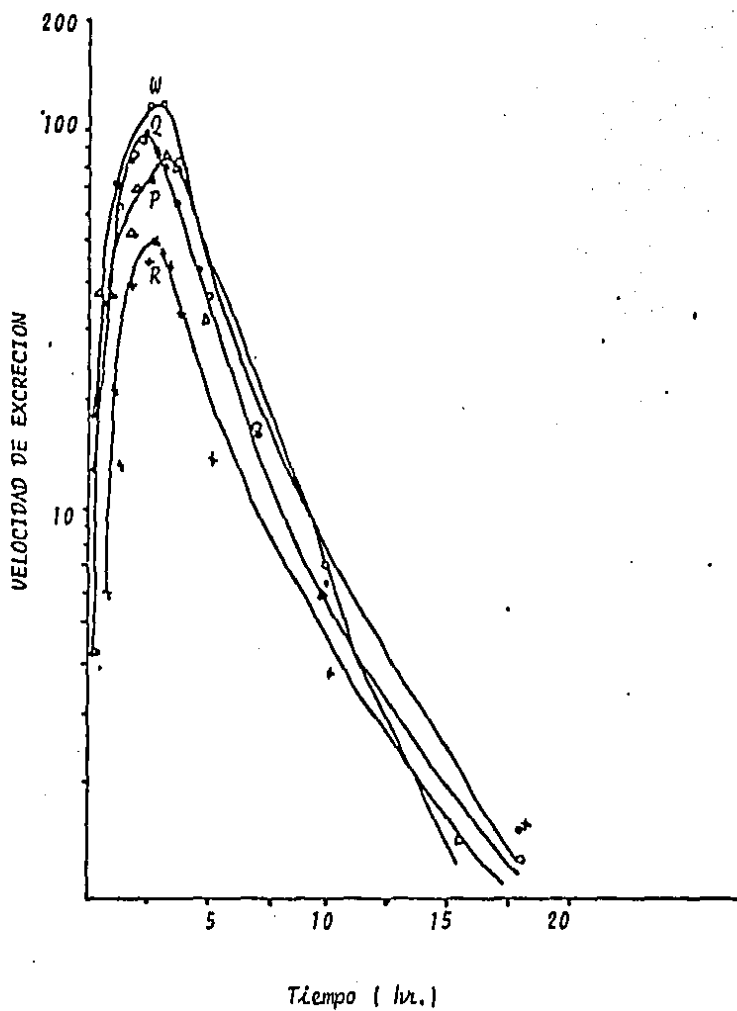


Figura 13.- Gráfica promedio de velocidad de excreción contra  $t_{mid}$  después de la administración oral de los 4 productos comerciales a los 12 voluntarios sanos.

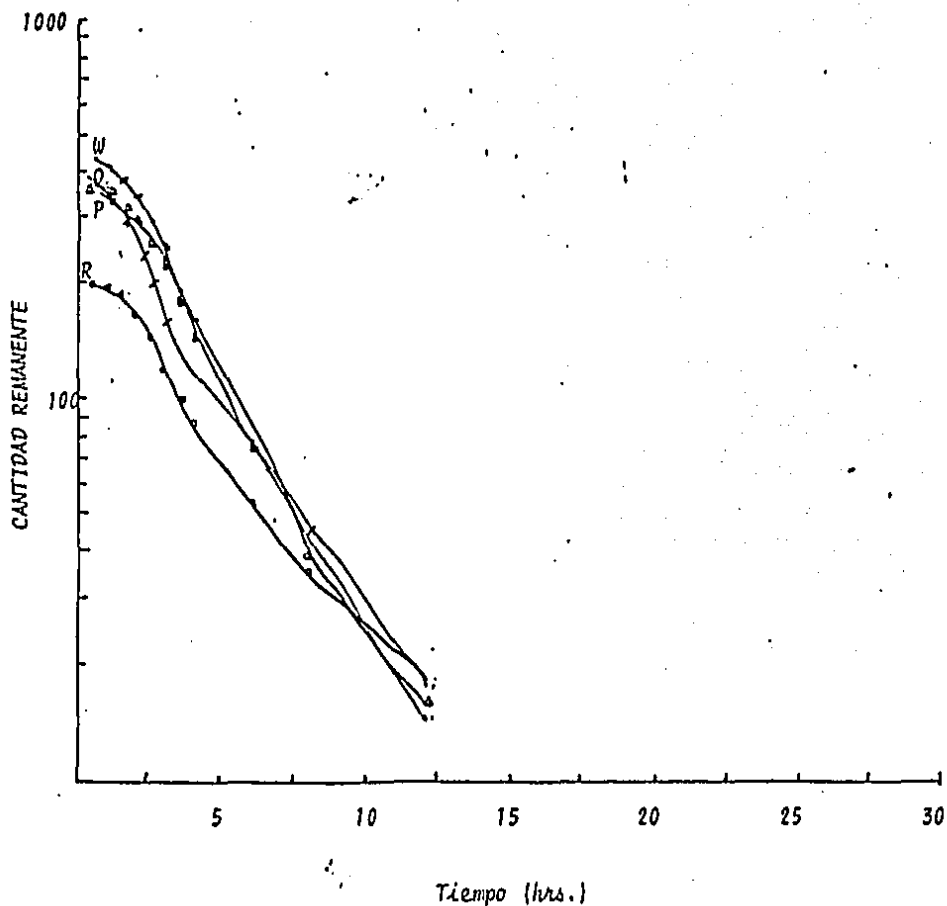


Figura 14.- Gráfica promedio de la cantidad remanente para ser excretada después de la administración de los 4 productos comerciales en 12 voluntarios clínicamente sanos.

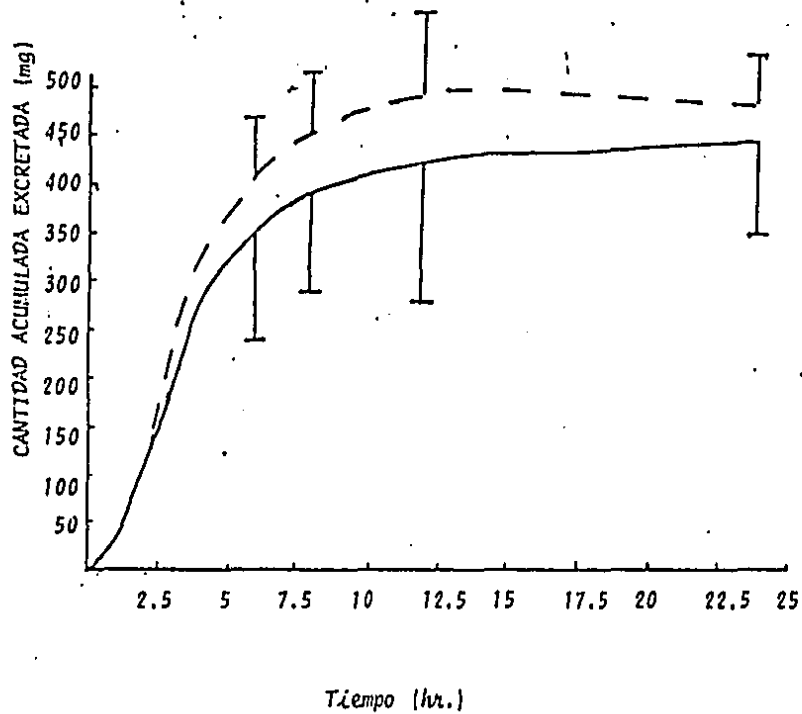


Figura 15.- Gráfica promedio de la cantidad acumulada excretada en orina después de la administración del producto innovador (Negram) en 6 hombres (- - -) y 6 mujeres (—).

TABLA VII

Valores de la cantidad acumulada excretada a las 24 horas después de la administración de los cuatro productos comerciales a los doce voluntarios.

Voluntario	Alta Dis. Q	Prod. Innov. W	Baja Dis. R	Media Dis. P
M.H.	398.77	504.15	254.21	493.31
R.M.	358.12	327.83	259.34	312.34
H.J.	430.8	383.35	234.09	386.36
M.T.	469.45	438.41	165.28	413.64
J.A.	478.28	498.99	165.02	393.7
V.H.	403.45	524.77	210.64	428.29
M.C.	466.89	549.78	206.33	340.31
M.I.	221.62	333.73	194.37	239.64
J.L.	485.59	482.84	184.84	351.32
M.L.	327.47	508.66	150.4	252.41
C.R.	409.41	511.44	256.71	443.3
E.V.	418.93	500.60	153.45	493.16
$\bar{X}$	405.77	463.71	202.89	378.98
D.S.	75.44	75.34	40.69	83.28

cretada en orina después de la administración de una -  
dosis oral de 500 mg del producto Innovador a los 6 vo  
luntarios del sexo masculino y 6 del sexo femenino.



CAPITULO V

ANALISIS DE RESULTADOS

### 5.1. Pruebas de Control de Calidad:

#### Método analítico utilizado para determinar la uniformidad de contenido:

Es conveniente efectuar esta prueba para asegurar que en caso de presentarse gran variación en la cantidad del principio activo disuelto a partir de cada tableta esto se deba efectivamente al proceso de disolución y no a que exista gran diferencia de contenido entre tabletas de un mismo lote.

#### Método analítico:

##### Linearidad:

La determinación del ácido nalidíxico por el método espectrofotométrico mostró linealidad en el intervalo de concentraciones de 1 a 15 mcg/ml con un coeficiente de correlación de 0.99992.

##### Repetibilidad:

En la tabla III se pueden observar los valores de absorbancia promedio obtenidos en diferentes días. Los coeficientes de variación obtenidos fueron menores al 2%, lo que demuestra que el método es repetible.

En base a la linealidad y repetibilidad el método espectrofotométrico se consideró adecuado para ser utilizado en la cuantificación de ácido nalidíxico en los 22 lotes.

### Contenido y uniformidad de contenido:

Los resultados obtenidos se muestran en la tabla II en la que se puede observar que todos los lotes -- cumplen con lo especificado en la USP XXII (no menos -- del 85% ni más 115% de lo especificado en el marbete).

Respecto a los lotes S, T, U y V pertenecientes a un mismo laboratorio se observa que el lote S aún cuando se encuentra dentro de los límites de contenido químico, presenta un coeficiente de variación del doble -- de los otros lotes, lo cual podría implicar probablemente irregularidades en el proceso de mezclado.

Los productos Q, M, H, F y E presentan los mejores resultados en uniformidad de contenido con un coeficiente de variación menor del 1%.

A pesar de que el ácido nalidixico es un fármaco con un amplio rango de seguridad<sup>36</sup>, se considera que -- la variación en contenido no es crítica desde el punto de vista toxicológico, sin embargo, siempre deberán -- cumplirse las mejores normas de manufactura.

En cuanto a los límites de variación en peso, todos los productos cumplen con la prueba oficial de la USP XXI, ya que no presentan una variación mayor al 5% con respecto a su media.

### Prueba de desintegración:

Los resultados obtenidos en esta prueba se presentan en la tabla II en donde se puede observar que de --

los 22 lotes estudiados sólo dos de ellos; L y P no -- cumplieron con lo especificado en la prueba general de desintegración<sup>36</sup>, la cual indica que los productos deberán desintegrarse en un tiempo no mayor de 30 minutos. Cabe hacer notar que los lotes L y P son de diferente laboratorio.

#### Prueba de friabilidad:

Con el fin de tener una idea más completa acerca de las propiedades farmacotécnicas de los productos es tudiados se efectuó también la prueba de friabilidad - o pérdida por abrasión.

Como se puede observar en la tabla II, los produc tos A, B, C, D, E, I, L, M y N se encuentran dentro de los límites propuestos por la USP XXI (no más del 2% - a los cuatro minutos), lo cual representa que sólo el 41% cumple con los límites especificados por USP XXI; sin embargo, al efectuar la observación visual de los comprimidos ninguno de ellos se laminó o destrozó; lo cual es importante desde el punto de vista de disolución, ya que la prueba debe realizarse a partir de un comprimido completo o íntegro.

### 5.2. Perfil de disolución de los productos estudiados.

#### Método analítico:

##### Linealidad:

El método espectrofotométrico utilizado para cuan

tificar el ácido nalidíxico en solución amortiguadora de fosfatos-metanol pH 8.6, mostró linealidad en el intervalo de concentraciones de 1 a 12 mcg/ml con un coeficiente de correlación de 0.997.

#### Repetibilidad:

En la tabla IV se pueden observar los valores promedio de absorbancia obtenidos en diferentes días. Los coeficientes de variación obtenidos no fueron mayores al 5.5%, lo cual demuestra que el método es repetible.

En base a las características de linealidad y repetibilidad, el método analítico se consideró adecuado para efectuar la prueba de disolución.

#### Perfil de disolución:

El perfil de disolución de los 22 lotes se determinó durante un período de dos horas con el fin de obtener valores representativos de cada lote y contar -- con mayor información general sobre el comportamiento de disolución del ácido nalidíxico.

En las figuras 6 a 9 se presentan los perfiles de disolución de los 22 lotes estudiados, en las cuales - se observan grandes diferencias en la disolución de estos productos.

En base a los resultados obtenidos los productos se clasificaron en:

Productos de alta disolución A, B, C, D, F, G, H, K, Q, O, U, S y T.

Productos de disolución intermedia I, J, M, N, P y V.

Productos de baja disolución L y R.

Al analizar los datos se encontraron que 8 de ellos no cumplieron con la prueba oficial de disolución (no menos del 80% disuelto a los 30 min.); lo cual corresponde al 36% de los productos. Cabe hacer notar -- que se encontraron diferencias en disolución entre lotes de un mismo fabricante. En la tabla VIII se presenta la comparación entre laboratorios y lotes en donde se puede observar que de los 8 lotes que no cumplieron con la prueba oficial; seis pertenecían al sector privado y sólo dos al sector público, lo cual indica que existe mayor control para el sector público.

Con el fin de establecer si existían diferencias estadísticamente significativas entre los 22 lotes estudiados se efectuó un análisis de varianza de 2 vías utilizando como variable de respuesta el porcentaje disuelto a los 30 minutos que es el límite oficial especificado. Los resultados se presentan en la tabla IX, en la cual se puede observar que existe significancia estadística al 95 y 99% de confianza entre lotes, pero no entre fabricantes. Con el fin de detectar si había diferencias estadísticamente significativas entre fabricantes, se realizó un análisis de varianza en bloques al azar cuyos resultados se muestran en la tabla

X, en la cual se puede observar que sí existen diferencias entre los fabricantes de los diferentes lotes al 95 y 99% de confianza, lo cual hizo pensar que existía la posibilidad de encontrar problemas de bioequivalencia entre estos productos.

TABLA VIII

Lotes que no cumplieron con la prueba oficial de disolución.

Lote	Laboratorio	Sector	%Disuelto $T_{30'}$
I	V	Privado	72.1
J	V	Privado	59.9
L	VI	Privado	0.6
M	VII	Público	60.0
N	VII	Público	74.6
P	VIII	Privado	74.7
R	IX	Privado	4.9
V	X	Privado	48.3

TABLA IX

Análisis de varianza de dos vías para el porcentaje disuelto a los 30 minutos de los 22 lotes estudiados.

Fuente de variación	g.l.	S.C.	C.M.	F.calc.
Fabricante	10	43518.37	4351.84	0.65
Lote	11	73115.65	6647.79	124.3 <sup>+</sup>
Error	110	6883.77	53.488	

+  $P > 0.05$

TABLA X

Análisis de varianza en un diseño de bloques al azar - para observar las diferencias entre fabricantes con el porcentaje disuelto a los 30 minutos.

Fuente de variación	g.l.	S.C.	C.M.	F.calc.
Fabricante	10	3660.25	366.025	5.1 <sup>+</sup>
Error	10	715.89	71.589	

+  $P > 0.05$

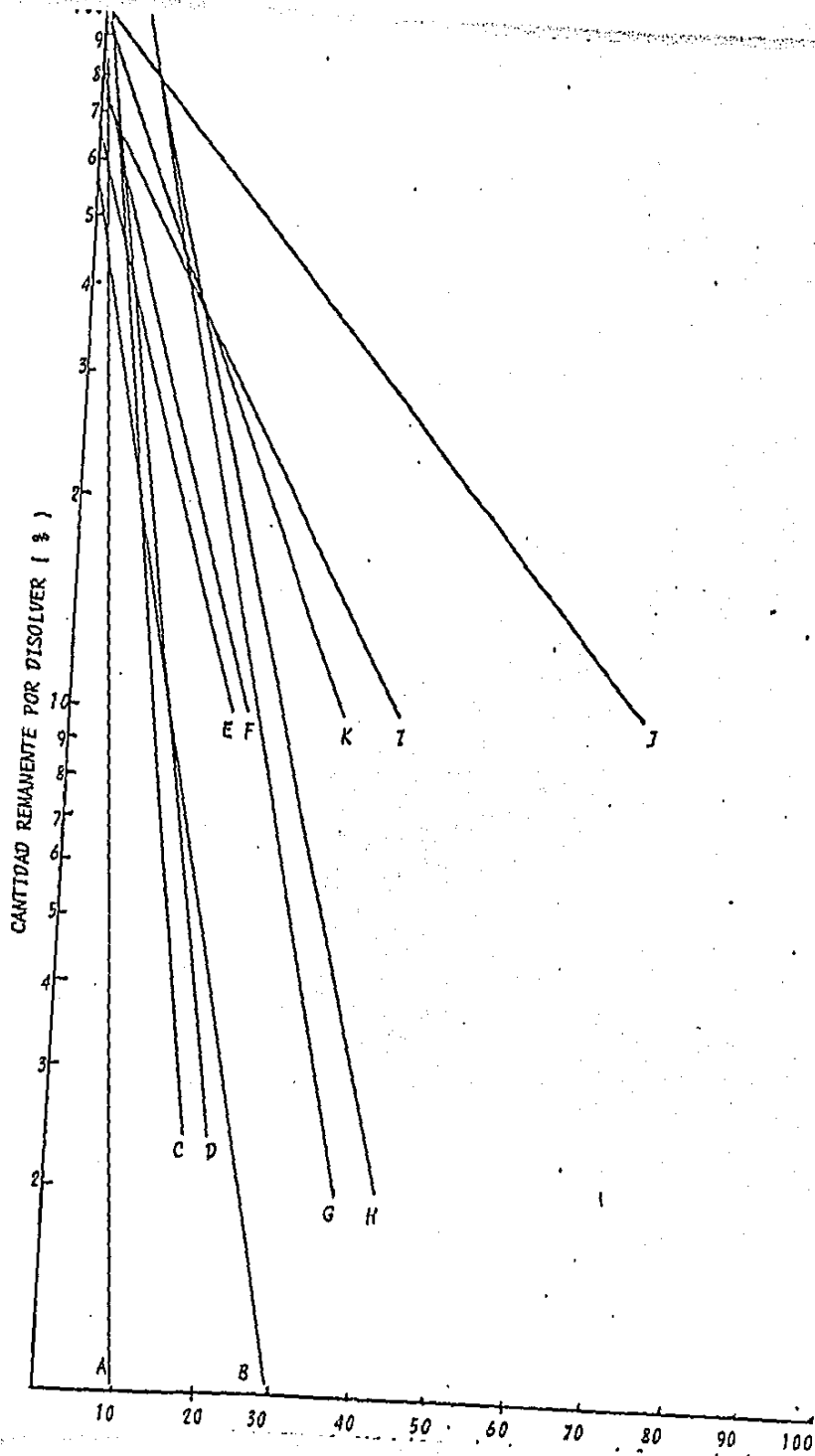


### 5.3. Cinética de disolución:

Con el fin de determinar la cinética de disolución de los productos estudiados se elaboraron gráficas del logaritmo natural de la cantidad por disolver contra tiempo. En la figura 16 y 17 se observa que todos los productos siguen una cinética de primer orden, los resultados obtenidos al determinar la constante de velocidad y la vida media de los productos se resumen en la tabla XI.

#### Relación entre la disolución y desintegración:

Hasta hace algunos años la prueba de desintegración se tomaba como un parámetro "in vitro" para predecir la absorción "in vivo" de formas farmacéuticas sólidas administradas por vía oral, sin embargo, es bien sabido que esta prueba presenta sus limitantes, ya que si un principio activo se mezcla con un aglutinante de gran cohesividad, se granula por vía húmeda, se seca y se comprime, la tableta se desintegrará en gránulos y pasará la prueba de desintegración, pero probablemente sólo una pequeña cantidad podrá estar disponible para la absorción a partir de estos gránulos, ya que será difícil que el principio activo pueda disolverse.



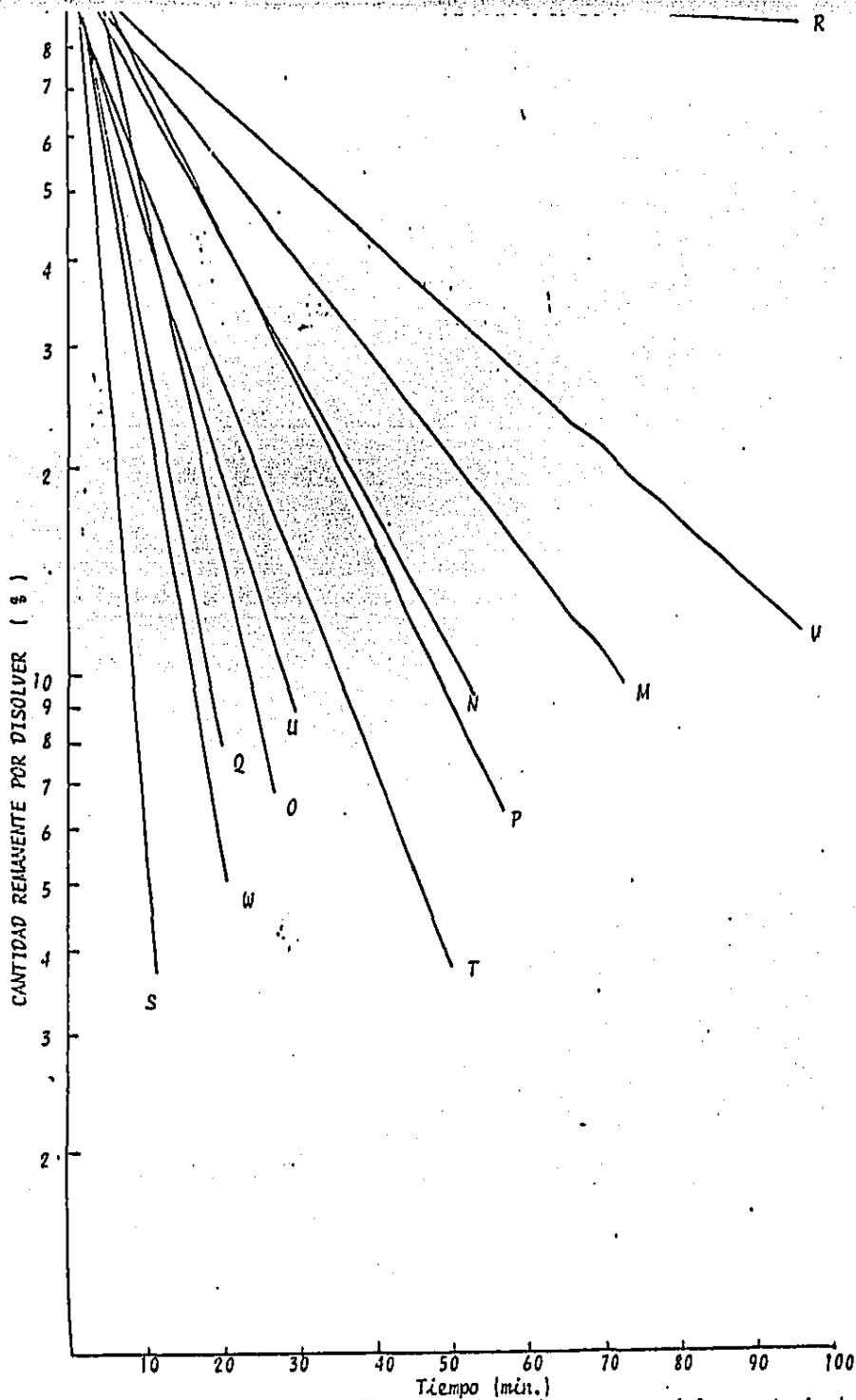


Figura 17 - Cinética de disolución de productos comerciales conteniendo

TABLA XI

Constantes de velocidad de disolución y vida media de disolución de los productos de ácido nalidixico estudiados.

Loze	$k_{dis} \text{ min}^{-1}$	$T_{1/2} \text{ min.}$
A	0.8445	0.82
B	0.1363	5.1
C	0.231	3
D	0.1988	3.5
E	0.084	8.3
F	0.093	7.5
G	0.1214	5.7
H	0.1053	6.6
I	0.047	14.8
J	0.0303	22.9
K	0.0633	10.9
L	0.0003	42. hr
M	0.036	20.6
N	0.0438	15.8
O	0.1164	5.9
P	0.0496	14.
Q	0.1364	5.1
R	0.0014	8.1 hr
S	0.335	2.1
T	0.643	10.8
U	0.085	8.2
V	0.0232	29.9
W	0.1465	4.7

Dado que en la mayoría de los casos la disolución es el paso limitante en la absorción del medicamento, esta prueba puede proporcionar más información que la prueba de desintegración.

En la tabla XII se presenta la comparación entre el porcentaje disuelto a los 30 minutos y el tiempo de desintegración en la que se puede observar que de los 8 productos que no cumplieron con la prueba de disolución (I, J, M, N, R y V) 6 de ellos pasaron la prueba de desintegración, lo cual indica que el 75% de los productos que no aprobaron la prueba de disolución y si lo hicieron con la prueba de desintegración, en base a lo cual se considera que la prueba de disolución es un parámetro más confiable.

Al efectuar la correlación lineal entre el porcentaje disuelto a los 30 minutos y el tiempo de desintegración se obtuvo un coeficiente de correlación de 0.538 (figura 18), lo cual comprueba que no existe correlación entre ambos parámetros.

TABLA XII

Resultados de disolución y desintegración de productos comerciales de ácido nalidixico (% Dis  $T_{30}$ ).

Lote	% Dis.	T des. (min.)
A	109.4	0.42- 0.5
B	95	0.25- 0.33
C	96.6	0.42- 1.0
D	100.3	4.0 - 4.25
E	93.8	0.08- 0.25
F	102.9	0.15- 0.25
G	95.8	10.0 -11.0
H	93.6	13.0 -14.0
I	72.1	6.0 - 6.1
J	59.9	9.18-12.4
K	85.1	2.25- 2.50
L	0.6	> 45
M	60.0	13.5-113.6
N	74.6	14.3- 14.8
O	110.0	15.1 -19.8
P	74.7	37.5 -42.0
Q	109.3	3.58- 5.77
R	4.9	20.8 -22.8
S	108.6	7.17- 8.17
T	86.2	5.2 - 7.45
U	87.5	14.7 -19.0
V	48.3	18.9 -14.5
W	102.8	0.1 - 0.66

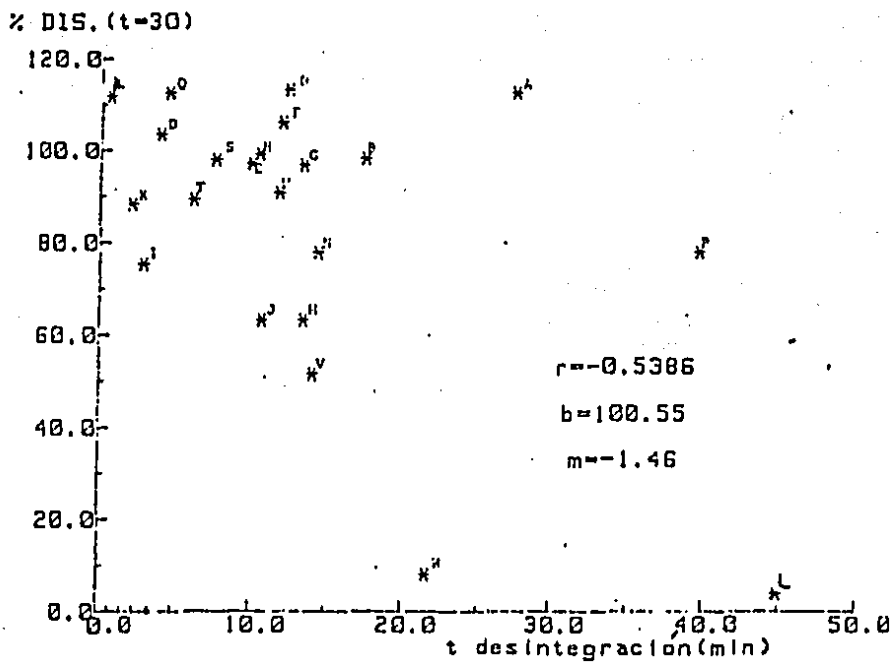


Figura 18.- Correlación lineal entre el porcentaje disuelto a los 30 minutos y el tiempo de desintegración en los 22 productos comerciales de ácido valproico.

#### 5.4. Estudio "in vivo"

##### Método analítico

##### Linealidad:

La determinación del ácido nalidíxico en orina por el método fluorométrico mostró linealidad en el intervalo de concentraciones de 5 a 75 mcg/ml con un coeficiente de correlación de 0.9899.

##### Respetibilidad:

En la tabla V se pueden observar los valores promedio de fluorescencia obtenidos en diferentes días.

Los coeficientes de variación obtenidos fueron menores al 4.5%, lo que demuestra que el método es repetible.

En base a la linealidad y repetibilidad, el método fluorométrico utilizado, se consideró adecuado para efectuar el estudio de bioequivalencia.

##### Estudio preliminar del ácido nalidíxico en orina.

Este estudio se realizó con el fin de obtener algunos parámetros farmacocinéticos y encontrar los mejores tiempos de muestreo. En la tabla VI se observa que la cantidad acumulada promedio excretada en orina fue de 360 mg aproximadamente, lo cual equivale a un 70% y en la tabla VI se observa que el tiempo de vida media obtenida es de 2.1 hrs. Estos datos concuerdan en la literatura <sup>11,12,18,19</sup>.



En base a estos resultados obtenidos se consideró que tanto el tiempo, como los intervalos de muestreo, - eran adecuados para efectuar el estudio de bioequivalen-  
cia.

#### Estudio de bioequivalencia de las 4 formulaciones conteniendo ácido nalidixico:

Para este estudio se seleccionaron los productos Q, R y P que eran productos químicamente equivalentes; Q, con alto perfil de disolución, P con perfil de disolución intermedio y R con bajo perfil de disolución, -- por lo cual se pensó que tenían un potencial elevado pa-  
ra presentar diferencias en la biodisponibilidad y de - esta manera poder efectuar la correlación "in vitro-in vivo".

#### Diseño experimental:

Para el estudio se seleccionó como diseño experi-  
mental, el de bloques al azar balanceado y cruzado, ya que de acuerdo al número de formulaciones y de voluntarios que participaron en el estudio, la potencia de este diseño es mayor que la del cuadrado latino<sup>40</sup>.

Este diseño además de disminuir la variación entre voluntarios y hacer diferencias entre formulaciones permite también establecer diferencias entre semanas y las posibles interacciones<sup>3, 41</sup>.

Perfiles de eliminación del ácido nalidíxico en orina:

En la figura 12 se presenta la gráfica de la cantidad acumulada promedio de ácido nalidíxico excretado en orina de los tres productos nacionales y del producto Innovador, en el cual se puede observar las diferencias en las cantidades excretadas de los productos estudiados de tal manera que, el producto Innovador se elimina el 92.7% y del producto R sólo el 40.6% lo cual indica que existen diferencias en la biodisponibilidad de los productos estudiados.

En la tabla XIII se resumen los valores de la cantidad acumulada de ácido nalidíxico excretada a las 24 hrs, el porcentaje disuelto a los 30 minutos y la biodisponibilidad relativa de los 3 productos nacionales en la cual se puede observar las diferencias entre los productos estudiados. Al comparar los valores del porcentaje disuelto a los 30 minutos y la biodisponibilidad se observa que los valores obtenidos "in vitro" concuerdan con los obtenidos "in vivo".

TABLA XIII

Valores de la cantidad excretada a las 24 hrs. después de la administración ora. de 500 mg de ácido nalidíxico, de las cuatro formulaciones y sus respectivos % Dis. a los 30 minutos y biodisponibilidad relativa.

Parámetro	Q	W	R	P
% Dis. T <sub>30'</sub>	109.3 (14.5)	102.8 (3.3)	4.9 (1.0)	74.7 (14.3)
Cant. Exc. (mg)	405.8 (75.4)	463.7 (75.4)	202.9 (40.7)	378.9 (83.3)
% BD rel.	88.4 (16.4)	- -	45.6 (14.8)	82.2 (16.2)

± (D.S.)

Dado que las velocidades iniciales de excreción urinaria reflejan la velocidad de absorción, en la tabla XIV se presentan los valores promedio de velocidad de excreción a los 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5 y 4 hrs., en la cual se puede observar que la velocidad de excreción es mayor a estos tiempos después de la administración en los productos Q y W (100.7 y 98.69 a -- las 2.5 h) que para los productos R y P (46.17 y 70.9) a ese mismo tiempo.

TABLA XIV

Valores Promedio de velocidad de excreción a diferentes tiempos en los cuatro productos estudiados.

$\Delta A_{ex}/\Delta t$				
Tiempo	Q	W	R	P
0.5	13.56 (19)	18.21 (12.6)	1.58 (2.8)	4.44 (4.9)
1.0	36.58 (28.4)	51.16 (42.8)	6.35 (6.5)	38.0 (75.6)
1.5	74.33 (40.4)	64.11 (32.9)	13.82 (12.3)	37.01 (21.2)
2.0	87.37 (42.5)	90.53 (47.5)	40.66 (28.3)	54.79 (36.3)
2.5	100.7 (37.9)	98.69 (48.6)	46.17 (15.0)	70.90 (27.7)
3.0	90.32 (26.7)	89.63 (41.6)	52.56 (32.4)	83.98 (33.5)
3.5	83.95 (37.5)	122.2 (54.4)	45.09 (16.4)	85.04 (21.8)
4.0	67.62 (27.2)	87.60 (46.5)	34.57 (21.8)	80.33 (49.1)

(  $\pm$  D.S. )

Al realizar el análisis de varianza de la cantidad acumulada excretada a las 24 horas de los productos estudiados, se encontraron diferencias estadísticamente significativas a un nivel de significancia de 0.05. Los resultados se resumen en la tabla XV.

TABLA XV

Análisis de varianza de la cantidad acumulada excretada a las 24 horas de productos comerciales conteniendo ácido nalidixico para un diseño de bloques al azar.

Fuente de variación	g.l.	S.C.	C.M.	F.calc.
Sujetos	11	2244845.208	204076.8371	
Formulación	3	454359.06	151453.02	43.2*
Error	33	115784.856	3508.632	

$P > 0.05$

Con el fin de determinar cuáles de los productos eran los que presentaban diferencias significativas y tomando en cuenta el diseño experimental, se efectuó una prueba de comparación contra un control o prueba de Dunnet<sup>40,41</sup>. Los resultados se presentan en la tabla XVI en donde se observa que la diferencia obtenida en el análisis de varianza, se debe al producto R, por lo cual este producto no es equivalente al control - (producto Innovador).

TABLA XVI

Prueba de Dunnet para los 3 productos comerciales de ácido nalidíxico con respecto al Innovador.

Producto	$T_D$	$T_{0.05, 3, 20}$
Q	1.53	
R	6.89 <sup>+</sup>	2.54
P	2.24	

Con el fin de determinar si hubo efecto entre las semanas de administración se efectuó un análisis de varianza de 2 vías, (tabla XVII) en la cual se pueden observar que el único valor significativo fue entre formulaciones, lo cual indica que las diferencias en la cantidad acumulada excretada se deben únicamente a las formulaciones y no a las semanas.

TABLA XVII

Tabla de análisis de varianza de 2 vías para la cantidad acumulativa excretada a las 24 horas.

Fuente de variación	g.l.	S.C.	C.M.	F calc.
Formulación	3	454359.06	151453.02	27.03 <sup>+</sup>
Semanas	3	13134.633	4378.2109	0.78
For-Sem	9	27190.533	3021.1703	0.54
Error	32	179262.954	5601.9673	

+  $P > 0.05$

#### Diferencia entre sexos:

Dado a que en el estudio participaron voluntarios de ambos sexos, se procedió a realizar el análisis de los resultados de la cantidad acumulada excretada entre sexos encontrándose una menor cantidad eliminada y mayor variabilidad en el sexo femenino que en el masculino.

Esto se puede observar en la figura 15 y en la tabla XVIII.

Al realizar un análisis de varianza de 2 vías entre las formulaciones y el sexo, se encontró que exis--

TABLA XVIII

Cantidad acumulada excretada a las 24 horas, después de la administración oral de 500 mg de ácido nalidixico en ambos sexos. (W = producto Innovador)

Formulación	Mujeres	Hombres
Q	373.73 (93.8)	437.83 (35.4)
W	443.77 (94.5)	483.67 (51.1)
R	204.98 (44.8)	201.46 (39.9)
P	341.94 (97.4)	416.02 (49.8)

(D.S.)

tlan diferencias significativas para las formulaciones más no entre sexos a un nivel de significancia de 0.01.

Para la interacción entre la formulación y sexo, no se encontraron diferencias, lo cual indica que la -- cantidad acumulada excretada en orina se debe a la formulación administrada y no al efecto de la interacción entre formulación y sexo (tabla XIX).



TABLA XIX

Análisis de varianza de 2 vías de la cantidad acumulada excretada a las 24 hr.

Fuente de variación	g.l.	S.C.	C.M.	F. cal
Formulación	3	45308044	151026.83	35.5 <sup>+</sup>
Sexo	1	22853.449	22853.449	4.9
Form-sexo	3	10753.34	3584.4335	0.7
Error	40	185851.64	4646.291	

F 0.01 = 7.31

#### Parámetros farmacocinéticos:

Los parámetros farmacocinéticos calculados a partir de los datos urinarios fueron: constantes de velocidad de absorción ( $k_a$ ) y constante de velocidad de eliminación ( $k_e$ ), los cuales fueron determinados en una computadora HP-9816 utilizando el programa ESTRIP<sup>42</sup>.

Los valores de la constante de velocidad de absorción fueron determinados a partir de los datos de velocidad de excreción, mientras que la constante de veloci

dad de eliminación fue determinada a partir de los datos de cantidad remanente por ser excretada. Los valores promedio obtenidos, se presentan en la tabla XX, en la cual se puede observar que no existen diferencias en la velocidad de absorción al administrar las diferentes formulaciones.

TABLA XX

Valores promedio para  $k_a$  y  $k_d$  con sus respectivos tiempos de vida media de los 4 productos estudiados de ácido nalidixico.

Fórmula	$k_a$ hr <sup>-1</sup>	$T_{1/2}$ min.	$k_d$ hr <sup>-1</sup>	$T_{1/2}$ hr.
Q	1.0984(0.98)	38	0.28273(0.07)	2.45
W	0.875 (0.53)	47	0.31471(0.08)	2.2
R	0.852 (0.53)	49	0.22656(0.08)	3.06
P	0.7086(0.80)	59	0.29002(0.06)	2.39

(<sup>±</sup> D.S.)

Los cuatro productos presentaron constantes de velocidad de absorción entre 0.71 - 1.09 hr<sup>-1</sup> por lo cual la absorción se efectuó rápidamente, dato que concuerda

con lo reportado por Niazi<sup>43</sup>, el cual informa que el ácido nalidíxico es un fármaco de absorción rápida - - - ( $\leq 1$  hr.).

Portman y Mc Chesney<sup>18</sup> encontraron una constante de absorción promedio de  $1.2 \text{ hr}^{-1}$ , mientras que Portman<sup>11</sup> reporta una constante de absorción de  $2.42 \text{ hr}^{-1}$  - valores muy semejantes a los obtenidos en este estudio.

En cuanto a los valores de vida media de eliminación en este estudio: 2.2 a 3.06 horas, estos son ligeramente más altos a los encontrados por Moore y col.<sup>6</sup> - (1.013 hr.).

Aún cuando las constantes de velocidad de absorción de los cuatro productos no difieren mucho entre sí, se encontraron diferencias en la cantidad acumulada excretada en orina. Al analizar los valores de la constante de velocidad de absorción y la constante de velocidad de disolución, se observa que cuando el valor de  $K_{dis}$  es mínimo, la cantidad acumulada excretada en orina es también mínimo (tabla XXI).

TABLA XXI

Valores promedio de las constantes de velocidad de disolución, absorción y cantidad acumulada excretada de los 4 productos estudiados (W = producto Innovador).

Fórmula	$k_a \text{ hr}^{-1}$	$k_{dis} \text{ hr}^{-1}$	Cant.Exc.	%Dosis exc
Q	1.098	8.16	405.8	81.12
W	0.875	8.79	463.7	92.7
R	0.852	0.084	202.9	40.6
P	0.71	2.98	379.0	75.8

En el apéndice III se muestran los datos farmacocinéticos individuales para cada uno de los volunta---rios.

Correlación "in vitro - in vivo":

Con el fin de establecer si existía una relación entre los datos obtenidos "in vitro" e "in vivo" se efectuaron correlaciones lineales entre los siguientes - parámetros:

Porcentaje disuelto a los 30 minutos contra la cantidad acumulada excretada a los 3, 6, 12 y 24 horas.

Las correlaciones se presentan en la figura 19, -

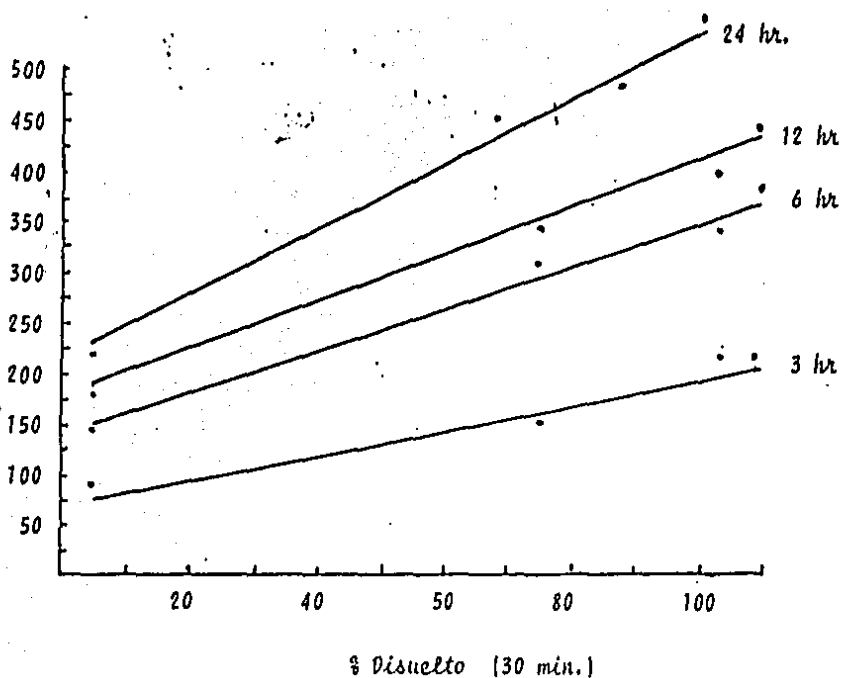


Figura 19.- Correlación lineal entre la cantidad excretada acumulada contra porcentaje disuelto a los 30 minutos, a las 3, 6, 12 y 24 hrs.

3 horas:  $r$  0.9847 ( $p > 0.01$ )

6 horas:  $r$  0.9602 ( $p > 0.01$ )

12 horas:  $r$  0.9581 ( $p > 0.01$ )

24 horas:  $r$  0.9863 ( $p > 0.01$ )

encontrándose para todas un coeficiente de correlación lineal mayor a 0.9 ( $P < 0.01$ ), tabla XXII.

La mejor correlación obtenida fue entre la cantidad acumulada excretada a las 24 horas y el porcentaje disuelto a los 30 minutos ( $r = 0.9863 - P < 0.01$ ).

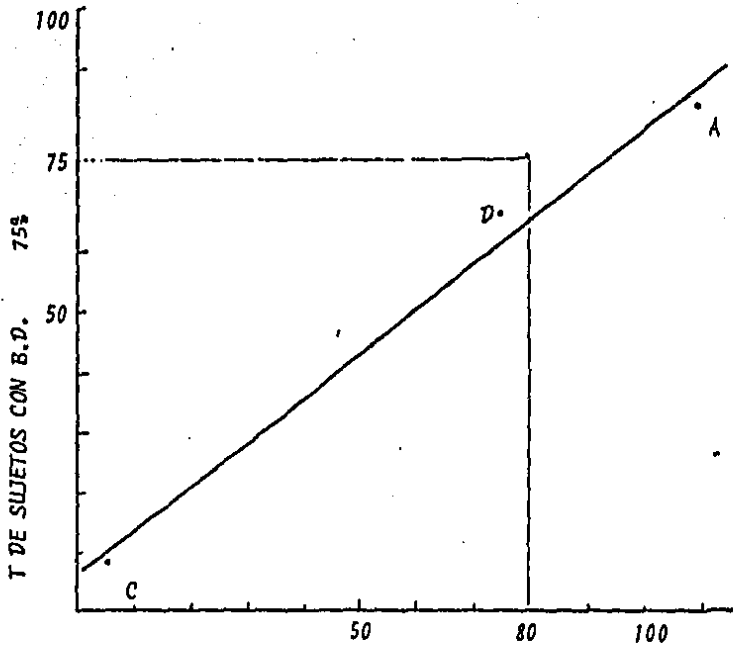
TABLA XXII

Correlación lineal entre el porcentaje disuelto a los 30 minutos con la cantidad acumulada a diferentes tiempos.

<i>% Dis-Alex</i>	<i>r</i>
3 hr	0.9847
6 hr	0.9602
12 hr	0.9581
24 hr	0.9863

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de Norteamérica (F.D.A.) ha propuesto una correlación 75/75, la cual relaciona el porcentaje disuelto especificado oficialmente por la USP XXI, con el porcentaje de sujetos que presentaron una biodisponibilidad mayor al 75%.

Los resultados se presentan en la figura 20 en -- donde se observa, de acuerdo a este método, que los pro ductos R y P que presentaron tan sólo el 4.9% y 74.7% - disuelto a los 30 minutos respectivamente, no se consi- deran bioequivalentes respecto al producto Innovador.



% Disuelto a 30 minutos

Figura 20.- Correlación 75/75 propuesta por la F.D.A.



CAPITULO VI

CONCLUSIONES

1.- Los 22 lotes de ácido nalidíxico estudiados - cumplieron con el contenido químico según las especificaciones de la USP XXI.

En lo que respecta a la prueba de variación de peso, sólo un producto no cumplió (U) y en el caso de desintegración dos productos (L y P) no cumplieron, mientras que en la prueba de friabilidad sólo uno (O) no -- cumplió con lo especificado en la USP XXI.

2.- Al efectuar la prueba de disolución el 36% de los productos estudiados no cumplieron con las especificaciones farmacopélicas de estos, el 75% pertenecían al sector privado y el 25% al sector público.

3.- El método analítico utilizado para la cuantificación del ácido nalidíxico en orina mostró una recuperación mayor al 80% con un límite de detección de 2.5 mcg/ml, linealidad y repetibilidad satisfactoria en el intervalo de concentraciones de 5 a 75 mcg/ml.

4.- El modelo farmacocinético obtenido para este fármaco fue de un modelo abierto de un compartimiento.

5.- Al determinar la biodisponibilidad relativa - de los 3 productos comerciales nacionales estudiados, - se encontraron diferencias entre los productos; 88.4% - para el producto de alta disolución, 82.2% para el pro-

ducto de mediana disolución y 45.6% para el producto de baja disolución.

Lo cual comprueba que el producto de baja disolución considerado farmacéuticamente equivalente en base a las pruebas de control farmacéutico, es bioinequivalente con respecto a el producto Innovador.

Al efectuar el análisis de correlación "in vitro-in vivo", se encontró una excelente correlación lineal entre el porciento disuelto y la cantidad acumulada excretada, por lo cual se considera que la prueba de disolución especificada por la USP XXI, es buen predictor de la bioequivalencia de los productos comerciales nacionales que contienen ácido nalidixico.

En base a los resultados obtenidos al realizar este estudio y considerando la gran variedad de productos comerciales del mercado nacional que contienen ácido nalidixico como único principio activo, la prueba de disolución se puede tomar como un método alternativo para e evaluar la biodisponibilidad y bioequivalencia entre la variedad de productos comerciales, ya que las correlaciones entre parámetros "in vitro" e "in vivo" encontradas resultaron satisfactorias.

La prueba de disolución podría ser establecida como norma oficial de control de calidad para aquellos -- productos que contengan ácido nalidixico.

CAPITULO VII

A P E N D I C E S

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOJA DE CONSENTIMIENTO

NOMBRE: \_\_\_\_\_

DIRECCION: \_\_\_\_\_

TELEFONO: \_\_\_\_\_

PESO: \_\_\_\_\_

EDAD: \_\_\_\_\_

*En forma voluntaria y en pleno uso de mis facultades mentales, por este medio, hago constar y así consigo mi firma, que he sido informado sobre los peligros - en que puede incurrir al participar en este estudio - - "Bioequivalencia de ácido nalidixico". La información - recibida, la cual he leído cuidadosamente, se adjunta a este documento.*

*Igualmente hago constar que seguiré fielmente todas las instrucciones que he recibido con respecto a la toma del medicamento y a la recolección de muestras, según consta en el protocolo del cual esta hoja de consentimiento forma parte.*

\_\_\_\_\_  
FECHA

\_\_\_\_\_  
FIRMA

## APENDICE I

Reacciones del Acido NalidixicoAcciones:

Farmacología: El AN es un agente antibacteriano - en contra de Gram <sup>-</sup>, que causan infecciones en el tracto urinario, por inhibición de la polimerización del -- DNA.

Indicaciones: Está indicado en infecciones del -- tracto urinario causadas por microorganismos Gram <sup>-</sup> incluyendo a la mayoría de Proteus, KleibSELLa, Enterobac ter y E. Coli.

Contraindicaciones:

SNC: Se han reportado algunos casos leves de convulsiones, presión intracraneal y presión tóxica. Esta ha incurrido en infantes y en pacientes geriátricos. Usualmente por sobredosis en pacientes con factores intrínsecos; estos efectos desaparecen completa y rápidamente al suspender el medicamento.

Hematológicas: El AN puede inducir hemólisis significativa en casos de deficiencia de G-6-PD de las células rojas.

### Precauciones:

Se deberán realizar pruebas de recuento sanguíneo, de función renal y hepática periódicamente si el tratamiento es continuo y durante más de dos semanas. En pacientes con enfermedades hepáticas, epilepsia y arterioesclerosis cerebral deberá usarse con precaución.

### Interacciones:

El AN altera los efectos de los anticoagulantes orales (warfarina o dicumarol) por desplazamiento significativo de proteínas.

La administración concomitante con antiácidos, -- disminuye la absorción del AN.

### Reacciones Adversas:

SNC: Sofocación, debilidad, cefalea, vértigo y -- desvanecimiento, psicotóxico o convulsiones leves, se han encontrado después de dosis excesivas.

En general las convulsiones las sufren pacientes con factores intrínsecos, tales como epilepsia o arterioesclerosis cerebral.

La presión intracraneal se incrementa en infantes o niños con papiledema y cefalea aunque esto se ha observado ocasionalmente. Aunque el mecanismo de estas -- reacciones es desconocido los signos y síntomas desaparecen rápidamente sin secuelas cuando se suspende el --

*tratamiento.*

*Visual:* Frecuentemente se han encontrado *disturbios visuales reversibles con pérdida de situación de los objetos. Estas reacciones incluyen falta de brillantez en la luz, cambio en la percepción del color dificultad en el enfoque y disminución de la visibilidad. - Esto desaparece rápidamente al disminuir la dosis o retirar el tratamiento.*

*GI:* Dolor abdominal, náusea, vómito y diarrea.

### *Alergia:*

*Comezón, urticaria, angiedema, eosinofilia y artralgia.*

*Reacciones de fotosensibilidad: (e.g. eritema y ampollas en la piel).*

### *Otros:*

*En raros casos colestasis, parestesia, acidosis metabólica, trombocitopenia, bucopenia o anemia hemolítica y algunas veces asociada a deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.*



## APENDICE II

Datos para cada voluntario de los tres productos nacionales y el producto Innovador después de una dosis única de 500 mg de ácido nalidíxico.

Voluntario: <u>M.T.</u>	Peso: <u>56 Kg</u>
Edad: <u>23 años</u>	Estatura: <u>1.62 m</u>
Producto: <u>Q</u>	Sexo: <u>femenino</u>

Tiempo	Aex Cantidad Excretada Ac.	$\Sigma$ Cantidad Remanente	$\Delta$ Aex/ $\Delta$ t Velocidad de Excreción
0.5	18.43	451.03	36.86
1.0	37.38	432.07	37.91
1.5	90.06	379.40	205.34
2.0	149.05	320.41	117.99
2.5	189.06	279.85	81.11
3.0	233.84	235.61	88.48
3.5	280.19	189.26	92.7
4.0	318.12	151.34	75.85
6.0	377.09	92.36	29.49
8.0	450.83	18.63	36.87
12.0	461.87	7.58	2.76
24.0	469.45	-	0.63

Voluntario: J.I.  
 Edad: 26 años  
 Producto: Q

Estatura: 1.73 m  
 Peso: 74 Kg  
 Sexo: masculino

Tiempo	Aex Cantidad Excretada Ac.	$\Sigma$ Cantidad Remanente	$\Delta Aex/\Delta t$ Velocidad de Excreción
0.5	0.54	485.05	1.084
1.0	34.75	450.85	68.41
1.5	79.74	405.85	89.99
2.0	107.54	378.05	55.6
2.5	156.06	329.54	97.03
3.0	218.99	266.61	125.86
3.5	275.26	210.33	112.55
4.0	325.03	160.56	99.54
6.0	358.01	127.50	16.53
8.0	397.08	88.51	19.49
12.0	437.15	48.44	10.02
24.0	485.59	-	4.04

Voluntario: H.J.  
 Edad: 27 años  
 Producto: Q

Estatura: 1.74 m  
 Peso: 60 Kg  
 Sexo: masculino

Tiempo	Aex Cantidad Excretada Ac.	$\Sigma$ Cantidad Remanente	$\Delta Aex/\Delta t$ Velocidad de Excreción
0.5	2.51	428.28	5.03
1.0	22.90	407.90	40.77
1.5	82.17	348.62	118.55
2.0	169.47	261.33	174.59
2.5	224.97	205.83	111.01
3.0	281.56	249.24	113.16
3.5	330.76	100.19	98.21
4.0	364.81	65.99	68.30
6.0	376.96	53.84	6.08
8.0	387.12	43.68	5.08
12.0	403.61	27.19	4.12
24.0	430.80	-	2.27

Voluntario: J.A.  
 Edad: 29 años  
 Producto: Q

Estatura: 1.65 m  
 Peso: 56.5 Kg  
 Sexo: Masculino

Tiempo	Aex Cantidad Excretada Ac.	$\Sigma$ Cantidad Remanente	$\Delta Aex/\Delta t$ Velocidad de Excreción
0.5	1.98	476.30	3.97
1.0	8.14	470.14	12.31
1.5	75.61	402.67	134.95
2.0	100.57	377.71	49.31
2.5	201.91	276.37	202.78
3.0	243.16	235.12	82.50
3.5	321.96	156.32	157.61
4.0	346.12	132.16	48.32
6.0	432.94	45.34	43.41
8.0	438.48	39.80	2.77
12.0	471.77	6.51	8.32
24.0	478.28	-	0.54

Voluntario: M.H.  
 Edad: 28 años  
 Producto: Q

Estatura: 1.54 m  
 Peso: 52.2 Kg  
 Sexo: Femenino

Tiempo	Aex Cantidad Excretada Ac.	$\Sigma$ Cantidad Remanente	$\Delta Aex/\Delta t$ Velocidad de Excreción
0.5	2.33	396.44	4.67
1.0	8.35	390.43	12.03
1.5	20.11	378.67	23.52
2.0	66.45	332.33	92.68
2.5	124.81	273.97	116.72
3.0	173.30	225.47	96.99
3.5	226.06	172.72	105.51
4.0	270.50	128.28	88.87
6.0	337.84	60.94	33.67
8.0	355.41	43.36	8.79
12.0	375.38	23.39	4.99
24.0	398.77	-	1.94

Voluntario: R.M.  
 Edad: 27 años  
 Producto: Q

Estatura: 1.57 m  
 Peso: 52.2 Kg  
 Sexo: Femenino

Tiempo	Aex Cantidad Excretada Ac.	$\Sigma$ Cantidad Remanente	$\Delta Aex/\Delta t$ Velocidad de Excreción
0.5	31.21	326.91	62.42
1.0	54.12	304.01	45.81
1.5	91.57	266.55	74.91
2.0	138.99	219.13	94.85
2.5	195.57	162.54	113.17
3.0	251.75	106.37	112.36
3.5	270.48	87.64	37.45
4.0	272.81	85.31	4.66
6.0	285.66	72.46	6.43
8.0	295.16	62.96	4.75
12.0	316.49	41.03	5.33
24.0	358.12	-	3.47

Voluntario: V.M.  
 Edad: 23 años  
 Producto: Q

Estatura: 1.83 m  
 Peso: 68.5 Kg  
 Sexo: Masculino

Tiempo	Aex Cantidad Excretada Ac.	$\Sigma$ Cantidad Remanente	$\Delta Aex/\Delta t$ Velocidad de Excreción
0.5	1.45	402.49	2.91
1.0	2.63	401.32	2.35
1.5	6.04	397.91	6.82
2.0	19.30	384.65	26.52
2.5	59.42	344.53	80.83
3.0	95.95	308.00	73.07
3.5	145.92	258.03	99.93
4.0	194.98	208.96	98.14
6.0	326.08	77.87	65.55
8.0	382.70	21.25	28.31
12.0	389.52	14.43	1.71
24.0	403.95	-	1.20

Voluntario: M.C.  
 Edad: 26 años  
 Producto: Q

Estatura: 1.54 m  
 Peso: 55 Kg  
 Sexo: Femenino

Tiempo	Aex Cantidad Excretada Ac.	$\Sigma^-$ Cantidad Remanente	$\Delta$ Aex/ $\Delta$ t Velocidad de Excreción
0.5	4.48	462.41	8.97
1.0	53.93	413.75	97.30
1.5	99.94	366.95	93.61
2.0	154.62	312.27	109.37
2.5	205.98	260.41	102.71
3.0	270.51	196.38	129.07
3.5	220.39	146.50	99.76
4.0	363.82	103.07	86.85
6.0	388.38	78.51	12.28
8.0	434.7	32.19	23.16
12.0	453.37	13.52	4.77
24.0	466.89	-	1.13

Voluntario: M.L.  
 Edad; 28 años  
 Producto: Q

Estatura: 1.60 m  
 Peso: 55 Kg  
 Sexo: Femenino

Tiempo	Aex Cantidad Excretada Ac.	$\Sigma^-$ Cantidad Remanente	$\Delta$ Aex/ $\Delta$ t Velocidad de Excreción
0.5	12.66	314.81	25.32
1.0	44.64	282.83	63.96
1.5	92.84	234.63	96.40
2.0	143.64	183.83	101.60
2.5	191.57	135.90	95.86
3.0	216.08	111.39	49.02
3.5	236.12	91.35	40.08
4.0	258.26	69.21	44.28
6.0	282.42	45.05	12.08
8.0	300.71	26.76	9.14
12.0	316.81	10.66	4.03
24.0	327.47	-	0.89

Voluntario: M.I.  
 Edad: 23 años  
 Producto: Q

Estatura: 1.63 m  
 Peso: 58.5 Kg  
 Sexo: Femenino

Tiempo	Aex Cantidad Excretada Ac.	$\Sigma$ Cantidad Remanente	$\Delta Aex / \Delta t$ Velocidad de Excreción
0.5	0.17	221.45	0.34
1.0	6.78	214.84	13.22
1.5	18.44	203.18	23.32
2.0	32.93	188.69	28.97
2.5	54.3	157.31	42.76
3.0	79.58	142.04	50.55
3.5	92.21	129.41	25.27
4.0	118.03	103.39	51.64
6.0	155.94	65.68	18.95
8.0	182.01	39.61	13.04
12.0	208.97	12.65	6.74
24.0	221.72	-	1.05

Voluntario: C.R.  
 Edad: 27 años  
 Producto: Q

Estatura: 1.72 m  
 Peso: 73.3 Kg  
 Sexo: Masculino

Tiempo	Aex Cantidad Excretada Ac.	$\Sigma$ Cantidad Remanente	$\Delta Aex / \Delta t$ Velocidad de Excreción
0.5	0.27	409.14	0.54
1.0	13.45	395.96	26.36
1.5	50.32	359.09	73.75
2.0	109.31	300.10	117.98
2.5	154.08	255.33	89.54
3.0	189.38	220.04	70.59
3.5	226.25	183.16	73.75
4.0	258.56	150.85	64.63
6.0	290.66	188.75	16.05
8.0	335.98	73.44	22.66
12.0	403.41	6.00	16.86
24.0	409.41	-	0.5

Voluntario: E.V.  
 Edad: 23 años  
 Producto: Q

Estatura: 1.67 m  
 Peso: 64 Kg  
 Sexo: Masculino

Tiempo	Aex Cantidad Excretada Ac.	$\Sigma$ Cantidad Remanente	$\Delta$ Aex/ $\Delta$ t Velocidad de Excreción
0.5	4.31	414.62	8.61
1.0	13.54	405.38	18.48
1.5	38.93	380.00	50.77
2.0	78.13	340.80	78.40
2.5	116.34	302.59	76.42
3.0	162.44	256.49	92.21
3.5	194.73	224.20	64.58
4.0	234.92	184.01	80.37
6.0	324.79	94.14	44.94
8.0	367.31	51.62	21.26
12.0	401.21	10.72	10.23
24.0	418.93	-	0.89

Voluntario: M.I.  
 Edad: 23 años  
 Producto: W

Estatura: 1.63 m  
 Peso: 58.5 Kg  
 Sexo: Femenino

Tiempo	Aex Cantidad Excretada Ac.	Cantidad - Remanente	Aex/ $\pm$ Velocidad de Excreción
0.5	4.14	329.61	8.27
1.0	13.52	320.22	18.78
1.5	63.70	270.14	100.15
2.0	77.59	256.15	27.99
2.5	149.98	183.77	144.77
3.0	193.36	140.38	86.78
3.5	231.98	101.77	77.22
4.0	259.03	74.71	54.12
6.0	274.48	59.26	7.72
8.0	287.59	46.16	6.55
12.0	311.14	22.60	5.89
24.0	333.74	-	1.89

Voluntario: C.R.  
 Edad: 27 años  
 Producto: W

Estatura: 1.72 m  
 Peso: 73.3 Kg  
 Sexo: Masculino

Tiempo	Aex Cantidad Excretada Ac.	$\Sigma$ Cantidad Remanente	$\Delta$ Aex/ $\Delta t$ Velocidad de Excreción
0.5	0.81	510.63	1.62
1.0	8.37	503.07	15.12
1.5	57.73	453.82	98.51
2.0	103.28	408.16	91.31
2.5	174.14	337.30	141.72
3.0	252.20	259.24	156.12
3.5	375.56	135.88	246.71
4.0	435.62	75.83	120.12
6.0	453.98	57.47	9.18
8.0	493.04	18.40	19.53
12.0	507.48	3.91	3.61
24.0	511.44	-	0.32



Voluntario: E.V.  
 Edad: 23 años  
 Producto: W

Estatura: 1.67 m  
 Peso: 74.5 Kg  
 Sexo: Masculino

Tiempo	Aex Cantidad Excretada Ac.	$\Sigma^-$ Cantidad Remanente	$\Delta Aex / \Delta t$ Velocidad de Excreción
0.5	13.29	487.32	26.57
1.0	24.04	476.56	21.51
1.5	32.01	468.59	15.94
2.0	77.10	423.50	90.17
2.5	101.31	399.23	48.43
3.0	118.56	382.04	34.50
3.5	193.80	306.80	150.49
4.0	208.73	299.87	29.86
6.0	434.13	66.47	112.70
8.0	460.50	40.10	13.19
12.0	483.36	17.04	5.77
24.0	500.60	-	1.42

Voluntario: M.C.  
 Edad: 26 años  
 Producto: W

Estatura: 1.56 m  
 Peso: 55. Kg  
 Sexo: Femenino

Tiempo	Aex Cantidad Excretada Ac	$\Sigma^-$ Cantidad Remanente	$\Delta Aex / \Delta t$ Velocidad de Excreción
0.5	3.3	546.49	6.59
1.0	28.25	521.53	49.41
1.5	69.93	479.86	83.35
2.0	86.52	463.27	33.17
2.5	132.30	417.48	91.58
3.0	186.45	363.34	108.29
3.5	266.44	283.34	159.99
4.0	348.08	201.70	163.29
6.0	444.25	105.53	48.38
8.0	504.24	45.54	30.00
12.0	525.71	24.07	5.37
24.0	549.78	-	2.01

Voluntario: R.M.  
 Edad: 27 años  
 Producto: W

Estatura: 1.56 m  
 Peso: 51.1 Kg  
 Sexo: Femenino

Tiempo	Aex Cantidad Excretada Ac.	$\Sigma$ Cantidad Remanente	$\Delta Aex/\Delta t$ Velocidad de Excreción
0.5	4.93	322.91	9.85
1.0	7.21	320.62	4.57
1.5	10.50	317.34	6.57
2.0	N.D.	N.D.	N.D.
2.5	18.06	309.77	7.57
3.0	28.26	299.57	20.41
3.5	47.15	280.69	37.77
4.0	77.12	250.72	59.93
6.0	160.16	167.68	41.52
8.0	222.30	105.54	31.07
12.0	317.77	10.06	23.07
14.0	327.83	-	0.84

Voluntario: H.J.  
 Edad: 27 años  
 Producto: W

Estatura: 1.70 m  
 Peso: 60 Kg  
 Sexo: Masculino

Tiempo	Aex Cantidad Excretada Ac	$\Sigma$ Cantidad Remanente	$\Delta Aex/\Delta t$ Velocidad de Excreción
0.5	7.89	375.46	15.78
1.0	29.21	354.13	42.65
1.5	51.33	332.02	44.24
2.0	88.20	295.15	73.73
2.5	138.77	244.58	101.13
3.0	179.85	203.50	82.17
3.5	222.51	160.83	85.32
4.0	250.95	132.39	56.88
6.0	320.48	62.87	34.76
8.0	345.76	37.59	12.63
12.0	370.54	12.81	6.19
24.0	383.35	-	1.07

Voluntario: M.T.  
 Edad: 23 años  
 Producto: W

Estatura: 1.62 m  
 Peso: 56 Kg  
 Sexo: Femenino

Tiempo	Aex Cantidad Excretada Ac.	$\Sigma^-$ Cantidad Remanente	$\Delta Aex/\Delta t$ Velocidad de Excreción
0.5	7.8	430.61	15.59
1.0	36.14	402.27	56.68
1.5	52.78	385.62	33.28
2.0	94.79	343.62	84.03
2.5	111.44	326.97	33.28
3.0	145.93	292.58	68.99
3.5	201.97	236.44	112.08
4.0	289.42	148.98	174.90
6.0	376.87	61.53	43.73
8.0	393.54	44.17	8.33
12.0	414.73	23.67	5.30
24.0	438.41	-	1.97

Voluntario: M.L.  
 Edad: 28 años  
 Producto: W

Estatura: 1.6 m  
 Peso: 55 Kg  
 Sexo: Femenino

Tiempo	Aex Cantidad Excretada Ac.	$\Sigma^-$ Cantidad Remanente	$\Delta Aex/\Delta t$ Velocidad de Excreción
0.5	14.00	494.66	27.99
1.0	98.53	410.12	169.07
1.5	138.98	371.68	76.89
2.0	231.58	277.08	189.20
2.5	304.28	204.38	145.40
3.0	329.79	178.87	51.02
3.5	380.32	128.34	101.07
4.0	398.52	110.13	36.41
6.0	458.76	49.90	30.12
8.0	468.45	40.21	4.85
12.0	489.55	19.11	3.28
24.0	508.66	-	1.59

Voluntario: V.M.  
 Edad: 23 años  
 Producto: W

Estatura: 1.83 m  
 Peso: 68 Kg  
 Sexo: Masculino

Tiempo	Aex Cantidad Excretada Ac	$\Sigma^-$ Cantidad Remanente	$\Delta Aex / \Delta t$ Velocidad de Excreción
0.5	7.64	517.13	115.28
1.0	37.74	487.03	60.20
1.5	89.25	435.52	103.02
2.0	156.84	367.93	135.18
2.5	230.89	293.88	148.11
3.0	288.89	168.25	115.99
3.5	356.51	123.1	135.26
4.0	401.66	68.15	90.30
6.0	456.62	30.37	27.48
8.0	494.4	9.67	18.89
12.0	515.1	-	5.17
24.0	524.77	-	0.81

Voluntario: M.H.  
 Edad: 28 años  
 Producto: W

Estatura: 1.54 m  
 Peso: 52.2 Kg  
 Sexo: Femenino

Tiempo	Aex Cantidad Excretada Ac	$\Sigma^-$ Cantidad Remanente	$\Delta Aex / \Delta t$ Velocidad de Excreción
0.5	8.57	495.58	17.13
1.0	32.08	472.07	47.03
1.5	63.03	441.12	61.90
2.0	90.47	413.68	54.87
2.5	150.52	353.63	120.10
3.0	214.89	289.26	128.74
3.5	276.42	227.72	123.08
4.0	329.49	174.66	106.3
6.0	398.11	106.04	34.31
8.0	455.08	49.07	28.48
12.0	489.15	14.99	8.52
24.0	504.15	-	1.25

Voluntario: J.L  
 Edad: 26 años  
 Producto: W

Estatura: 1.73 m  
 Peso: 74 Kg  
 Sexo: Masculino

Tiempo	Aex Cantidad Excretada Ac.	$\Sigma^-$ Cantidad Remanente	$\Delta Aex / \Delta t$ Velocidad de Excreción
0.5	12.96	469.88	25.93
1.0	51.94	430.90	77.95
1.5	94.15	388.69	84.42
2.0	161.28	321.56	134.27
2.5	226.81	256.03	131.05
3.0	269.72	213.12	85.83
3.5	307.96	174.88	76.48
4.0	350.84	131.97	85.83
6.0	386.41	96.43	17.77
8.0	434.23	48.61	23.91
12.0	473.06	9.78	9.71
24.0	482.84	-	0.81

Voluntario: J.A.  
 Edad: 29 años  
 Producto: W

Estatura: 1.65 m  
 Peso: 56.5 Kg  
 Sexo: Masculino

Tiempo	Aex Cantidad Excretada Ac.	$\Sigma^-$ Cantidad Remanente	$\Delta Aex / \Delta t$ Velocidad de Excreción
0.5	24.4	474.58	48.81
1.0	49.63	449.36	50.44
1.5	80.14	418.85	61.02
2.0	121.11	377.88	81.94
2.5	156.71	342.28	71.19
3.0	225.01	273.93	136.70
3.5	305.61	193.38	161.11
4.0	342.34	156.65	73.46
6.0	439.11	59.88	48.38
8.0	461.77	37.22	11.33
12.0	486.82	12.16	6.26
24.0	498.99	-	1.01

Voluntario: M.T.  
 Edad: 25 años  
 Producto: R

Estatura: 1.62 m  
 Peso: 56 Kg  
 Sexo: Femenino

Tiempo	Aex Cantidad Excretada Ac	$\Sigma^-$ Cantidad Remanente	$\Delta Aex / \Delta t$ Velocidad de Excreción
0.5	1.67	163.62	3.34
1.0	4.99	160.30	6.64
1.5	13.11	152.17	16.25
2.0	29.06	136.23	31.89
2.5	43.12	122.17	28.12
3.0	54.04	111.25	21.83
3.5	71.24	94.04	34.41
4.0	82.19	83.10	21.88
6.0	103.21	62.08	10.51
8.0	116.89	48.40	6.83
12.0	130.60	34.69	3.43
24.0	165.28	-	2.89

Voluntario: J.A.  
 Edad: 29 años  
 Producto: R

Estatura: 1.65 m  
 Peso: 56.5 Kg  
 Sexo: Masculino

Tiempo	Aex Cantidad Excretada Ac.	$\Sigma^-$ Cantidad Remanente	$\Delta Aex / \Delta t$ Velocidad de Excreción
0.5	0.15	164.87	0.31
1.0	2.46	162.56	4.62
1.5	6.21	158.81	7.50
2.0	21.00	144.02	29.58
2.5	44.20	120.83	46.34
3.0	45.13	119.89	1.88
3.5	62.14	102.88	34.02
4.0	77.56	87.46	30.83
6.0	129.79	35.23	26.12
8.0	139.41	25.62	4.81
12.0	156.54	8.48	4.28
24.0	165.02	-	0.71

Voluntario: V.M.  
 Edad: 23 años  
 Producto: R

Estatura: 1.83 m  
 Peso: 68 Kg  
 Sexo: Masculino

Tiempo	Aex Cantidad Excretada Ac.	$\Sigma^-$ Cantidad Remanente	$\Delta$ Aex/ $\Delta$ t Velocidad de Excreción
0.5	0.5	205.64	9.99
1.0	12.94	197.70	15.89
1.5	25.13	185.51	24.38
2.0	49.78	160.86	49.30
2.5	77.62	133.02	55.67
3.0	111.82	98.81	68.41
3.5	145.24	65.40	66.83
4.0	163.52	47.11	36.57
6.0	184.13	26.51	10.30
8.0	198.92	11.72	7.39
12.0	206.91	3.73	1.99
24.0	210.64	-	0.31

Voluntario: M.L.  
 Edad: 28 años  
 Producto: R

Estatura: 1.60 m  
 Peso: 55 Kg  
 Sexo: Femenino

Tiempo	Aex Cantidad Excretada Ac.	$\Sigma^-$ Cantidad Remanente	$\Delta$ Aex/ $\Delta$ T Velocidad de Excreción
0.5	0.17	150.23	0.35
1.0	1.14	149.25	1.93
1.5	8.55	141.86	14.81
2.0	28.05	122.36	39.0
2.5	49.74	100.66	43.40
3.0	58.25	92.15	17.01
3.5	76.31	74.09	36.13
4.0	82.88	67.52	13.14
6.0	107.22	43.48	12.17
8.0	132.67	17.73	12.72
12.0	134.33	16.07	0.42
24.0	150.40	-	1.34

Voluntario: J.L.  
 Edad: 26 años  
 Producto: R

Estatura: 1.73 m  
 Peso: 74 Kg  
 Sexo: Masculino

Tiempo'	Aex Cantidad Excretada Ac.	$\Sigma^-$ Cantidad Remanente	$\Delta$ Aex/ $\Delta$ t Velocidad de Excreción
0.5	0.99	183.84	1.98
1.0	11.8	173.04	21.62
1.5	13.43	171.41	3.25
2.0	14.62	170.72	2.38
2.5	37.11	147.73	44.98
3.0	77.96	106.88	81.71
3.5	91.67	93.17	27.42
4.0	98.26	86.53	13.19
6.0	138.07	46.76	19.91
8.0	157.84	27.0	9.88
12.0	183.24	1.60	6.35
24.0	184.84	-	0.13

Voluntario: C.R  
 Edad: 27 años  
 Producto: R

Estatura: 1.72 m  
 Peso: 73.3 Kg  
 Sexo: Masculino

Tiempo	Aex Cantidad Excretada Ac.	$\Sigma^-$ Cantidad Remanente	$\Delta$ Aex/ $\Delta$ t Velocidad de Excreción
0.5	0.12	256.59	0.23
1.0	4.28	252.43	8.33
1.5	8.06	248.65	7.57
2.0	32.46	224.25	48.79
2.5	56.86	199.85	48.79
3.0	86.53	170.17	59.36
3.5	118.03	138.68	62.99
4.0	158.26	98.45	80.47
6.0	186.09	70.72	13.91
8.0	190.61	66.00	2.31
12.0	201.77	54.94	2.77
24.0	256.71	-	4.58



Voluntario: M. H.  
 Edad: 28 años  
 Producto: R

Estatura: 1.54 m  
 Peso: 52.2 Kg  
 Sexo: Femenino

Tiempo	Aex Cantidad Excretada Ac.	$\Sigma$ Cantidad Remanente	$\Delta Aex/\Delta t$ Velocidad de Excreción
0.5	0.57	253.34	1.47
1.0	3.16	251.05	5118
1.5	3.51	250.70	0.69
2.0	44.8	209.41	82.59
2.5	78.15	176.06	66.70
3.0	136.01	118.20	115.71
3.5	N.D	N.D.	N.D.
4.0	166.78	87.43	30.77
6.0	195.36	58.86	14.29
8.0	217.85	36.35	11.25
12.0	243.69	10.52	6.46
24.0	254.21	-	0.87

Voluntario: R.M.  
 Edad: 27 años  
 Producto: R

Estatura: 1.56 m  
 Peso: 51.1 Kg  
 Sexo: Femenino

Tiempo	Aex Cantidad Excretada Ac.	$\Sigma$ Cantidad Remanente	$\Delta Aex/\Delta t$ Velocidad de Excreción
0.5	0.13	289.23	0.27
1.0	1.13	258.21	2.00
1.5	3.00	256.39	3.72
2.0	9.99	249.34	14.00
2.5	29.13	230.21	38.27
3.0	56.90	202.41	55.54
3.5	86.39	172.94	58.99
4.0	122.80	136.54	72.81
6.0	178.34	81.00	27.77
8.0	235.34	23.60	28.70
12.0	245.61	13.73	2.47
24.0	259.34	-	1.14

Voluntario: E.V.  
 Edad: 23 años  
 Producto: R

Estatura: 1.67 m  
 Peso: 74.5 Kg  
 Sexo: Masculino

Tiempo	Aex Cantidad Excretada Ac	$\Sigma$ - Cantidad Remanente	$\Delta$ Aex/ $\Delta$ t Velocidad de Excreción
0.5	0.02	153.43	0.04
1.0	0.04	153.41	0.04
1.5	0.16	153.28	0.25
2.0	2.43	151.02	4.53
2.5	17.54	135.91	30.23
3.0	40.47	112.98	45.84
3.5	58.79	94.66	36.65
4.0	70.38	83.07	23.17
6.0	89.21	64.24	9.41
8.0	108.78	44.67	9.79
12.0	122.17	31.29	3.35
24.0	153.45	-	-2.61

Voluntario: M.C.  
 Edad: 26 años  
 Producto: R

Estatura: 1.54 m  
 Peso: 55 Kg  
 Sexo: Femenino

Tiempo	Aex Cantidad Excretada Ac.	$\Sigma$ - Cantidad Remanente	$\Delta$ Aex/ $\Delta$ t Velocidad de Excreción
0.5	0.06	206.26	0.13
1.0	0.17	206.16	0.21
1.5	14.9	191.43	29.45
2.0	34.15	172.17	38.52
2.5	51.12	155.21	33.94
3.0	68.09	138.24	33.94
3.5	101.24	105.09	66.30
4.0	124.57	81.75	46.62
6.0	139.91	66.42	7.66
8.0	162.56	43.76	11.33
12.0	189.96	16.38	6.85
24.0	206.33	-	1.37

Voluntario: M.I.  
 Edad: 23 años  
 Producto: R

Estatura: 1.63 m  
 Peso: 58.5 Kg  
 Sexo: Femenino

Tiempo	Aex Cantidad Excretada Ac.	$\Sigma^-$ Cantidad Remanente	$\Delta$ Aex/ $\Delta$ t Velocidad de Excreción
0.5	0.21	196.16	0.42
1.0	4.19	190.18	7.98
1.5	23.59	170.78	38.79
2.0	72.03	122.34	96.87
2.5	111.72	82.65	79.38
3.0	133.25	61.13	43.05
3.5	144.01	50.36	21.83
4.0	156.93	37.44	25.83
6.0	170.38	23.99	6.73
8.0	179.52	14.85	4.57
12.0	188.02	6.35	2.13
24.0	194.37	-	0.53

Voluntario: H.J.  
 Edad: 27 años  
 Producto: R

Estatura: 1.74 m  
 Peso: 60 Kg  
 Sexo: Masculino

Tiempo	Aex Cantidad Excretada Ac.	Cantidad Remanente	Aex/ t Velocidad de Excreción
0.5	0.37	233.73	0.73
1.0	1.24	232.86	1.74
1.5	10.82	223.27	19.17
2.0	36.04	198.05	50.44
2.5	55.13	178.96	38.18
3.0	98.37	135.73	86.48
3.5	123.59	110.51	50.44
4.0	133.35	100.74	19.52
6.0	158.57	75.52	12.61
8.0	183.8	50.29	12.61
12.0	207.56	26.53	5.94
24.0	234.09	-	2.21

Voluntario: M.C.  
 Edad: 26 años  
 Producto: P

Estatura: 1.54 m  
 Peso: 55. Kg  
 Sexo: Femenino

Tiempo	Aex Cantidad Excretada Ac.	$\Sigma^-$ Cantidad Remanente	$\Delta$ Aex/ $\Delta t$ Velocidad de Excreción
0.5	8.75	331.56	17.50
1.0	19.86	320.45	22.22
1.5	36.24	304.06	32.77
2.0	75.66	264.65	78.83
2.5	129.56	210.75	107.79
3.0	171.99	168.32	84.87
3.5	209.18	131.13	74.38
4.0	228.0	112.31	37.64
6.0	259.6	80.71	15.80
8.0	285.66	54.55	13.03
12.0	323.52	16.79	9.46
24.0	340.31	-	1.4

Voluntario: M.L.  
 Edad: 28 años  
 Producto: P

Estatura: 1.60 m  
 Peso: 55 Kg  
 Sexo: Femenino

Tiempo	Aex Cantidad Excretada Ac.	$\Sigma^-$ Cantidad Remanente	$\Delta$ Aex/ $\Delta t$ Velocidad de Excreción
0.5	0.92	251.49	1.83
1.0	12.94	239.46	24.05
1.5	40.71	211.69	55.54
2.0	64.59	187.82	47.74
2.5	97.91	154.50	66.65
3.0	129.74	122.67	63.60
3.5	158.63	93.77	57.79
4.0	182.51	69.90	47.74
6.0	219.60	32.81	18.54
8.0	233.11	19.30	6.75
12.0	242.50	9.91	2.35
24.0	252.41	-	0.83

Voluntario: J.L.  
 Edad: 26 años  
 Producto: P

Estatura: 1.73 m  
 Peso: 74 Kg  
 Sexo: Masculino

Tiempo	Aex Cantidad Excretada Ac.	$\Sigma$ - Cantidad Remanente	$\Delta$ Aex/ $\Delta$ t Velocidad de Excreción
0.5	2.95	348.37	5.90
1.0	140.63	210.69	275.36
1.5	156.40	194.93	31.53
2.0	163.06	188.26	13.33
2.5	190.02	161.30	53.93
3.0	219.2q	132.11	58.37
3.5	252.36	98.96	66.30
4.0	269.18	82.15	33.63
6.0	295.47	55.85	13.15
8.0	306.54	44.78	5.53
12.0	332.41	18.91	6.47
24.0	351.32	0	1.58

Voluntario: M.H.  
 Edad: 28 años  
 Producto: P

Estatura: 1.54 m  
 Peso: 52.2 Kg  
 Sexo: Femenino

Tiempo	Aex Cantidad Excretada Ac.	$\Sigma$ - Cantidad Remanente	$\Delta$ Aex/ $\Delta$ t Velocidad de Excreción
0.5	4.42	488.88	8.85
1.0	5.10	488.21	1.35
11.5	N.D.	N.D.	N.D.
2.0	68.83	424.48	63.73
2.5	109.91	383.40	82.16
3.0	128.86	364.45	37.91
3.5	164.68	328.63	71.63
4.0	238.42	254.89	147.49
6.0	354.30	139.01	57.94
8.0	443.82	49.48	44.76
12.0	479.98	13.33	9.04
24.0	493.31	-	1.11

Voluntario: M.I.  
 Edad: 23 años  
 Producto: P

Estatura: : 1.63 m  
 Peso: 58.5 Kg  
 Sexo: Femenino

Tiempo	Aex Cantidad Excretada Ac.	$\Sigma^-$ Cantidad Remanente	$\Delta Aex/\Delta t$ Velocidad de Excreción
0.5	0.04	239.60	0.08
1.0	4.98	224.66	23.88
1.5	27.06	212.58	30.15
2.0	34.74	204.90	15.36
2.5	97.19	192.46	24.90
3.0	105.22	134.42	116.07
3.5	141.90	97.75	73.35
4.0	167.95	71.69	52.12
6.0	192.35	47.30	12.19
8.0	220.17	19.48	13.91
12.0	220.27	19.37	0.03
24.0	239.64	-	1.61

Voluntario: E.V.  
 Edad: 23 años  
 Producto: P

Estatura: : 1.67 m  
 Peso: 74.5 Kg  
 Sexo: Masculino

Tiempo	Aex Cantidad Excretada Ac.	$\Sigma^-$ Cantidad Remanente	$\Delta Aex/\Delta t$ Velocidad de Excreción
0.5	0.56	492.60	1.12
1.0	9.7	483.46	18.29
1.5	23.55	469.61	27.69
2.0	37.4	455.76	27.69
2.5	62.66	430.50	50.52
3.0	99.92	393.24	74.52
3.5	158.75	334.41	117.66
4.0	210.87	282.29	104.24
6.0	377.46	115.70	83.29
8.0	467.10	26.06	44.82
12.0	486.20	6.96	4.77
24.0	493.16	-	0.58

Voluntario: H. J.  
 Edad: 27 años  
 Producto: P

Estatuira: 1.74 m  
 Peso: 60 Kg  
 Sexo: Masculino

Tiempo	Aex Cantidad Excretada Ac.	$\Sigma$ Cantidad Remanente	$\Delta$ Aex/ $\Delta$ t Velocidad de Excreción
0.5	3.34	383.01	6.67
1.0	13.18	373.17	19.68
1.5	50.88	335.48	75.39
2.0	120.16	266.17	138.57
2.5	148.18	238.17	56.04
3.0	176.2	210.15	56.04
3.5	203.3	183.05	54.20
4.0	226.46	159.90	46.32
6.0	308.49	77.87	41.01
8.0	358.32	33.04	22.42
12.0	367.01	19.35	3.42
24.0	386.36	-	1.16

Voluntario: J. A.  
 Edad: 29 años  
 Producto: P

Estatuira: 1.65 m  
 Peso: 56.5 Kg  
 Sexo: Masculino

Tiempo	Aex Cantidad Excretada Ac.	$\Sigma$ Cantidad Remanente	$\Delta$ Aex/ $\Delta$ t Velocidad de Excreción
0.5	2.73	390.96	5.46
1.0	13.83	379.86	22.20
1.5	40.13	353.5y	52.60
2.0	61.64	332.05	43.02
2.5	112.7	280.99	102.12
3.0	175.63	218.06	125.86
3.5	229.02	164.68	106.77
4.0	281.61	112.08	105.20
6.0	312.46	81.24	15.42
8.0	351.17	42.52	19.36
12.0	376.22	17.48	6.26
24.0	393.7	-	1.46

Voluntario: C.R.  
 Edad: 27 años  
 Producto: P

Estatura: 1.72 m  
 Peso: 73.7 Kg  
 Sexo: Masculino

Tiempo	Alex Cantidad Excretas Ac.	$\Sigma$ - Cantidad Remanente	$\Delta$ Alex/ $\Delta$ t Velocidad de Excreción
0.5	0.13	443.16	0.27
1.0	0.36	442.94	0.45
1.5	2.84	440.46	4.97
2.0	30.66	396.34	55.63
2.5	46.96	317.86	32.6
3.0	125.44	260.11	156.96
3.5	183.19	165.00	115.51
4.0	278.29	76.78	190.22
6.0	366.52	43.22	44.11
8.0	397.08	13.03	15.28
12.0	430.23	-	8.29
24.0	443.30	-	1.09

Voluntario: M.T.  
 Edad: 23 años  
 Producto: P

Estatura: 1.62 m  
 Peso: 56 Kg  
 Sexo: Femenino

Tiempo	Alex Cantidad Excretas Ac.	$\Sigma$ - Cantidad Remanente	$\Delta$ Alex/ $\Delta$ t Velocidad de Excreción
0.5	1.49	412.15	2.98
1.0	19.88	393.76	36.78
1.5	46.86	366.78	53.97
2.0	89.07	324.57	84.42
2.5	136.33	277.31	94.52
3.0	176.93	236.71	81.20
3.5	225.84	187.80	97.82
4.0	245.43	168.20	39.19
6.0	316.49	97.15	35.53
8.0	385.53	28.11	34.52
12.0	406.62	7.01	5.27
24.0	413.64	-	0.58



Voluntario: R.M.  
 Edad: 27 años  
 Producto: P

Estatura: 1.56 m  
 Peso: 51.1 Kg  
 Sexo: Femenino

Tiempo	Aex Cantidad Excretas Ac.	$\Sigma^-$ Cantidad Remanente	$\Delta Aex / \Delta t$ Velocidad de Excreción
0.5	0.55	311.79	1.10
1.0	5.15	307.19	9.20
1.5	23.44	288.89	36.60
2.0	39.72	252.62	72.56
2.5	109.95	202.39	100.45
3.0	150.34	162.0	80.79
3.5	197.4	114.96	94.12
4.0	240.43	71.91	86.05
6.0	271.38	40.96	15.47
8.0	295.54	16.8	12.98
12.0	300.3	12.04	1.19
24.0	312.34	-	1.00

Voluntario: V.M.  
 Edad: 23 años  
 Producto: P

Estatura: 1.83 m  
 Peso: 68 Kg  
 Sexo: Masculino

Tiempo	Aex Cantidad Excretas Ac.	$\Sigma^-$ Cantidad Remanente	$\Delta Aex / \Delta t$ Velocidad de Excreción
0.5	0.75	427.54	1.51
1.0	2.01	426.28	2.51
1.5	4.96	423.33	5.89
2.0	13.23	415.06	16.55
2.5	52.79	375.50	79.11
3.0	88.58	339.72	71.58
3.5	134.45	294.24	90.95
4.0	171.1	257.19	74.09
6.0	245.01	183.28	36.95
8.0	305.29	123.01	30.14
12.0	382.14	46.15	19.21
24.0	428.29	-	3.85

## APENDICE III

Parámetros Farmacocinéticos obtenidos a partir del programa modificado ESTRIP realizado en una computadora HP-9816 después de la administración oral de 500 mg de ácido nalidixico.

Productos: Q

VOLUN TARIO	$k_a$ $hr^{-1}$	$T_{1/2}$ min.	$k_d$ $hr^{-1}$	$T_{1/2}$ hr
E.V.	1.02355	40.8	0.32442	2.14
V.M.	1.00510	41.4	0.3431	2.02
C.R.	1.506	27.6	0.3391	2.04
H.J.	1.3081	31.8	0.25888	2.7
J.A.	1.0093	41.4	0.40326	1.72
J.L.	2.6707	15.6	0.21133	3.28
M.T.	1.59072	26.4	0.38287	1.8
R.M.	2.873	14.4	0.18359	3.8
M.H.	0.7732	54.0	0.27891	2.49
M.C.	3.5383	12.0	0.32333	2.14
M.L.	3.1	13.2	0.2177	3.18
M.Í.	0.835	49.8	0.25595	2.71

$$k_a = 1.0984 \text{ hr}^{-1} (0.98)$$

$$T_{1/2} = 38 \text{ min.}$$

$$k_d = 0.28273 \text{ hr}^{-1} (0.07)$$

$$t_{1/2} = 2.45 \text{ hr}$$

(± D.S.)

Producto: W

VOLUN TARIO	$k_a$ $hr^{-1}$	$T_{1/2}$ min	$k_d$ $hr^{-1}$	$T_{1/2}$ hr
E.V.	0.18786	76.1	0.33264	2.1
V.M.	1.4464	28.8	0.36757	1.9
C.R.	1.1828	35.2	0.45292	1.5
H.J.	1.3287	31.3	0.31226	2.2
J.A.	0.8744	47.6	0.34633	2.0
J.L.	1.7564	23.7	0.33216	2.1
M.T.	0.8358	49.8	0.28718	2.4
R.M.	0.3646	114.1	0.28017	2.5
M.H.	0.7751	53.7	0.27169	2.6
M.C.	0.7156	61.9	0.30482	2.3
M.L.	1.9977	20.8	0.29582	2.3
M.I.	0.5731	72.6	0.24647	2.8

$$k_a = 0.875 \text{ hr}^{-1} (0.53)$$

$$T_{1/2} = 47 \text{ min}$$

$$k_d = 0.31471 \text{ hr}^{-1} (0.08)$$

$$t_{1/2} = 2.2 \text{ hr.}$$

( $\bar{x}$  D.S.)

Producto : R

VOLUN TARIO	$k_a \text{ hr}^{-1}$	$T_{1/2} \text{ min}$	$k_d \text{ hr}^{-1}$	$T_{1/2} \text{ hr}$
E.V.	0.9009	46.2	0.15659	4.4
V.M.	1.3391	31.1	0.37664	1.8
C.R.	0.9155	45.4	0.15842	4.4
H.J.	1.0800	38.5	0.20198	3.4
J.A.	0.4428	93.9	0.27602	2.5
J.L.	0.5935	70.1	0.39217	1.8
M.T.	0.9937	41.9	0.14714	4.7
R.M.	0.6182	67.3	0.29137	2.4
M.H.	0.6967	59.7	0.28595	2.4
M.C.	1.3236	31.4	0.22704	3.1
M.L.	0.9114	45.6	0.22609	3.1
M.I.	2.4703	16.8	0.31434	2.2

$$k_a = 0.852 \text{ hr}^{-1} (0.53)$$

$$T_{1/2} = 49 \text{ min}$$

$$k_d = 0.22656 \text{ hr}^{-1} (0.08)$$

$$t_{1/2} = 3.06 \text{ hr}$$

( $\pm$  D.S.)

Producto: P

VOLUMEN TARIO	$k_a \text{ hr}^{-1}$	$T_{1/2} \text{ min}$	$k_d \text{ hr}^{-1}$	$T_{1/2} \text{ hr}$
E.V.	0.5571	48.2	0.40149	1.7
V.M.	0.8189	50.8	0.19985	3.5
C.R.	0.6480	64.2	0.35900	1.9
H.J.	3.1857	13.1	0.28617	2.4
J.A.	0.9095	45.7	0.29161	2.4
J.L.	0.3855	107.9	0.23724	2.9
M.L.	1.4016	29.70	0.36784	1.9
R.M.	0.9469	43.9	0.33076	2.1
M.H.	0.5162	80.6	0.33118	2.1
M.C.	1.3068	31.8	0.26312	2.6
M.L.	1.8113	23.0	0.31184	2.2
M.I.	1.9585	21.2	0.26258	2.6

$$k_a = 0.7086 \text{ hr}^{-1} (0.80)$$

$$T_{1/2} = 59 \text{ min}$$

$$k_d = 0.29002 \text{ hr}^{-1} (0.06)$$

$$t_{1/2} = 2.39 \text{ hr}$$

( $\pm$  D.S.)

CAPITULO VIII

BIBLIOGRAFIA

1. BLANCHARD J., R.J. SAWCHUK AND B. B. BRODIE;  
*Principles and Perspectives in Drug Bioavailability*; National Library of Medicine; Cataloging publication; Switzerland (1979). Cap. I, p.p. 1-2.
2. METZLER C.M.;  
Biometrics 30; 309-317 (1974)
3. SWARBRICK J.;  
*Current Concepts in the Pharmaceutical Sciences: - Dosage Form Design and Bioavailability*; Lea & Febiger Philadelphia (1973). Cap. VI, p.p. 182-183.
4. MC CHESNEY, E.W., E.J. FROELICH, G.V. LESHER, CRAIN AND D. ROSTI.  
Toxicol, Appl. Pharmacol. 6; 292-309 (1964).
5. CURRENT PRACTICE, TODAY'S DRUGS,  
Br. Med. Journal 25 March (1967).
6. MOORE W.E., G.A. PORTMANN, H. STANDER AND W.E. MC. -- CHESNEY;  
J. Pharm. Sci. 54 (1); 36-41
7. FLOREY K.;  
*Analytical Profiles of Drug Substances, Vol. 8 the Squibb Institute for Medical Research, Academic -- Press, New Jersey (1978).*

- 8.- FACTS AND COMPARISONS DIVISION, J.B. LIPPINCOTT Co.  
Drugs Facts and Comparisons; Editorial Panel; St.  
Louis Missouri (1984) Cap. VIII, p.p. 1470-1471.
- 9.- GOODMAN AND GILMAN;  
Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, 6ta. -  
Edición, Editorial Médica Panamericana México - -  
(1982) Cap. XII, p.p. 1100 a 1101.
10. BRUNIFITT W. AND R. PURSELL  
Postgrad. Med. J. 47; 16-18; (1971).
11. PORTMANN, G.A., E.W. MC CHESNEY, H. STANDER AND W.  
E. MOORE  
J. Pharm, Sci. 55 (1); 59-69; (1966)
12. MC. CHESNEY E.W., W.D. CONWAY, A.C. BRAENER AND R.-  
F. KOSS  
Toxicol. Appl. Pharmacol. 14; 695-698 (1969).
13. FERRY N., G. CUISINAUD, D.N. POZET, P.Y. ZECH AND  
J. SASSAND  
Clin. Pharmacol. Therp. 29 (5); 695-698: (1981).
14. TAKASUGI N  
Chem. Pharm. Bull. 16 (1); 13-16 (1968).
15. HERSFINDAL E.T. AND J.C. HERSCHMAN  
Clin. Pharmacy and Ther. 112-113 (1975)
16. AUST N.  
2, J. of Med. 2: 126 (1971)



17. HANSTEIN P.D.  
Drug Interactions; Lea & Febiger, Philadelphia - -  
(1975) Cap. I, p.p. 52, 151-152; Cap. II p.p. 354,  
451 y 474.
18. PORTMANN G.A., E.W. MC CHESNEY, H. STANDER AND W.E.  
MOORE,  
J. Pharm. Sci. 55 (1); 72-78 (1966).
19. MC CHESNEY E.W., G.A. PORTMANN AND R.F. KOSS  
J. Pharm. Sci. 56(5); 594-599 (1967).
20. SALIM E., I. SHUPE  
J. Pharm. Sci. 55 (11); 1289-90 (1966).
21. ZUBENKO V., I. SHCHERBA;  
Farm. Zh. 30 (3); 28-33 (1975).
22. GAFARI A.,  
Farm. Zh. 1; 53-56 (1977)
23. DA SILVA M., M. NOQUEIRA  
Rev. Port. Farm. 15 (3); 290-294 (1965).
24. A.O.A.C. JOURNAL 723-724 (1970).
25. MALCH GV. I. ANINGER AND K. KALAY;  
Proc. Conf. Appl. Phys. Chem. 2nd 1, 397 (1977).
26. BROWNING R.S. AND E.L. PRATT.  
J. Assoc. Off Anal Chem. 53; 464 (1970)

27. STAROSCIK R. AND J. STELKOVSKA  
Acta. Pol. Pharm. 30; 499 (1973).
28. CUISINAUD G., N. FERRY, M. SECCIA. N. BERNARD AND J. SASSARD  
J. Chromatog 181; 399-406 (1980).
29. SHARGEL L.  
J. Pharm. Sci. 62 (9); 1452-54 (1973).
30. SOREL R.H.A., A. HULSHOFFAN, C. SNELLEMAN  
Farm. Zh. 30 (5); 97-100 (1975).
31. WAGNER, J.G.  
*Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics* 1ra ed. Drug Intelligence Publications, Hamilton Illinois (1971) Caps. XV-XIX, p.p. 98-124
32. KALAFALLAH N., M. DARWISCH AND S.A. KHALIL;  
Drug Dyp and Ind. Pharm. 8(4); 579-589 (1982).
33. OGATA H., N.AOYAGI, T. SHIBZAKI, A. EJIMA, N. TAKASUGI, E. MAFUNE, T. HAYASHI, K. SUWA  
Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 22 (4); 175-183; (1984).
34. OGATA H., N.AOYAGI, N.KANIWA, T.SHIBAZAKI, A.EJIMA, N.TAKASUGI, E. MAFUNE, T. HAYASHI, K.SUWA  
Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 22 (5); 240-245 (1984).

35. CUADRO BASICO DE MEDICAMENTOS DEL SECTOR SALUD:  
I.M.S.S., S.S.A., I.S.S.S.T.E., D.I.F.,  
México (1984).
36. THE UNITED STATES PHARMACOPEIA XXI MACK PUB. CO.  
Pensylvania (1985).
37. FARMACOTECNIA TEORICA Y PRACTICA  
Tomo VI, Cap. XLVI  
Cla. Editorial Continental, S.A. México (1980).
38. CODE OF FEDERAL REGULATION; 21 (1979).
39. SMITH, R.V.; J.T. STEWART;  
Textbook of Biopharmaceutic Analysis; Lea & Febi--  
ger, Philadelphia (1981)
40. OSTLE B  
Estadística Aplicada; Ed. Limusa México (1983).  
Cap. X. pp. 282-288, Cap. XI, pp. 411.
41. BUNCHER, C.R. AND JIA-YEONG T.  
Statistics in the Pharmaceutical Industry; Marcel  
Dekker Inc. New York (1981). Cap. IV pp. 75-86;  
Cap. VII p.p. 139-155; Cap. X p.p. 205-228
42. BROWN R.D., J.E. MANNO  
J. Pharma. Sci. 67 (12) 1687-1790 (1978).

## 43. SARFARAZ NIAZI

Textbook of Biopharmaceutics; Appleton Century-- -  
Crofts; New York (1979) Cap. VI pp. 119-122.

## 44. HSIN-LUNG WU;

J. of Chromatogr. 157 (1978) 297-302

45. ROSEBOOM, H., R.H.A. SOREL, H. LINGEMAN AND R. BOUT  
MAN.

J. of Chromatogr. 163 (1979) 92-95.