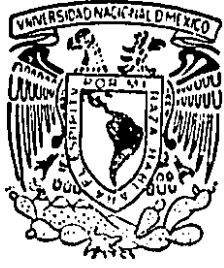


00563

224



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA DE TABLETAS
CONTENIENDO LA SAL SODICA DEL ACIDO
METOXINAFTIL PROPIONICO Y
ACETAMINOFEN

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRIA EN CIENCIAS QUIMICAS
(FARMACIA - BIOFARMACIA)

P R E S E N T A

BEATRIZ ESPINOSA FRANCO

1988

DIRECTOR: Q.F.B. ALFREDO GARZON SERRA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

RESUMEN

Se realizó un estudio de bioequivalencia para un nuevo medicamento con teniendo naproxén sódico y acetaminofén en la forma farmacéutica de tabletas el cual fué comparado con sus respectivos estándares.

El estudio se realizó de acuerdo a un diseño de bloques completamente al azar para 3 tratamientos, en 12 voluntarios sanos del sexo masculino empleando 3 semanas consecutivas para el estudio. Los tratamientos fueron; -- Tratamiento 1: 1 tableta de naproxén sódico (275 mg) + acetaminofén (500 mg), producto desarrollado; Tratamiento 2: 1 tableta de naproxén sódico (275 mg), producto estándar; Tratamiento 3: 1 tableta de acetaminofén (500 mg), produc to estándar.

Se tomaron muestras sanguíneas en los siguientes tiempos: 0, 10, 20, - 40, 60, 90, 120, 240, 480, 1440, 2880 minutos.

Las muestras se analizaron utilizando métodos de cromatografía de líqui dos de alta resolución, y a partir de las gráficas de concentración plasmá tica contra tiempo se obtuvieron los siguientes parámetros: $C_{p_{max}}$, t_{max} , k_a , k_e , TMR, $t_{1/2}$ de absorción, $t_{1/2}$ de eliminación, ABC_0^t , ABC_0^∞ .

Se efectuó un análisis de varianza para los parámetros obtenidos para - comprobar si existían diferencias estadísticamente significativas entre los estándares y el producto desarrollado.

Se encontró con respecto al acetaminofén: que los valores de ABC, t_{max} , $C_{p_{max}}$, TMR se ven incrementados en presencia del naproxén, y las constantes de absorción y de eliminación se ven disminuidas sin embargo solamente se - encontraron diferencias estadísticamente significativas en el ABC_0^t , y ABC_0^∞ .

Para el naproxén los valores de ABC , $C_{p_{max}}$, t_{max} , se vieron ligeramente disminuidos en presencia del acetaminofén, y un ligero aumento en la constante de absorción y de eliminación los cuales no fueron estadísticamente significativos.

Por lo que se concluye que la tableta en estudio no fue equivalente con su estándar de acetaminofén ya que existen diferencias estadísticamente significativas en el ABC_0^t y ABC_0^∞ .

S U M M A R Y

A bioequivalence study for a new product was realized, which contains sodium naproxen and acetaminophen in tablets as a pharmaceutical form. They were compared with their standards.

The design was total blocks as for this study was realized for three treatments with twelve men healthy volunteers along three weeks. The treatments used were: Treatment 1: a sodium naproxen tablet (275 mg) and acetaminophen (500 mg) [new developed product]; Treatment 2: sodium naproxen tablet (275 mg) [standard product]; Treatment 3: acetaminophen tablet (500 mg) [standard product].

The times for blood sampling were 0, 10, 20, 40, 60, 90, 120, 240, 480, 1440, 2880 minutes.

The samples were analyzed by high performance liquid chromatography. The following parameters were obtained from plots of plasma concentration vs. time: $C_{p_{max}}$, t_{max} , k_a , k_e , TMR, $t_{1/2}$ absorption, $t_{1/2}$ elimination, ABC_0^t , ABC_0^∞ .

A variance analysis was realized for these parameters and we checked if there were statistical differences within standards and the new product.

For acetaminophen we found ABC , t_{max} , $C_{p_{max}}$, TMR, rise their values with naproxen and less k_a and k_e , however we found statistical differences in the values of ABC_0^t and ABC_0^∞ .

Now for naproxen the values of ABC , $C_{p_{max}}$, t_{max} , decrease with acetaminophen and increase k_a and k_e but they weren't statistical difference.

The new product wasn't equivalent with acetaminophen standard because there are significant statistical differences in ABC_0^t and ABC_0^∞ .

C O N T E N I D O

	Página
INTRODUCCION	1
1 FUNDAMENTACION DEL TEMA	4
1.1 BIODISPONIBILIDAD	4
1.1.1 PROPIEDADES FISICOQUIMICAS DEL FARMACO	5
1.1.2 FORMULACION DEL MEDICAMENTO	6
1.1.3 CARACTERISTICAS DEL PACIENTE	7
1.1.4 INTERACCION DE FARMACOS	7
1.2 BIOEQUIVALENCIA	10
1.2.1 PARAMETROS PARA DEMOSTRAR LA BIOEQUIVALENCIA	11
1.2.2 CONDICIONES DE LOS ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD	12
1.3 DISEÑO EXPERIMENTAL	13
1.4 ESTUDIOS EN DOSIS UNICAS	15
1.5 NAPROXEN SODICO	16
1.5.1 ABSORCION	19
1.5.2 DISTRIBUCION	20
1.5.3 METABOLISMO Y EXCRECION	21
1.5.4 INTERACCIONES	22
1.6 ACETAMINOFEN	23
1.6.1 ABSORCION	25
1.6.2 DISTRIBUCION	26
1.6.3 METABOLISMO Y EXCRECION	27
2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	30

	Página
3	OBJETIVOS 32
4	DESARROLLO EXPERIMENTAL 33
4.1	EQUIPO 33
4.2	MATERIAL DE VIDRIO 33
4.3	REACTIVOS 34
4.4	MATERIAL DE ESTUDIO 34
4.5	METODOS ANALITICOS 35
4.5.1	DETERMINACION DE ACETAMINOFEN EN PLASMA POR CROMATOGRAFIA DE LIQUIDOS DE ALTA RESOLUCION 35
4.5.2	DETERMINACION DE NAPROXEN EN PLASMA POR CRO- MATOGRAFIA DE LIQUIDOS DE ALTA RESOLUCION 36
4.6	PROTOCOLO DEL ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA 40
4.6.1	VOLUNTARIOS PARA EL ESTUDIO 40
5	RESULTADOS 45
5.1	VALIDACION DEL METODO ANALITICO PARA ACETA- MINOFEN 45
5.1.1	EXACTITUD 45
5.1.2	LINEARIDAD 46
5.1.3	PRECISION 46
5.1.4	ESPECIFICIDAD 47
5.1.5	SENSIBILIDAD 48
5.2	VALIDACION DEL METODO ANALITICO PARA NAPRO- XEN SODICO 48
5.2.1	EXACTITUD 48
5.2.2	LINEARIDAD 48

		Página
5.2.3	PRECISION	50
5.2.4	ESPECIFICIDAD	50
5.2.5	SENSIBILIDAD	50
6	DISCUSION DE RESULTADOS	70
6.1	VALIDACION DE METODOS ANALITICOS	70
6.2	ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA	71
7	CONCLUSIONES	80
8	APENDICE I	82
9	APENDICE II	89
10	BIBLIOGRAFIA	92

INDICE DE FIGURAS.

Fig.		Página
1	DETERMINACION DE ACETAMINOFEN EN PLASMA POR CROMATOGRAFIA DE LIQUIDOS DE ALTA RESOLUCION	37
2	DETERMINACION DE NAPROXEN EN PLASMA POR CROMATOGRAFIA DE LIQUIDOS DE ALTA RESOLUCION	39
3	DISEÑO DE BLOQUES AL AZAR CON 6 SECUENCIAS - DIFERENTES	41
4	MÓDELO HISTADISTICO	43
5	ESPECIFICIDAD DEL ACETAMINOFEN	47
6	ESPECIFICIDAD DEL NAPROXEN	51
7	VALORES PROMEDIO DE 12 PACIENTES PARA NAPROXEN	52'
8	VALORES PROMEDIO DE 12 PACIENTES PARA ACETAMINOFEN	52''

INDICE DE TABLAS

Tabla		Página
I	EXACTITUD DEL ACETAMINOFEN	45
II	LINEARIDAD DEL ACETAMINOFEN	46
III	EXACTITUD DEL NAPROXEN	49
IV	LINEARIDAD DEL NAPROXEN	49
V	CONCENTRACION PLASMATICA DE ACETAMINOFEN DE LA TABLETA ESTANDAR "C"	53
VI	CONCENTRACION PLASMATICA DE NAPROXEN DE LA TA- BLETA ESTANDAR " B "	54
VII	CONCENTRACION PLASMATICA DE ACETAMINOFEN DE LA TABLETA EN ESTUDIO " A "	55
VIII	CONCENTRACION PLASMATICA DE NAPROXEN DE LA TA- BLETA EN ESTUDIO " A "	56
IX	PARAMETROS FARMACOCINETICOS PARA ACETAMINOFEN EN EL ESTANDAR	57
X	PARAMETROS FARMACOCINETICOS PARA EL NAPROXEN - EN EL ESTANDAR	58
XI	PARAMETROS FARMACOCINETICOS PARA ACETAMINOFEN EN LA TABLETA EN ESTUDIO	59
XII	PARAMETROS FARMACOCINETICOS PARA NAPROXEN EN - LA TABLETA EN ESTUDIO	60
XII'	MICROCONSTANTES OBTENIDAS DE UN MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS PARA LAS TABLETAS ESTANDARES	61
XII''	MICROCONSTANTES OBTENIDAS DE UN MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS PARA LA TABLETA EN ESTUDIO	62

Tabla		Página
XIII	ANALISIS DE VARIANZA PARA $ABC_0^{48 \text{ hr}}$ DEL NAPROXEN	63
XIV	ANALISIS DE VARIANZA PARA $ABC_0^{24 \text{ hr}}$ DEL ACETAMINOFEN	63
XV	ANALISIS DE VARIANZA PARA t_{max} POR EFECTO DEL NAPROXEN	64
XVI	ANALISIS DE VARIANZA PARA t_{max} POR EFECTO DEL ACETAMINOFEN	64
XVII	ANALISIS DE VARIANZA PARA Cp_{max} POR EFECTO DEL NAPROXEN	65
XVIII	ANALISIS DE VARIANZA PARA Cp_{max} POR EFECTO DEL ACETAMINOFEN	65
XIX	ANALISIS DE VARIANZA PARA TMR POR EFECTO DEL NAPROXEN	66
XX	ANALISIS DE VARIANZA PARA TMR POR EFECTO DEL ACETAMINOFEN	66
XXI	ANALISIS DE VARIANZA PARA k_a DEL NAPROXEN	67
XXII	ANALISIS DE VARIANZA PARA k_a DEL ACETAMINOFEN	67
XXIII	ANALISIS DE VARIANZA PARA k_e DEL NAPROXEN	68
XXIV	ANALISIS DE VARIANZA PARA k_e DEL ACETAMINOFEN	68
XXV	ANALISIS DE VARIANZA PARA ABC_0^{∞} DEL NAPROXEN	69

Tabla		Página
XXVI	ANALISIS DE VARIANZA PARA ABC_0^{∞} DEL ACETA- MINOFEN	69
XXVII	ANALISIS DE VARIANZA	87
XXVIII	ANALISIS DE VARIANZA PARA LOS PARAMETROS FAR- MACOCINETICOS CON REPETICION ANIDADA EN LA - SECUENCIA	90

INTRODUCCION.

Los antiinflamatorios no esteroideos se encuentran en un lugar preponderante dentro de la terapéutica por sus propiedades antiinflamatorias en el tratamiento sintomático de la artritis reumatoide, así como también por sus efectos analgésicos y antipiréticos.(51) Dentro de este grupo se encuentran los derivados del ácido naftilpropiónico, el naproxén y el naproxén sódico. Una característica importante de estos es una vida media plasmática mayor (13 hr) que la de sus congéneres, lo que hace posible su administración en intervalos de tiempo más largos.(31).

Estos fármacos se administran en muchas ocasiones en combinación con otros principios activos para tratar de obtener efectos farmacológicos más adecuados o para el tratamiento de otros padecimientos presentes en el enfermo al mismo tiempo.

Como el naproxén es uno de los principales antiinflamatorios no esteroideos se buscó aumentar su poder analgésico y antipirético asociándolo con otro fármaco que tuviera propiedades semejantes. Primeramente se utilizó la aspirina, pero se encontró que ésta aumentaba la depuración del naproxén por desplazamiento de su unión a las proteínas plasmáticas, por lo que se descartó esta asociación.(29)

Posteriormente se utilizó el acetaminofén el cual no difiere grandemente de la aspirina en cuanto a efectos, es bien tolerado y no presenta tantos efectos secundarios como la aspirina, y lo que lo hace más importante en su asociación al naproxén es su mínima fijación a las proteínas plasmáticas.

Estas características llevaron a la formulación de un nuevo medicamento en el cual se combinan el naproxén sódico con el acetaminofén en la forma farmacéutica de tabletas.

Cuando hay asociación de fármacos en el tratamiento de un paciente, pueden presentarse una gran variedad de interacciones en el organismo que pueden llegar a modificar la absorción, distribución, biotransformación, excreción o acción en los sitios receptores, como una consecuencia lógica de la polifarmacia.(42)

Cuando se produce una interacción la respuesta farmacológica neta puede deberse a un aumento de los efectos de uno u otro fármaco, a la producción de efectos totalmente nuevos, que no se observan cuando cada uno de los fármacos se emplea por separado, a inhibición del efecto de un fármaco por el otro, o puede no haber ningún cambio del efecto neto a pesar de que la cinética o el metabolismo de uno o ambos fármacos se altere considerablemente.

Algunas de las interacciones que se llegan a presentar son:

- a) Interacciones directas físicas o químicas: Dos fármacos pueden interactuar directamente, en especial en condiciones en donde sus concentraciones son altas.
- b) Interacciones en la absorción gastrointestinal: Las interacciones entre fármacos se producen a menudo antes de su absorción en el intestino, por ejemplo los fármacos que alteran la motilidad gástrica o intestinal puede inhibir o aumentar la velocidad o el grado de absorción de un fármaco administrado simultáneamente.
- c) Interacciones debidas a la unión proteica: Muchos fármacos, especialmente los ácidos se unen reversiblemente a las proteínas plasmáticas

y el grado de competencia entre los fármacos por dichos sitios de unión depende de la afinidad de cada uno por el sitio y de su concentración.

- d) Interacciones en el sitio receptor: Las interacciones entre agonistas y antagonistas en sitios receptores específicos, en muchos agentes farmacológicos se consideran valiosos precisamente debido a éstas acciones e interacciones.
- e) Interacciones debidas al metabolismo acelerado: Las interacciones de los fármacos se producen durante su metabolismo o eliminación, muchos fármacos y diversas sustancias químicas presentes en el medio son capaces de inducir la síntesis de enzimas metabolizantes de fármacos.
- f) Interacciones debidas a la inhibición del metabolismo: Muchas interacciones de fármacos se basan en la inhibición del metabolismo de uno de ellos por otro (o por sus metabolitos).
- g) Interacciones debidas a las alteraciones de la excreción renal: El pH de la orina y el pKa de un fármaco influyen en su reabsorción en el tubulo renal y por ende en la velocidad de excreción renal.
- h) Interacciones debidas a las alteraciones del pH o de la concentración de electrolitos: Cambios en el pH pueden producir grandes alteraciones en la absorción, distribución y aclaramiento renal de los agentes terapéuticos.(53)

Como la asociación de fármacos puede ocasionar problemas en alguno de ellos o en ambos, y para conocer si esto llegaba a suceder en ésta combinación, en el presente trabajo se realizó un estudio de bioequivalencia comparando este nuevo medicamento con formulaciones conteniendo cada uno de los fármacos por separado.

1. FUNDAMENTACION DEL TEMA.

1.1 Biodisponibilidad.

La biodisponibilidad es un concepto que ha ido cobrando importancia en las 2 últimas décadas tras haberse demostrado en un gran número de trabajos, que formas farmacéuticas sólidas para administración oral, si bien eran equivalentes desde el punto de vista de la cantidad de fármaco, no lo eran desde el punto de vista farmacológico. (56)

La biodisponibilidad es el primero de muchos factores que determina la relación entre la dosis y la intensidad de acción, por lo que cambios en la biodisponibilidad se reflejan en la concentración presente en la circulación sanguínea y en el sitio de acción del fármaco. (3)

La biodisponibilidad es un término que relaciona la velocidad y extensión en el cual el ingrediente activo alcanza la circulación sanguínea.(9)

La biodisponibilidad del ingrediente activo de un medicamento, se ve influenciado por los siguientes factores:

- 1) Factores de introducción (los que afectan la absorción).
- 2) Factores de disposición (los que afectan la distribución y eliminación).
- 3) Factores farmacológicos.
- 4) Factores clínicos. (1)

La biodisponibilidad de un fármaco administrado oralmente es función de la liberación de dicho principio activo a partir de su forma farmacéutica y de las variables fisiológicas asociadas a la velocidad de vaciamiento gástrico y de tránsito intestinal. Estos son los factores más importantes que determinan el tiempo de residencia del fármaco en las diferentes regiones del tracto gastrointestinal.(1,2)

A su vez cada una de las variables fisiológicas pueden ser modificadas por estados patológicos, por variables clínicas tales como la administración concomitante de otros fármacos, el estado de reposo o actividad, al estado de vigilia y por ingestión y naturaleza de los alimentos.(1,2,8,9)

La biodisponibilidad es una característica muy importante para fármacos con un bajo índice terapéutico, fármacos escasamente solubles, fármacos que se destruyen en el tracto gastrointestinal o son absorbidos activamente, fármacos que requieren alcanzar rápidamente concentraciones adecuadas como en el caso de, antibióticos, analgésicos, vasodilatadores coronarios, hipoglucémicos y fármacos que presenten un efecto importante del primer paso.(9)

Los factores más importantes que influyen en la biodisponibilidad de fármacos administrados oralmente son los siguientes:

1.1.1 Propiedades Físicoquímicas del Fármaco.

Las características de la molécula del fármaco son de primera importancia para su biodisponibilidad. Algunos son inestables en el pH gástrico, reaccionan con material en el intestino o son rápidamente inactivados por enzimas gastrointestinales o bien pueden ser transformados metabólicamente por la flora intestinal.

La solubilidad del fármaco a pH de los fluidos gastrointestinales es un prerrequisito para su absorción.

El paso de muchos fármacos a través de la mucosa gastrointestinal está limitada a la forma no disociada. Así, la velocidad y grado de absorción depende de las características de disolución en agua y en la mucosa intestinal, siendo el pK una de las propiedades químicas del fármaco más

importantes para su absorción, fármacos débilmente ácidos se absorben en el estomago y por lo tanto son rápidamente biodisponibles. A pH gástrico normal los fármacos básicos se absorben pobremente, pero la absorción de bases débiles se puede aumentar, por el aumento del pH gástrico. La absorción de fármacos en el intestino se ve favorecida por un grado de ionización al pH de la superficie de absorción intestinal (calculado como 5.3) - por un alto coeficiente de partición lipido-agua del fármaco no ionizado y por un tamaño molecular pequeño.

Otro punto importante para obtener una completa biodisponibilidad de fármacos, es la biotransformación postabsortiva en la pared intestinal o en el hígado.(1,2,8,9,10)

1.1.2 Formulación del Medicamento.

Entre los factores que causan problemas de biodisponibilidad de formas farmacéuticas sólidas conteniendo el mismo fármaco están las diferencias en el estado físico del principio activo, en los excipientes y en los procedimientos de fabricación.

1) Estado físico del principio activo:

- a) Tamaño de partícula.
- b) Forma cristalina.
- c) Grado de hidratación.

2) Excipientes:

a) Aglutinantes, b) Lubricantes, c) desintegrantes, d) agentes tenso-activos, e) dispersantes y f) agentes de recubrimiento. los cuales - pueden afectar de acuerdo al tipo y cantidad de excipientes que se esten - adicionando al medicamento.

3) Procedimientos de fabricación:

- a) La presión usada en la fabricación de las tabletas es una variable importante, ya que es un factor que influye en la desintegración, disolución y biodisponibilidad de formas farmacéuticas sólidas.
- b) El tipo de secado.
- c) El tipo y el tiempo de mezclado. (7,9)

1.1.3 Características del Paciente.

- a) pH gastrointestinal.
- b) Motilidad gastrointestinal.
- c) Perfusión gastrointestinal.
- d) Flora gastrointestinal.
- e) Estructura gastrointestinal.
- f) Funcionamiento hepático.
- g) Fenotipo genético, peso corporal, sexo, edad, actividad física y postura corporal.
- h) Vaciamiento gástrico. (6)

1.1.4 Interacción de Fármacos.

La interacción de fármacos en el cuerpo se debe a la modificación de la absorción, distribución, biotransformación, excreción y acción en los sitios receptores y es una consecuencia de la polifarmacia.

La siguiente es una clasificación general de los mecanismos de interacción de fármacos:

- 1) Interacciones Farmacocinéticas: Los fármacos pueden afectar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de otros fármacos.

- 2) Interacciones farmacológicas: Se pueden tener efectos farmacológicos aditivos o sinérgicos, resultando efectos desfavorables, como también presentar efectos farmacológicos antagónicos.
- 3) Interacciones farmacéuticas: Se pueden presentar interacciones de fármaco-fármaco, fármaco-excipientes, excipientes-excipientes.
- 4) Varios: Existen dos grupos principales:
 - A) Factores del paciente:
 - a) Estado de enfermedad. La persona que presenta una cierta enfermedad responde de manera diferente a los fármacos que la persona que está saludable.
 - b) Funcionamiento renal. Una disminución en la velocidad de filtración glomerular y/o una deterioración de la función tubular renal da como resultado un aumento de los niveles sanguíneos del fármaco con la posibilidad de reacciones adversas de los fármacos.
 - c) Funcionamiento hepático. Una marcada disminución en el funcionamiento hepático, da como resultado un metabolismo deteriorado del fármaco y un aumento de los niveles del fármaco en sangre y la posibilidad de reacciones adversas de los fármacos.
 - d) Nivel de proteínas séricas. La hipoalbuminemia probablemente aumenta la severidad de las reacciones de los fármacos, por la disminución de la unión a las proteínas plasmáticas y el aumento de fármaco libre en sangre. Solamente para fármacos que se unen extensamente a las proteínas plasmáticas.
 - e) pH urinario. La ionización de fármacos, los cuales son ácidos o bases débiles, se ve afectada por el pH urinario, influyendo

en la excreción renal del fármaco.

- f) Factores de dieta. Los alimentos afectan la absorción gastrointestinal de algunos fármacos, alterando sus niveles plasmáticos.
- g) Edad. Los ancianos y niños, manifiestan una mayor cantidad de reacciones adversas a los fármacos.

B) Factores de la administración de fármacos:

- a) Secuencia de administración. El orden en el cual se administran dos fármacos que interactúan pueden alterar considerablemente la respuesta clínica.
- b) Vía de administración.
- c) Intervalo de administración. Se presentan algunas interacciones de absorción gastrointestinal cuando el intervalo de administración entre un fármaco y otro es corto.
- d) Duración de la terapia. La manifestación de reacciones adversas de fármacos, es más probable que ocurra si la terapia es por un tiempo prolongado.
- e) Dosis de los fármacos. En general, las interacciones de fármacos son más significativas a grandes dosis de uno o ambos fármacos.
- f) Forma de dosificación.

De todos los factores responsables de la biodisponibilidad variable - de los fármacos administrados oralmente, solamente la formulación del medicamento se puede controlar completamente, a través de la validación de los procesos de manufactura. (41,42)

1.2 Bioequivalencia.

La biodisponibilidad relativa o bioequivalencia es la comparación de los productos del mismo fármaco. Generalmente se evalúa que tienen el mismo efecto clínico y pueden ser farmacológicamente efectivos. En otras palabras, bioequivalencia usualmente garantiza equivalencia terapéutica, al ser administrados a los mismos individuos en las mismas condiciones, bioinequivalencia no necesariamente implica inequivalencia terapéutica.(5)

Los primeros estudios de bioequivalencia se realizaron en Canadá en el año de 1971 con 229 medicamentos de los cuales sólo el 9% resultaron bioequivalentes.

Los estudios de bioequivalencia realizados en Costa Rica y Panamá demostraron que la biodisponibilidad es un problema mayor en los países Latinos que en los países Europeos y Americanos.

La Food and Drug Administration (FDA) ha puesto de manifiesto su preocupación sobre los problemas de bioequivalencia que pueden presentar los productos farmacéuticos. Así esta organización efectuó una revisión de los informes científicos y los publicados en la literatura para establecer aquellos factores terapéuticos, fisicoquímicos y farmacocinéticos que se consideraban importantes para determinar los fármacos que requerían este tipo de estudios.(12)

Estos factores son:

- A) Factores Terapéuticos. Evidencias provenientes de:
 - a) Estudios clínicos.
 - b) Observaciones controladas en pacientes.

B) Factores Farmacocinéticos. Evidencias de que el fármaco:

- a) Se absorbe en un sitio localizado del tracto gastrointestinal.
- b) Presenta una baja absorción.
- c) Presenta un alto metabolismo por efecto de primer paso (un 50% comparado con la administración de la misma dosis por vía intravenosa).
- d) Requiere de una rápida disolución y absorción para presentar eficacia terapéutica.
- e) Es inestable en porciones específicas del tracto gastrointestinal.
- f) Presenta farmacocinética dosis-dependiente dentro de su rango terapéutico.

C) Factores Fisicoquímicos. Evidencias de que el fármaco:

- a) Presenta una baja solubilidad en agua o en jugos intestinales (menos de 5 mg/ml).
- b) Se disuelve lentamente a partir de una o más de sus formas farmacéuticas.
- c) Su tamaño de partícula y/o área superficial afecta su biodisponibilidad.
- d) Exhibe ciertas características estructurales (ejem. polimorfismo, etc.), que modifican su biodisponibilidad.
- e) Posee una gran proporción de excipientes (5:1).
- f) Presenta una biodisponibilidad que puede verse afectada por la presencia o ausencia de excipientes hidrofílicos, hidrofóbicos y lubricantes.(12)

1.2.1 Parámetros para demostrar la Bioequivalencia.

La FDA considera bioequivalentes a los productos que satisfacen las -

siguientes exigencias:

- a) Cumplen con la prueba de disolución.
- b) Los resultados de la biodisponibilidad indican que no existen diferencias superiores al 20% entre la forma a estudiar y el producto de referencia en los siguientes parámetros: Concentración plasmática máxima y Area bajo la curva (ABC).
- c) El 75% de los sujetos presentan una biodisponibilidad relativa mayor o igual al 75% en relación al producto de referencia, (relación 75:75).
- d) El método analítico y la técnica estadística deben ser lo suficientemente sensibles para detectar diferencias en la velocidad de absorción, que no sean debidas a las variaciones interindividuales.

Para fármacos cuyo efecto dependa en gran medida de la velocidad de absorción es necesario que sus formulaciones sean bioequivalentes (velocidad y extensión), más que disponibles (extensión solamente). (12)

1.2.2 Condiciones de los Estudios de Biodisponibilidad.

Para los estudios de biodisponibilidad y/o bioequivalencia, se prefieren voluntarios sanos a pacientes porque el estado de enfermedad puede influir en la biodisponibilidad o eliminación del fármaco.

Los sujetos deben ser de una edad entre 20 y 40 años, cuyo peso corporal no varíe en más de un 10% del peso ideal, usualmente el sujeto deberá estar en ayunas por un intervalo de tiempo estándar antes del estudio y por lo menos 4 horas después de la administración de la forma farmacéutica.

Los sujetos se seleccionan en base a un examen médico satisfactorio - que incluya las siguientes pruebas clínicas:

Hematológico: hemoglobina, hematocrito, WBC y cuenta diferencial.

Química sanguínea: BUN, fosfatasa alcalina sérica, bilirrubina total sérica, azúcar sanguínea en ayunas, creatinina sérica.

Uroanálisis: gravedad específica, pH, albumina, azúcar, bilis, formación granular, RBC y WBC.

Los sujetos no deberán tomar medicamentos ni agentes que induzcan enzimas, como barbitúricos o alcohol al menos una semana antes y durante el estudio. (6)

1.3 Diseño Experimental.

Los experimentos deben planificarse previamente, de modo que al finalizar el análisis de los resultados pueda responder a la problemática que se intenta resolver con el estudio. Un plan experimental implica:

- a) La formulación de los objetivos del trabajo.
- b) La determinación y clara definición de los métodos que se utilizarán en la obtención de datos.
- c) Una decisión acerca de las técnicas de análisis de datos a ser empleadas.

Este plan debe de incluir necesariamente el diseño del experimento, - que en estadística significa la organización de una serie de pruebas experimentales cuyo objeto es minimizar los efectos de los factores o fuentes de variabilidad en los estudios de biodisponibilidad.

La variabilidad que se presenta en estos estudios puede ser:

- Variabilidad entre los sujetos sometidos al estudio.
- Variabilidad intrasujetos, es decir, variaciones en las características de absorción que pueden producirse en un mismo voluntario en períodos -

diferentes del estudio.

- Efecto de los períodos de administración, causados especialmente por la acción residual de los tratamientos.
- Variabilidad causada por el tratamiento o producto, por ejemplo, diferentes formulaciones y qué es lo que en definitiva se intenta establecer - en los estudios de biodisponibilidad.
- Error residual o experimental, que incluye cualquier fuente de variación que no haya sido identificada, tal como errores en el método de análisis.

Esta variabilidad biológica puede resolverse utilizando los diseños experimentales más usuales los cuales son los siguientes:

- El más común es el diseño cruzado completo o diseño de bloques al azar, en el cual cada sujeto recibe cada una de las formulaciones de acuerdo a una regla de tratamientos al azar, con un período de intervalo entre una y otra, por lo que cada sujeto sirve como su propia referencia. Este tipo de diseño es una respuesta natural a la existencia de la variabilidad biológica y un intento para disminuir este problema, proporcionando la posibilidad de la comparación dentro del sujeto.
- Diseño de Cuadro Latino: Es el más extensamente usado, en este diseño hay un balance exacto de las formulaciones en las semanas, no solamente cada sujeto recibe cada formulación, sino que además cada formulación ocurre el mismo número de veces cada semana así el imbalance que puede ocurrir en el de bloques al azar se puede corregir.

Una restricción de este diseño es que el número de sujetos tiene que ser múltiplo del número de formulaciones probadas.

- Diseño de Bloques Incompletos: La regla para tal diseño es que cada su jeto recibe un número igual de formulaciones y cada par de formulaciones ocurre en el mismo bloque (sujeto) el mismo número de veces, esas - restricciones aseguran que las diferencias entre los efectos de dos for mulaciones se estima con el mismo grado de precisión.(57)

1.4 Estudios en Dosis Unicas.

En estudios de dosis únicas deberán tomarse suficientes muestras sanguíneas para describir adecuadamente las fases críticas de la relación Con centración contra Tiempo:

- a) Fase de absorción.
- b) Tiempo en la cual se alcanza la concentración máxima.
- c) Fase de eliminación.

Probablemente son necesariamente de 10 a 15 muestras para describir - adecuadamente el perfil farmacocinético.

El protocolo detallado de los estudios de biodisponibilidad depende - de las características físicas y biológicas de cada medicamento. Para estu diar adecuadamente la biodisponibilidad de una forma farmacéutica suele ser necesario precisar las características farmacocinéticas del medicamento.

En estudios de dosis únicas es especialmente necesario utilizar méto dos analíticos específicos y sensibles, así como también el vigilar la con centración del medicamento en el plasma por lo menos durante tres períodos de vida media.(7,9)

Todos los datos obtenidos experimentalmente son analizados por proce dimientos estadísticos apropiados con respecto a la metodología usada.(Ver apendíce II) (9)

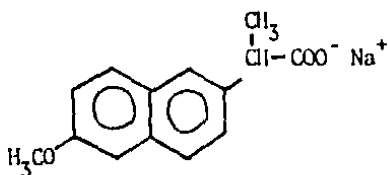
Para lograr el objetivo de muchos estudios de bioequivalencia es suficiente determinar 3 parámetros.

- a) Concentración plasmática máxima: El pico de la curva se alcanza cuando la velocidad de entrada a la circulación es igual a la velocidad de eliminación del fármaco del flujo sanguíneo por distribución a los tejidos, biotransformación o excreción urinaria.
- b) Tiempo en el cual se alcanza la concentración plasmática máxima: está relacionada estrechamente a la velocidad de absorción del fármaco.
- c) Area bajo la curva de la Concentración plasmática contra Tiempo (ABC): Es la medida más importante en los estudios de biodisponibilidad y/o bioequivalencia de dosis únicas basadas en las determinaciones de concentraciones plasmáticas. El área esta relacionada a la cantidad de fármaco que llega a la circulación sistémica y se ve influenciada por una absorción completa.(2,4)

1.5 Naproxén Sódico.

Sinónimos: Sal sódica del ácido d-2-(6 metoxi-2-naftil) propiónico.

Fórmula Desarrollada:



Fórmula Condensada: $C_{14}H_{13}O_2Na$

Peso Molecular: 252.25

Descripción: Polvo cristalino blanco o casi blanco, inodoro o casi inodoro. 1.1 g es aproximadamente equivalente a 1 g de naproxén. (47)

Punto de Fusión: 156°C.

Solubilidad de Naproxén base: Prácticamente insoluble en agua, soluble 1 en 25 de alcohol, 1 en 15 de cloroformo, 1 en 40 de éter y 1 en 20 de alcohol métilico. Una solución en cloroformo es de xtorrotatoria. (47)

Almacenamiento: Se almacena en recipientes herméticamente cerrados y protegidos de la luz. (47)

Extensas investigaciones químicas condujeron a la síntesis del naproxén sódico, el cual fué reportado en marzo de 1970 e introducido a los Estados Unidos en 1976.

El naproxén es un potente agente antiinflamatorio no esterooidal con propiedades analgésicas y antipiréticas. En animales de experimentación el naproxén mostro una actividad antiinflamatoria 11 y 20 veces superiores a la de la fenilbutazona y aspirina respectivamente, acompañada de una potencia analgésica y antipirética 7 y 22 veces superiores a las anteriores.

El naproxén está indicado en el tratamiento sintomático de la artritis reumatoide, también es eficaz en enfermedades de uniones degenerativas (osteoartritis), espondilitis anquilosante y gota aguda. Se encontró clínicamente útil en aliviar dolores leves asociados con dismenorrea primaria. (48)

Por la falta de sustituyentes nitrogenados en el naproxén se reducen los efectos secundarios en el sistema nervioso central, cardiovascular y --

gastrointestinal y de aquí su mayor aceptación con respecto a los derivados de la pirazolona, indometacina y fenamatos.

No se recomiendan dosis superiores a las de 750 mg/día y su concentración efectiva es mayor a 50 mcg/ml.

El mecanismo de acción más probable, como en la mayoría de los antiinflamatorios no esteroideos es la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

Debido a la toxicidad innegable de los corticosteroides, los antiinflamatorios no esteroideos son en la actualidad los compuestos de mayor prescripción. Por lo que el naproxén y el naproxén sódico ocupan un lugar preponderante dentro de la terapéutica antiinflamatoria.

El naproxén sódico es normalmente bien tolerado, aún por pacientes que presentan dispepsia ocasionada por otros fármacos similares. No obstante se han presentado episodios de sangrado gastrointestinal durante su administración. Debido a esto, cuando se prescribe a pacientes con historia de enfermedad gastrointestinal, el médico debe de supervisar cuidadosamente al paciente durante el tiempo de administración. Las complicaciones gastrointestinales más frecuentes abarcan desde la dispepsia relativamente leve, molestias gástricas y ardores hasta náuseas, vómito y hemorragia, pero todo esto en menor grado que lo que se presenta con aspirina. Los efectos secundarios del sistema nervioso central van desde somnolencia, cefalea, mareos y sudoración hasta fatiga, depresión y toxicidad.(45,46,48,51,53)

Dosis usual: 275 mg.

Adultos: Dosis inicial 550 mg, dosis de amantenimiento 275 mg cada 8 hr.

Niños: En promedio debe de ser 10 mg/Kg/día.

1.5.1 Absorción.

El naproxén es un fármaco ácido. Después de su administración oral se absorbe rápida y completamente, la rapidez pero no el grado de absorción - depende de la presencia de alimentos en el estomago, la concentración plasmática máxima se obtiene de 2 a 4 hr y se puede acelerar por la administración de la sal sódica, también por la administración simultánea de bicarbonato de sodio o reducirse con la administración de óxido de magnesio o hidróxido de aluminio.

El naproxén se absorbe también rectalmente pero la concentración plasmática máxima se alcanza más lentamente.

La vida media del naproxén es de aproximadamente de 12 a 15 hr, obteniéndose una $C_{p_{max}}$ de 28 mcg/ml en 2 hr con una dosis de 100 mg. Con una dosis de 550 mg se obtiene una $C_{p_{max}}$ de 85.25 mcg/ml a un tiempo de 1.15 hr. Dosis orales de 100, 200 y 300 mg en el humano producen niveles plasmáticos máximos en 2 hr y no hay una diferencia importante entre el naproxén y -- sus sales de calcio y sodio.

Cuando el naproxén se administra en dosis de 500 mg o menos 2 veces al día, la respuesta dosis-nivel plasmático es lineal, pero en dosis mayores de 500 mg 2 veces al día se desvía progresivamente del comportamiento lineal y se aproxima a un comportamiento no lineal en cuanto al $C_{p_{max}}$. O sea no es proporcional la concentración plasmática obtenida con respecto a la dosis administrada. Para esto hay tres posibles explicaciones que son:

- 1) Absorción incompleta a altas dosis
- 2) Un aumento en la localización en los tejidos a dosis altas sin elevación paralela en niveles plasmáticos.

3) Un aumento desproporcionado en la velocidad de eliminación a niveles plasmáticos elevados.(28)

La concentración plasmática máxima después de una dosis oral de 100, - 200 y 300 mg son 12, 25 y 42 mcg/ml, respectivamente lo cual sugiere una - respuesta lineal dosis-nivel plasmático.

1.5.2 Distribución.

El naproxén tiene un volumen de distribución relativamente pequeño, - cerca del 10% del peso corporal en humanos (4.33 l o 0.09 l/Kg), indicando una mayor fracción del fármaco encontrado en el compartimento plasmático, esto probablemente se deba a la extensa unión a las proteínas plasmáticas, ya que más del 99% del fármaco está unido a ellas.

El naproxén tiene una fuerte afinidad por la albúmina sérica y se con sidera que a dosis altas, grandes cantidades del fármaco circulante no se unen a las proteínas plasmáticas y puede ser rápidamente excretado, alterando su vida media.

El modelo farmacocinético usado para predecir los cambios en la con cen tración plasmática y excreción urinaria es el clásico modelo de 2 compart imentos, un sistema abierto con una absorción de primer orden y una unión a las proteínas plasmáticas el cual resulta en un aumento no lineal en con cen traciones de fármaco libre a dosis mayores de 500 mg. La unión a las prote ínas plasmáticas puede influir no solamente en la distribución sino también en el metabolismo y excreción.

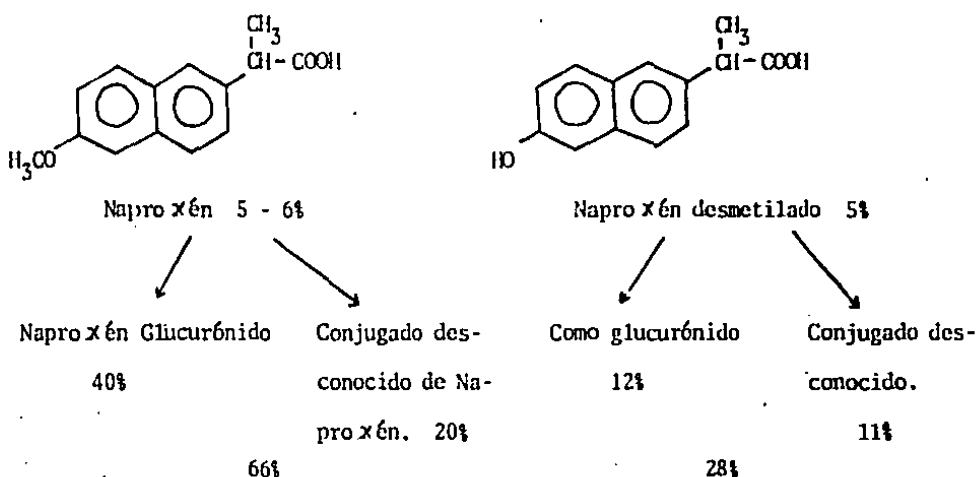
El pKa del naproxén es aproximadamente 4, en medio acuoso con un pH - de 7.4, virtualmente todo el fármaco se encuentra en la forma aniónica.(31)

1.5.3 Metabolismo y Excreción.

Se excreta casi exclusivamente en la orina entre un 60 a un 85% de la dosis en forma de conjugados, los cuales rápidamente se hidrolizan a temperatura ambiente al igual que durante el almacenamiento en condiciones de congelamiento.

La estructura se altera solamente por la eliminación del grupo 6 metoxi y por conjugación de la función ácida.

Se encontro que solamente del 5 al 6% de naproxén se excreta inalterado, cerca del 28% se excreta como naproxén desmetilado mientras que lo que queda de la dosis está en forma de conjugado del fármaco el cual consiste predominantemente del éster glucurónico.



Probablemente a un pH urinario de 7.5 a 8 podría aumentar la fracción de naproxén inalterado.

La excreción fecal está en un rango del 1 al 2% de la dosis.

Es un compuesto altamente lipofílico, el cual puede ser susceptible de la reabsorción tubular renal.(31,30,44,53)

La velocidad de excreción total urinaria aumentará parabólicamente con el aumento de la concentración plasmática total. El aceleramiento de la depuración es debido a la liberación de grandes fracciones de fármaco libre en sangre.

Solamente el fármaco no unido está disponible para el metabolismo y la depuración renal. Los datos sugieren que existe un mecanismo regulatorio que limita los niveles plasmáticos del naproxén en el hombre y que puede limitar los efectos tóxicos.(28)

Parámetros Farmacocinéticos del Naproxén: (58)

$$k_{12} = 20.6 \text{ hr}^{-1}$$

$$k_{21} = 0.183 \text{ hr}^{-1}$$

$$k_a = 1.22 \text{ hr}^{-1}$$

$$k_e = 23.1 \text{ hr}^{-1}$$

1.5.4 Interacciones.

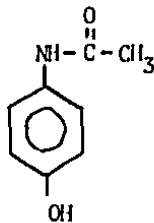
Segre y Chaplin demostraron que al administrar simultáneamente dosis terapéuticas de aspirina y naproxén, los niveles plasmáticos del naproxén son más bajos que después de la administración del naproxén solo. Este efecto no es mediado por competición de la absorción del fármaco, pero sí se asocia con el aumento de la depuración renal del naproxén o de sus metabolitos. Los salicilatos desplazan al naproxén de los sitios de unión en las proteínas plasmáticas, un fenómeno que puede ser responsable del aumento en la depuración.(29)

Debido a su fuerte afinidad por los sitios de unión a la albúmina, el naproxén puede desplazar de sus sitios de unión a otros fármacos con la misma afinidad y consecuentemente provoca una interacción significativa con - otros fármacos.(53)

1.6 Acetaminofén.

Sinónimos: Acetamida N-(4-hidroxifenil), 4-hidroxiacetanilida, Paraceta
mol.

Fórmula Desarrollada:



Fórmula Condensada: $C_8H_9NO_2$

Peso Molecular: 151.16

Descripción: El acetaminofén es un polvo blanco cristalino o cristales - blancos con sabor amargo. Con un pKa de 9.55. (47)

Solubilidad: Soluble 1 en 70 de agua, 1 en 20 de agua hirviendo, 1 en 9 de propilenglicol, muy poco soluble en cloroformo, prácticamente insoluble en éter, soluble en soluciones de hidróxidos de alcali. Una solución saturada en agua tiene un pH de 5.1 a 6.5. (47)

Punto de Fusión: 168° a 172°C.

Almacenamiento: Se almacena en recipientes herméticamente cerrados protegidos de la luz.

Estabilidad: Es muy estable en solución acuosa, la vida media en una solución reguladora a pH de 6 puede estimarse de 21.8 años, la degradación es catalizada por ácidos y bases y la vida media es de 0.73 años a pH de 2 y 2.28 años a pH de 9. Los productos de degradación son p-aminofenol y ácido acético.

El acetaminofén es extensamente usado como analgésico y antipirético alternativo de la aspirina en pacientes seleccionados (casos de úlcera péptica, gota, hemofilia, etc.), cuando existe dolor leve o moderado en cefaleas, mialgias, artralgias y en el postoperatorio; también en pacientes con cuadros febriles de diversa etiología.

Este medicamento a diferencia de los salicilatos, no produce erosión ni sangrado gastrointestinal, ni interfiere con la excreción de ácido úrico.

Sus efectos antiinflamatorios son débiles, es bien tolerado, no presenta muchos de los efectos secundarios de la aspirina, puede obtenerse sin prescripción médica. Ocupa un lugar importante como analgésico doméstico común, pero la sobredosis causa daños hepáticos fatales.

El acetaminofén no debe ser administrado si existen trastornos del funcionamiento hepático o renal. En estas condiciones la biotransformación por conjugación disminuye, la vida media biológica se prolonga y se manifiesta toxicidad importante. Es prudente advertir que pacientes sensibles a salicilatos también pueden ser sensibles al acetaminofén.

El mecanismo de acción del acetaminofén, que explique satisfactoriamente su eficacia como analgésico-antipirético, no se conoce. Existen evidencias de que inhibe en forma mínima la biosíntesis de prostaglandinas en el sistema nervioso central y un poco menos en la periferia.

Sin embargo, estos hechos podrían constituir una explicación parcial de la disminución de la fiebre y del efecto analgésico que produce este medicamento.

Su nivel terapéutico va de 10 a 20 mcg/ml de plasma y su nivel tóxico es mayor a 300 mcg/ml, lo cual se obtiene con grandes dosis, mayores de 10g de acetaminofén. (51,53)

Dosis adultos: De 325-650 mg cada 4 hr por vía oral, (máximo 4 g diarios)
no debe administrarse por un período mayor a 10 días.

Dosis niños: 2 a 4 años - 160 mg cada 4 hr.
4 a 6 años - 240 mg cada 4 hr.
6 a 9 años - 320 mg cada 4 hr.
9 a 11 años - 400 mg cada 4 hr.
11 a 12 años - 480 mg cada 4 hr.

1.6.1 Absorción.

El acetaminofén se absorbe rápida y casi completamente por el tracto gastrointestinal. La absorción se ve afectada por la velocidad de vaciamiento gástrico, por lo que este es el paso limitante en su absorción.

La concentración plasmática llega al máximo en 30 a 60 minutos y la vida media es aproximadamente 2 hr a dosis terapéuticas.

La absorción del acetaminofén es rápida con una concentración plasmática máxima de 21.8 mcg/ml que ocurre a 23 min. después de haber ingerido una solución a dosis de 20 mg/Kg de acetaminofén. Clements (1978) observó que la constante de velocidad de transferencia del fármaco del intestino delgado a la circulación sanguínea fue mayor que la constante de primer orden para el vaciamiento gástrico, en todos los experimentos, confirmando -

que el vaciamiento gástrico es el paso limitante de velocidad en la absorción del acetaminofén administrado oralmente en solución. (18)

El acetaminofén es parcialmente metabolizado durante su absorción principalmente a productos farmacológicamente inactivos. Levy G. sugiere que solamente el 10% del acetaminofén se somete a esta biotransformación presistémica a dosis de 1 g o más y que este porcentaje puede ser mayor (\pm 40%) a dosis bajas. (23)

Amer y Divoll encontraron que la cinética de absorción del acetaminofén es de primer orden con una vida media de absorción promedio de 0.19 hr con un tiempo máximo de 0.76 - 0.79 hr y una concentración plasmática máxima de 11.99 - 11.8, 10.9 mcg/ml al administrarse 2 tabletas de 325 mg y concluyeron que la absorción de preparaciones orales de acetaminofén son de velocidad de absorción limitada por la disolución. (40)

La absorción de una forma de dosificación rectal es muy variable y no ofrece datos confiables.

Jaffe y Colaizzi (1971) encontraron que ciertos componentes de la dieta pueden alterar significativamente la absorción del acetaminofén administrado oralmente sobre todo cuando son administrados ciertos carbohidratos como los de la jalea, galletas y datiles que en común contienen pectina, que es la causante de este efecto. También encontraron por el estudio que el acetaminofén es capaz de absorberse en el estomago y en el intestino. (27)

1.6.2 Distribución.

El acetaminofén tiene una distribución relativamente uniforme en casi todos los líquidos corporales, su unión a las proteínas plasmáticas es variable y va del 20 al 50% durante una intoxicación aguda, y aproximadamente

es del 10% en dosis terapéuticas, su volumen de distribución esta cerca de 1 l/kg. (21,53)

Divoll y Darrell encontraron que el volumen de distribución del acetaminofén con o sin corrección por el peso corporal, es más pequeño en mujeres que en hombres y disminuye con la edad en ambos sexos.

1.6.3 Metabolismo y Excreción.

El acetaminofén se metaboliza principalmente por acción de las enzimas microsomales hepáticas.

En dosis terapéuticas puede recuperarse del 90 al 100% del fármaco en la orina, pero practicamente nada de acetaminofén se excreta inalterado - (menos del 5%) y la mayor parte se excreta después de la conjugación hepática como glucuronido de acetaminofén (60%), sulfato de acetaminofén (35%), cisteinato de acetaminofén (3%), también se han detectado pequeñas cantidades de los metabolitos hidroxilados y desacetilados, siendo farmacológicamente inactivos. En niños y juvenes el sulfato de acetaminofén es el metabolito principal en la orina, sugiriendo que la cantidad relativa de conjugación del glucuronido y sulfato depende de la edad.

El porcentaje de dosis excretada como glucuronido en recién nacidos - es significativamente más bajo que los valores en niños y adultos, en cambio en recién nacidos se excreta un mayor porcentaje de sulfato de acetaminofén que en niños y adultos. De los 12 años en adelante ya no hay variación en la excreción, y no hay diferencia en la velocidad total de eliminación del acetaminofén. (25)

La biotransformación de fármacos vía conjugación con glucuronido aumenta en proporción al peso corporal total y es consistente entre fármacos que son biotransformados por este mecanismo.

Uno de los metabolitos menores del acetaminofén que es altamente reactivo en el rango de dosis terapéuticas, es el acetaminofén con el ácido mercaptúrico el cual es rápidamente inactivado por conjugación. Esta capacidad de conjugación puede excederse cuando son administradas grandes cantidades (dosis mayores a 5 g) de acetaminofén, causando que el metabolito reaccione con componentes de tejidos vitales en el hígado, riñón, corazón y posiblemente en otros sitios.

Cuando se toma en cantidades tóxicas se satura la conversión del acetaminofén a sus conjugados, glucuronido y sulfato, y la vida media aparente se aumenta a 4 hr o más. (21, 23, 20, 17, 26)

La fracción máxima de la dosis de acetaminofén administrada oralmente, metabolizada en el hígado durante el primer paso es solamente del 0.1 y el efecto de primer paso en la velocidad de absorción es clínicamente insignificante.(24)

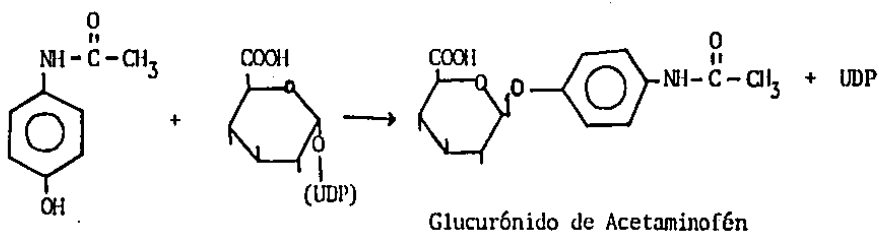
Nelson y Norioka encontraron que el proceso de eliminación es de primer orden con una vida media de 1.95 hr con un rango de 1.62-2.83 hr (17), sin tener relación ni con la edad ni con el sexo. La depuración del acetaminofén tiende a declinar con la edad en ambos sexos. (21)

El acetaminofén exhibe poca diferencia interindividual en la cinética de eliminación. (23)

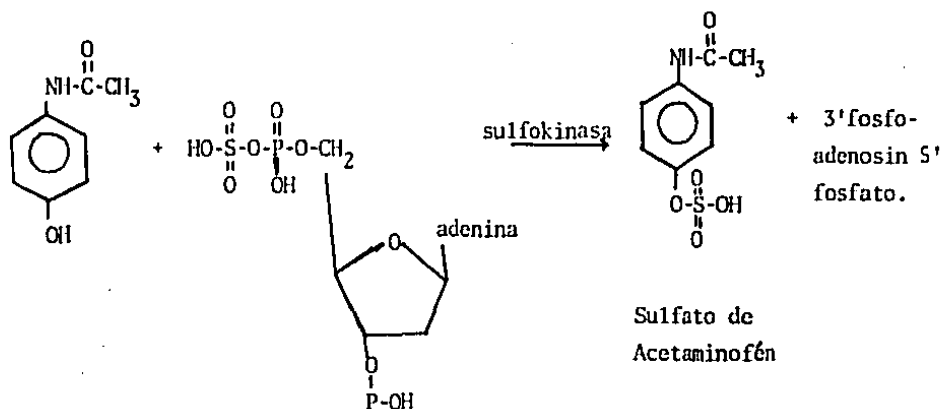
Cuando se administra solo o con la aspirina, no se encuentran diferencias en el por ciento excretado como conjugados de glucuronido y sulfato, - ni como acetaminofén sin cambio. (15)

Levy y Yamada concluyeron que la salicilamida y el acetaminofén pueden inhibirse competitivamente. La inhibición simultanea del proceso de competición paralela, en la formación del sulfato, resulta en el aumento de la conversión del acetaminofén y salicilamida a sus respectivos glucurónidos. (16)

Vía Metabólica.



UDP = Uridin Difosfato



(PAPS = 3'fosfoadenosin-5')
fosfosulfato.

2. Planteamiento del Problema.

En la práctica clínica, la inflamación es un fenómeno bastante común, cuya manipulación constituye un reto constante para el juicio y la habilidad del médico.

Debido a que la inflamación no puede ser considerada como una identidad simple sino como una consecuencia de eventos que ocurren en forma ordenada y progresiva, una sustancia ideal sería aquella que fuera capaz de actuar sobre todos los componentes de los diferentes tipos de inflamación, - sin embargo, no existe tal sustancia en la actualidad y las que se conocen actúan solamente sobre algunos en particular.

Numerosos estudios efectuados durante las últimas décadas sobre la inflamación misma y el conocimiento de los mecanismos de acción de los fármacos ya conocidos, han ido incrementando el grupo de antiinflamatorios y permitiendo que de ellos se haga un manejo más racional.

Los medicamentos antiinflamatorios son aquellos que:

- 1) Modifican y regulan la respuesta inflamatoria.
- 2) Bajan lentamente pero no paran ni invierten el proceso patogénico.
- 3) Constituyen una terapéutica sintomática.

En la siguiente tabla se presenta una clasificación de las diferentes clases de antiinflamatorios.

- 1) Corticosteroides.
- 2) Antiinflamatorios no esteroideos:
 - a) aspirina y salicilatos.
 - b) Fenamatos
 - c) Indometacina
 - d) Fenilbutazona
 - e) Naproxén etc.

- 3) Antimaláricos.
- 4) Sales de oro.
- 5) Enzimas proteolíticas.
- 6) Inmunoestimulantes.
- 7) Penicilamina y otros compuestos sulfidrilo.
- 8) Inmunosupresores.
- 9) Productos naturales. (45)

Debido a la toxicidad innegable de los corticosteroides, los antiinflat^omatorios no esteroidales son en la actualidad los compuestos de mayor prescripcióⁿ. Dentro de este grupo se encuentran los derivados del ácido naftilpropiónico, el naproxén y el naproxén sódico. Estos ocupan en un lugar preponderante dentro de la terapéutica antiinflamatoria por sus propiedades - previamente descritas.

Por este motivo y con el objeto de incrementar los efectos analgésicos y antipiréticos del naproxén se formuló un nuevo medicamento, en el cual - se asoció el naproxén sódico a un fármaco con un mayor efecto analgésico y antipirético como es el acetaminofén. Como la asociación del naproxén con la aspirina demostro una clara interacción entre ambos, fué necesario comprobar que la nueva asociación no afectaba la biodisponibilidad y el comportamiento farmacocinético de los fármacos.

Por ello en el presente trabajo se desarrolló el estudio de bioequivalencia para la nueva formulación, que aportará las bases para poder demostrar que no existe ningún tipo de interacción que altere la biodisponibilidad de cada uno de los dos fármacos.

3. Objetivos.

1. Realizar el estudio de bioequivalencia para el nuevo medicamento, que contiene naproxén sódico y acetaminofén, contra sus respectivos estándares.
2. Evaluar estadísticamente si existe algún tipo de interacción entre el naproxén y el acetaminofén, que afecte algunos de los parámetros farmacocinéticos que se toman en cuenta para medir la biodisponibilidad.

4. Desarrollo Experimental

4.1 Equipo.

- Cromatografo de Líquidos de alta Resolución Waters con detector de longitud de onda fija (Waters Ass).
- Columna radial μ Bondapak C₁₈ de 5 μ de 25 cm x 4.6 mm, (Waters Ass).
- Integrador Spectra - Physics SP - 400.
- Agitador super mixer (lab. Line Inst.).
- Jeringa Hamilton de 25 mcl de capacidad.
- Potenciómetro.
- Centrífuga.
- Congelador.
- Jeringas de plástico de 10 ml.
- Precolumna empacada con sílica gel.

4.2 Material de Vidrio.

Tubos vacutainer heparinizados.

- Pipetas pasteur.
- Pipetas volumétricas de 0.5 y 1 ml.
- Pipetas graduadas de 1, 5 y 10 ml.
- Tubos de vidrio de 15 ml con tapón de rosca.
- Probetas de 100 y 250 ml.

4.3 Reactivos.

- 2 - propanol R.A J.T.Baker
- Cloroformo R.A J.T. Baker
- Metanol HPLC. J.T. Baker.
- Agua destilada.
- Acido acético glacial R.A J.T. Baker.
- Acido fosfórico R.A J.T. Baker.
- Acetonitrilo HPLC. J.T. Baker.
- Acetato de Etilo R.A J.T. Baker.
- Hidróxido de sodio R.A J.T. Baker.
- Cloruro de sodio R.A.
- Hidróxido de sodio 0.1 N.
- Acido clorhídrico 0.1 N.
- Fosfato monobásico de sodio R.A J.T. Baker.
- Salicilamida.
- Acido 6 metóxi - 2 - naftil acético.

4.4 Material de Estudio.

- A - 1 Tableta de Naproxén Sódico (275 mg) + Acetaminofén (500 mg), producto desarrollado, (Febrax).
- B - 1 Tableta de Naproxén Sódico (275 mg), producto estándar, (Flanax).
- C - 1 Tableta de Acetaminofén (500 mg), producto estándar, (Winasorb).

4.5 Métodos Analíticos.

4.5.1 Determinación de Acetaminofén en plasma por cromatografía de líquidos de alta resolución.

Soluciones:

- Solución reguladora de fosfatos pH = 7.0
- Sistema de disolventes:
Solución reguladora de fosfatos: Metanol: Acetonitrilo (85:5:10). Medir por separado, filtrar por membrana sartorius de 0.5 micras y degasificar con vacío antes de su uso.
- Solución de referencia interna: Solución de 2 mg/ml de salicilamida en agua.
- Solución de referencia externa: Solución de 0.8 mg/ml de acetaminofén - en agua.
- Solución estándar de trabajo: Mezclar alícuotas de las soluciones anteriores para tener una concentración final de 1 mg/ml de salicilamida y 0.4 mg/ml de acetaminofén.

Procedimiento.

Tomar una alícuota de 0.5 ml de plasma a un tubo de 15 ml de capacidad, agregar 0.1 ml de la solución de referencia interna, mezclar y para evitar la formación de una emulsión se agregan unos granos de sal. Ajustar el pH de la solución a 6.0, extraer con 8 ml de acetato de etilo, centrifugar por 15 minutos a 2500 r.p.m y separar la fase orgánica en otro tubo.

Repetir la extracción con 8 ml de acetato de etilo, unir los extractos orgánicos, evaporar a sequedad, reconstituir con 0.2 ml de metanol HPLC e inyectar en el cromatógrafo. Ver figura 1, esquema general de análisis.

Preparación del blanco: Prepararla igual que la muestra pero utilizando plasma libre de acetaminofén.

Inyectar 25 µl de la solución estándar, de la solución problema y del blanco en el cromatógrafo de líquidos, bajo las siguientes condiciones:

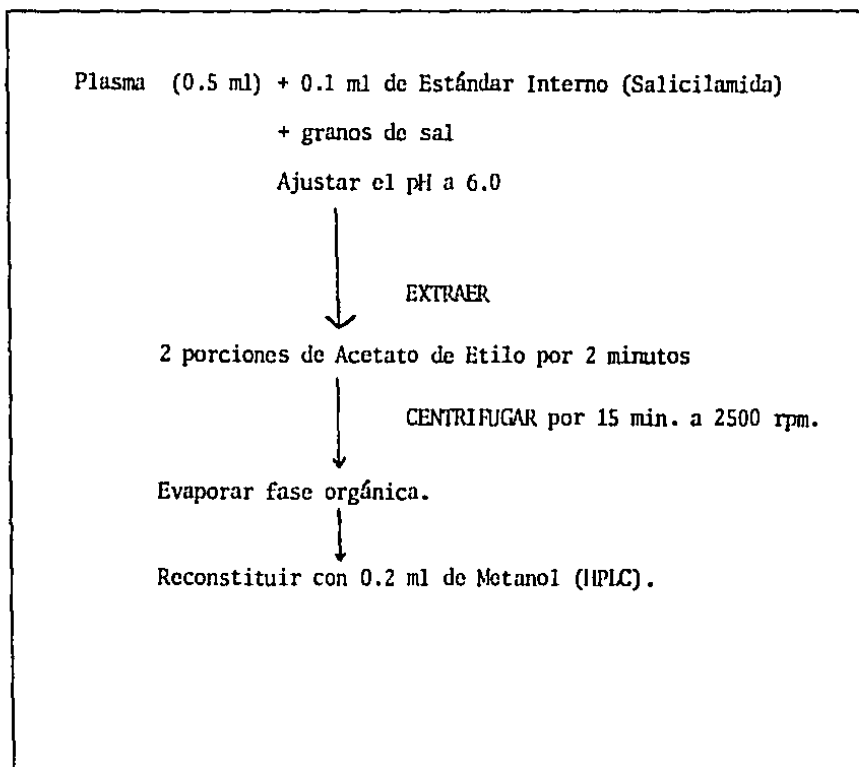
- Fase móvil: Solución reguladora pH = 7.0; Metanol: Acetonitrilo (85:5:10).
- Sensibilidad: 0.1 AUFS.
- Detector: 254 nm.
- Velocidad de flujo: 1.6 ml/min.
- Atenuación: 64
- Velocidad de carta: 0.25 cm/min.
- Columna: Columna radial µ bondapack C₁₈ de 5 µ de 25 cm x 4.6 mm.

4.5.2 Determinación de Naproxén en plasma por cromatografía de líquidos de alta resolución.

Soluciones:

- Sistema de disolventes:
Acetonitrilo: Agua acidulada a pH de 2.75 con ácido fosfórico (40:60).
Añadir el acetonitrilo al agua acidulada; filtrar la mezcla por membrana sartorius de 0.45 micras, y degasificar al vacío antes de su uso.
- Solución de referencia externa: Solución de 12 mcg/ml de naproxén sódico en metanol.
- Solución de referencia interna: Solución de 12 mcg/ml del ácido 6 meto xi -2- naftil acético en metanol:agua (44:56).

Figura 1

DETERMINACION DE ACETAMINOFEN EN PLASMA POR CROMA-
TOGRAFIA DE LIQUIDOS DE ALTA RESOLUCION.

- Solución estándar de trabajo: Mezclar alícuotas de las soluciones de referencia externa e interna, para tener una concentración final de 6 mcg/ml del ácido 6 metoxi -2- naftil acético y de naproxén sódico.

Procedimiento.

Tomar una alícuota de 0.5 ml de plasma a un tubo de 15 ml de capacidad, agregar 0.5 ml de agua, 0.5 ml de la solución de referencia interna equivalente a 3 mcg y 0.5 ml de una mezcla de metanol:agua (1:1). Acidificar la muestra con 0.1 ml de solución de acetato de sodio 0.5 M pH de 3.0 y unos granos de sal, extraer el naproxén con 5 ml de una mezcla de cloroformo: 2 propanol (95:5) por 2 minutos, centrifugar por 15 minutos a 2500 r.p.m, separar la capa superior y desecharla, transferir la capa orgánica a un tubo de 10 ml y evaporar a sequedad, reconstituir con 0.2 ml de metanol HPLC. - Ver figura 2, esquema general de análisis.

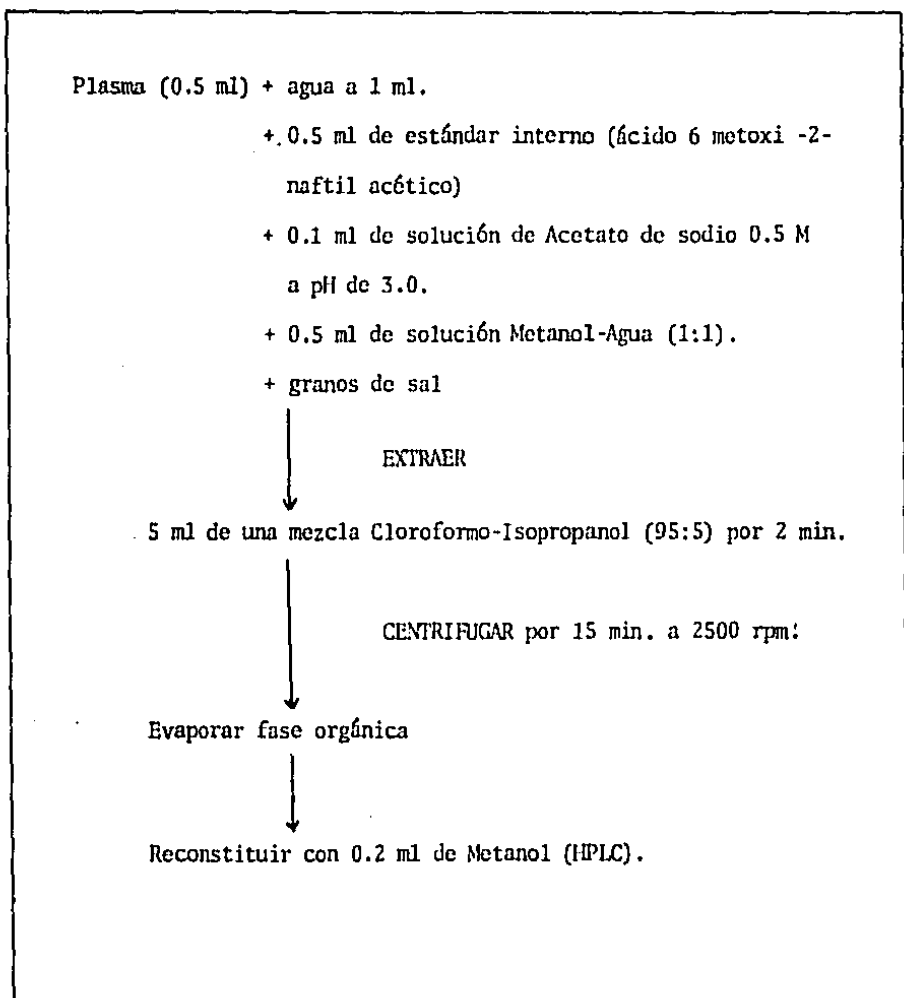
Preparación del blanco: Prepararla igual que la muestra pero utilizando plasma libre de naproxén.

Injectar 25 μ l de la muestra, solución estándar y blanco en el cromatografo de líquidos bajo las siguientes condiciones:

- Fase móvil: Acetonitrilo: Agua acidulada a pH de 2.75 (40:60).
- Sensibilidad: 0.05 AUFS.
- Detector: 340 nm.
- Velocidad de flujo: 2.0 ml/min.
- Atenuación: 16
- Velocidad de carta: 0.25 cm/min.
- Columna: Columna radial μ bondapack C₁₈ de 5 μ de 25 cm x 4.6 mm.

Figura 2

DETERMINACION DE NAPROXEN EN PLASMA POR CROMATO-
GRAFIA DE LIQUIDOS DE ALTA RESOLUCION.



4.6 Protocolo del Estudio de Bioequivalencia.

4.6.1 Voluntarios para el estudio.

Criterios de Inclusión:

- Sexo masculino.
- Edad entre 18 y 30 años.
- Peso promedio que esté dentro de un 10% del peso ideal para su edad y - estatura.
- No adictos al alcohol ni al tabaco.
- Historia clínica con una función renal, hepática, metabólica y hematológica normal.
- Que no esten tomando ninguna clase de fármacos.

Criterios de Exclusión:

- Síntomas de gastritis.
- Los que presenten algún padecimiento agudo o crónico.
- Los que hayan tomado alcohol 72 horas antes de iniciar el estudio.
- Los que hayan tomado hipnóticos o antihistamínicos un mes antes del estudio.
- Fumadores.
- Alcohólicos o adictos a cualquier tipo de fármacos.

Antes del estudio y al Finalizarlo se realizó:

- Historia clínica y exploración física.
- Biometría hemática, hemoglobina, hematocrito, globulos rojos y blancos y cuenta diferencial de leucocitos.

- Química sanguínea, proteínas totales, albúmina, colesterol, ácido úrico, glucosa y bilirrubina.

Durante el Estudio:

- Signos vitales, pulso, tensión arterial, temperatura y respiración.
- Peso diario.

Instrucciones Dietéticas:

- Dieta normal balanceada.
- Desayuno a las 12 hr, comida a las 17 hr y cena a las 20 hr.

El estudio se llevó a cabo en 12 voluntarios sanos del sexo masculino, siguiendo un diseño de bloques completamente al azar para la administración de los 3 tratamientos, con una semana de intervalo entre las administraciones. (fig. 3)

Figura 3

DISEÑO DE BLOQUES AL AZAR CON 6 SECUENCIAS DIFERENTES.

PACIENTE	S E M A N A S		
	1	2	3
1,6	A	C	B
2,9	C	B	A
3,8	B	A	C
4,12	C	A	B
5,11	B	C	A
6,10	A	B	C

El medicamento se administró con 200 ml de agua, estando el paciente - en ayunas desde la media noche del día anterior.

Colección de muestras biológicas.

Se tomaron 10 ml de sangre total en un vacutainer heparinizado con el siguiente horario:

Para tabletas de acetaminofén se tomaron muestras a los siguientes tiempos: 0, 10, 20, 40, 60, 90, 120, 240, 480, 1440 minutos después de haber tomado el medicamento.

Para tabletas de naproxén sódico y de naproxén sódico + acetaminofén, - fueron los siguientes tiempos: 0, 10, 20, 60, 90, 120, 240, 480, 1440, 2880 minutos.

Cada muestra se identificó con el número del paciente, hora de la toma y formulación administrada.

Inmediatamente después de haber obtenido las muestras, se centrifugaron a 3000 r.p.m durante 15 minutos, se separó el plasma en otros tubos previamente identificados con los mismos datos anteriores, y se congelaron las muestras a -4°C hasta su análisis.

Las muestras se analizaron por cromatografía de líquidos de alta resolución y a partir de las gráficas de concentración plasmática contra tiempo se obtuvieron los siguientes parámetros:

- Vida media ($t_{1/2}$).
- Concentración plasmática máxima ($C_{p_{\max}}$).
- Tiempo en el que se alcanza la concentración plasmática máxima (t_{\max}).
- Area bajo la curva (ABC_0^t).
- Constante de absorción (k_a).

- Constante de eliminación (k_e).
- Tiempo medio de residencia (TMR).
- Vida media de absorción.
- Area bajo la curva (ABC_0^{∞}).

Los datos de concentración contra tiempo se procesaron en una computadora con un programa Estrip basic (38) para obtener el mejor modelo farmacocinético. Esté se eligió de acuerdo al mejor ajuste, que se obtuvo con los valores de r^2 (coeficiente de correlación cuadrada), de la suma de cuadrados, del criterio de akaike y del valor de la prueba de F; en donde r^2 tuviera el valor más cercano a 1 y que el valor de la suma de cuadrados, del criterio de akaike y de la prueba de F fuera mínima.

Ya electó el modelo, se procesaron los datos de acuerdo al algoritmo de marquardt (59), y se obtuvieron los parámetros respectivos.

Ya obtenidos los parámetros se realizó el estudio estadístico, utilizando un diseño de bloques al azar. El diseño del modelo estadístico fué el siguiente: Figura 4.

Figura 4

MODELO ESTADISTICO.

$$Y_{ijk} = \mu + S_i + R_{k(i)} + T_j + ST_{ij} + TR_{jk(i)} + E_{ij(k)}$$

Donde:

$$i = 1, \dots, 6; \quad k = 1, 2 \quad j = 1, 2$$

Y_{ijk} = Porcentaje cuantificado con la i -ésima secuencia, dado el j -ésimo día de la k -ésima repetición.

S_i = Efecto de i -ésima secuencia en el porcentaje cuantificado.

$R_{k(i)}$ = Efecto de la k -ésima repetición de la i -ésima secuencia, en el porcentaje cuantificado.

T_j = Efecto del j -ésimo tratamiento en el porcentaje cuantificado.

ST = Interacción secuencia tratamiento.

TR = Interacción tratamiento repetición.

Se efectuó un análisis de varianza para los diferentes parámetros. (ABC_0^t , Cp_{max} , t_{max} , ka , ke , TMR, ABC_0^{∞}), para comprobar si existen diferencias estadísticamente significativas, entre los estándares y el producto desarrollado. Ver apéndice II.

5. Resultados.

5.1 Validación del Método Analítico para Acetaminofén.

La validación del método analítico se realizó en Syntex División Farmacéutica en el departamento de Desarrollo Analítico en Octubre de 1983 y solamente se comprobaron los resultados estadísticos. La validación se realizó como sigue:

5.1.1 Exactitud:

Se analizaron 50 muestras de 0.5 ml de plasma conteniendo cantidades conocidas de acetaminofén (1 a 80 mcg) según el método dado anteriormente.

Obteniéndose que el método no es exacto ya que el valor de la t experimental es mayor que el valor de la t teórica. Con los siguientes resultados:

T A B L A I

EXACTITUD DEL ACETAMINOFEN.

n	=	50
\bar{x}	=	98.196
s	=	1.1557
$t_{exp.}$	=	5.4073
$t_{0.975}$	=	2.014
error estándar	=	0.1634
$IC_{95\%}$	=	± 0.3291
$LC_{95\%}$	=	97.8669 - 98.5251

5.1.2 Linealidad:

Se trabajó con muestras de plasma con cantidades conocidas de acetaminofén (1.0, 1.5, 2.5, 10, 16, 32, 40, 64. y 80 mcg), y se analizaron según el método dado anteriormente.

Obteniéndose que el método es lineal a concentraciones altas y a concentraciones bajas. Con los siguientes resultados.

T A B L A II

LINEARIDAD DEL ACETAMINOFEN.

r	=	0.99997
m	=	0.98353
b	=	0.0242
$\hat{S}_{y/x}$	=	0.0.31329
Sensitividad	=	3.3721
n	=	15
IC	=	$\hat{Y} \pm 0.30064$
L.C. pendiente	=	0.99864 - 0.99898
L.C. intercepto	=	0.01257 - 0.01266

5.1.3 Precisión:

Para obtener la precisión del método, cada uno de los 2 analistas, analizaron 6 muestras en diferentes días.

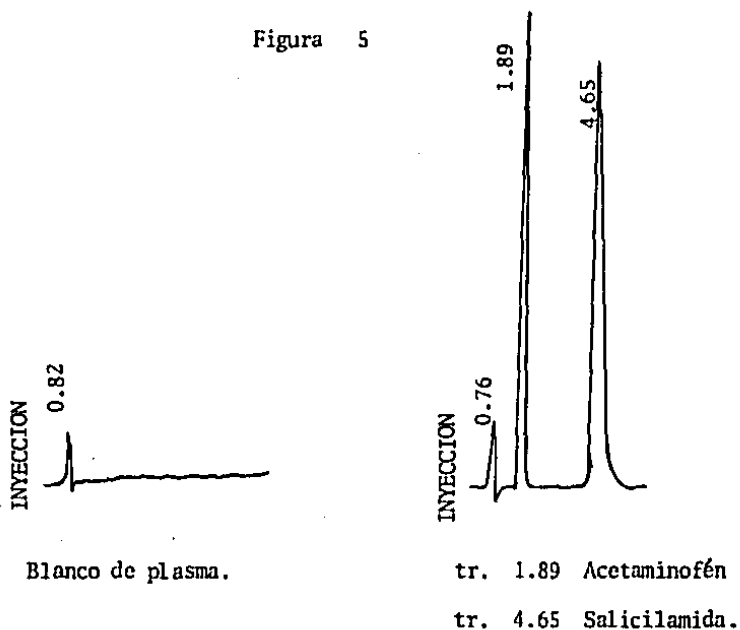
Obteniéndose que el método es repetible ya que el valor de χ^2 calculada es menor que el valor de χ^2 teórica.

También se encontró que el método es reproducible, ya que el valor de la F calculada, es menor a la F teórica, en cuanto al analista, el día y en la interacción día analista.

5.1.4 Especificidad:

Se determino si los metabolitos del acetaminofén no influian en su cuantificación. Ver figura 5.

El método es específico porque no se observo ningún tipo de interferencias, en la determinación del acetaminofén, en cuanto a metabolitos y productos de degradación, reportados en la bibliografía. Ver figura 5.



ESPECIFICIDAD DEL ACETAMINOFEN.

5.1.5 Sensibilidad:

Se disminuyo poco a poco la concentración hasta que la respuesta ya no fué confiable debido a que la señal ya no es el doble de la del ruido.

Obteniendose una cantidad mínima detectable confiable de : 5 ng.

5.2 Validación del Método Analítico para Naproxén Sódico.

La validación del método analítico se realizó en Syntex División Farmacéutica en el departamento de Desarrollo Analítico en julio de 1981, y solamente se comprobaron los resultados estadísticos. La validación se realizó - como sigue:

5.2.1 Exactitud:

Se analizaron 45 muestras (5 muestras de cada concentración), de 0.5 ml de plasma adicionando cantidades conocidas de naproxén sódico (1.0 a 80 mcg) con el método que se dio anteriormente.

Obteniendo que el método es exacto ya que el valor de la t experimental es menor que el valor de la t teórica. Con los siguientes resultados: Ver tabla III.

5.2.2 Linealidad:

Muestras placebos a 9 diferentes concentraciones (1, 2, 3, 5, 10, 20, 40, 60 y 80 mcg/0.5 ml de plasma), y se analizaron según el método dado anteriormente.

Obteniendose que el método es lineal a estas concentraciones. Con los siguientes resultados. Ver tabla IV.

T A B L A III.

EXACTITUD DEL NAPROXEN.

n	=	45
\bar{x}	=	99.96555
s	=	2.44319
$t_{\text{calculada}}$	=	- 0.09457
$t_{0.95}$	=	2.021
L.C 95%	=	100.70162 - 99.22949
Error estándar	=	- 0.36421
		- 0.09457 < 2.021

T A B L A IV.

LINEARIDAD DEL NAPROXEN.

r	=	0.99998
m	=	1.01036
b	=	- 0.09627
$\hat{S}_{y/x}$	=	0.1557
Sensitividad	=	6.48795
L.C recta	=	$\hat{Y} \pm 0.3683$
L.C pendiente	=	1.005873 - 1.014864
L.C intercepto	=	- 0.09962 - (-0.092934)

5.2.3 Precisión:

Para obtener la precisión del método, cada uno de los 2 analistas, analizaron 30 muestras de plasma en diferentes días.

Obteniéndose que el método es repetible ya que el valor de χ^2 calculada es menor que el valor de χ^2 teórica.

También se encontró que el método es reproducible, ya que los valores de F calculados, son menores a la F teórica, en cuanto al analista, el día y en la interacción día-analista.

5.2.4 Especificidad:

Se inyectó el naproxén sódico con su principal metabolito y el estándar interno el ácido 6 - metoxi -2- naftil acético.

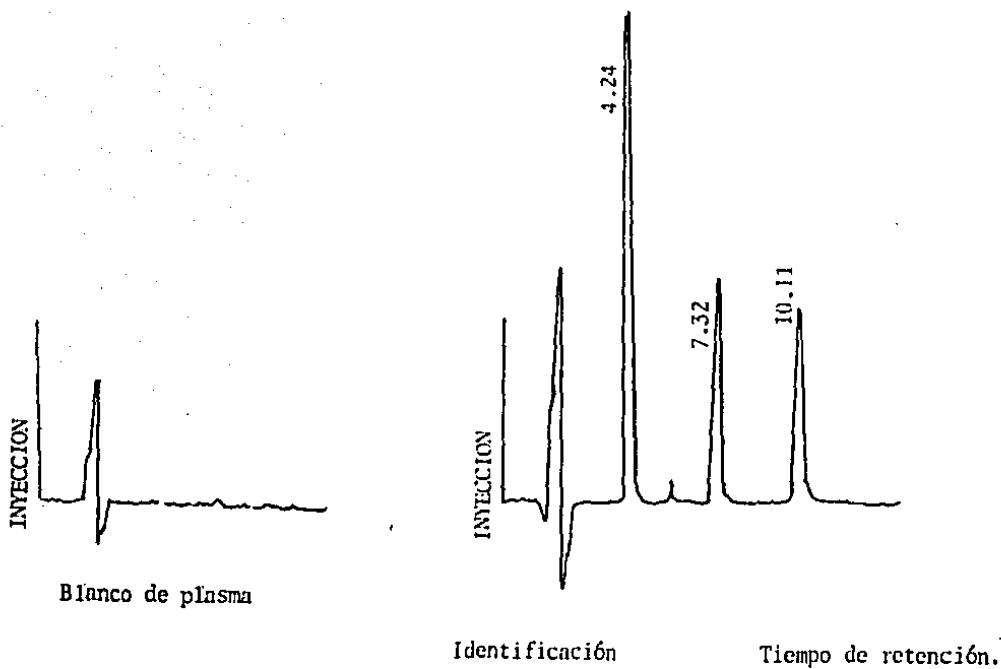
El método es específico ya que el metabolito del naproxén no interfiere en la cuantificación del naproxén. Ver figura 6.

5.2.5 Sensibilidad:

Se disminuyó la concentración de naproxén sódico paulatinamente hasta que la respuesta ya no fué confiable debido a que la señal ya no es el doble de la del ruido.

Obteniéndose una cantidad mínima detectable de: 10 ng

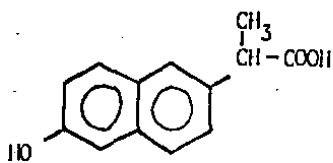
Figura 6



Blanco de plasma

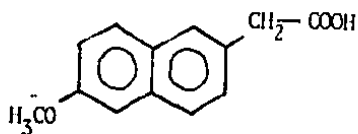
Identificación

Tiempo de retención.



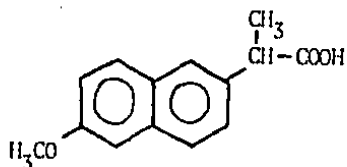
6-naproxén desmetilado

4.24 min.



Estándar interno (MNA)

7.32 min.



Naproxén

10.11 min.

ESPECIFICIDAD DEL NAPROXEN

Los 3 productos pasaron las especificaciones en cuanto a: identificación, variación de peso, desintegración, disolución, dureza y valoración, - para: naproxén sódico, acetaminofén y la mezcla de naproxén sódico y acetaminofén, con respecto a la USP XX y a las especificaciones de Syntex División Farmacéutica.

Una vez validados los métodos para la determinación de los fármacos en plasma, se analizaron las muestras plasmáticas de los 12 voluntarios de los cuales se obtuvieron los resultados que se muestran en las tablas V, VI, VII y VIII.

Estos datos se procesaron en una computadora para obtener el mejor modelo farmacocinético y de estos obtener los parámetros de dicho modelo, el - procedimiento se describió en la parte de desarrollo experimental, estos se presentan en las tablas IX, X, XI y XII.

Los parámetros obtenidos fueron analizados de acuerdo al modelo estadístico propuesto (ver figura 4), y siguiendo un análisis de varianza (ver apéndice II). Los resultados obtenidos se describen en las tablas XIII a la XXVI.

La interacción naproxén acetaminofén se evaluó de acuerdo a los valores individuales del estándar y del producto en estudio, en cada parámetro obtenido, y si se obtenían resultados estadísticamente significativos era porque existía cierta interacción entre los 2 fármacos, en ese parámetro en especial.

De los datos de concentración plasmática se obtuvieron los promedios - en cada tiempo y se graficaron, ver figuras 7 y 8.

Figura 7

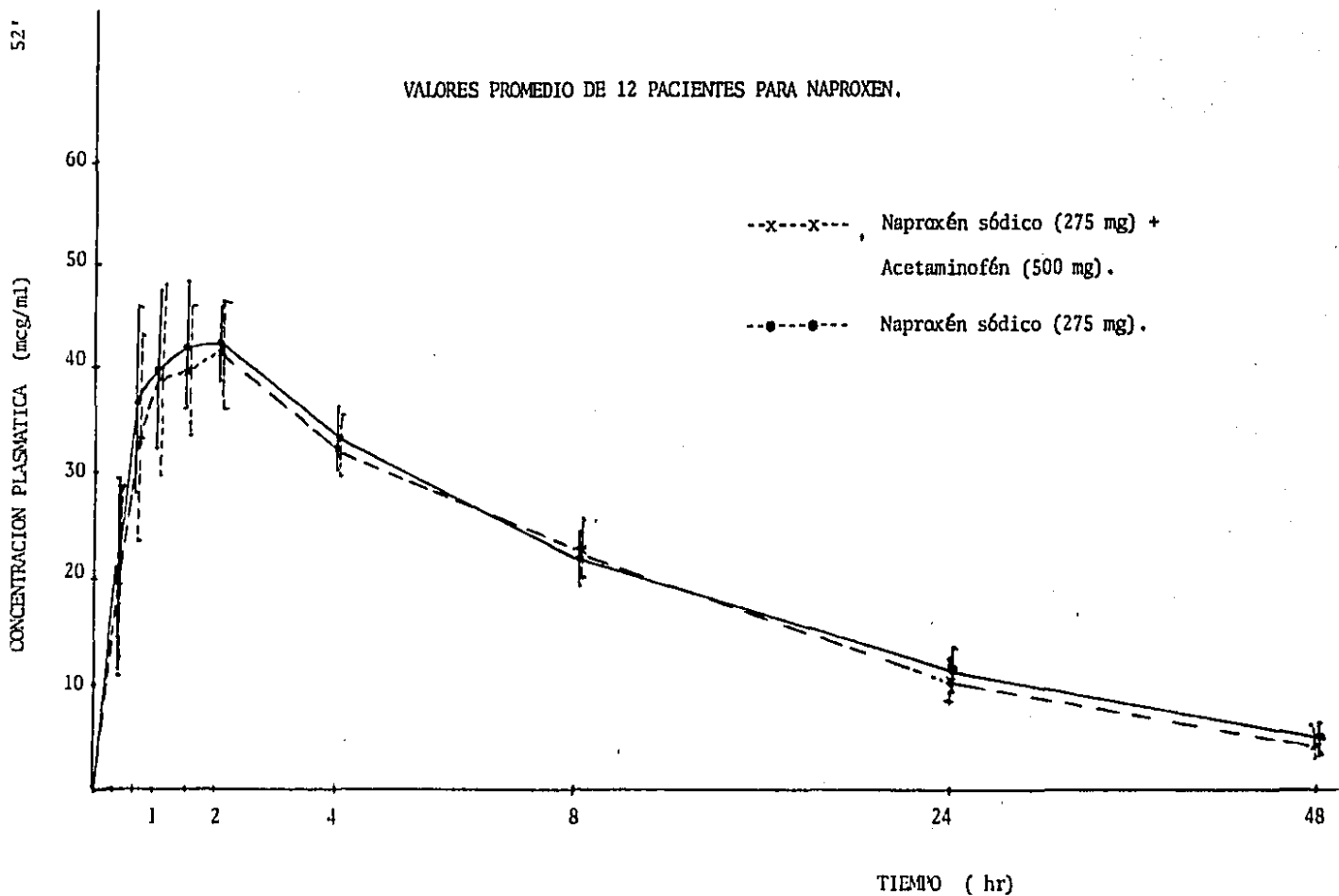
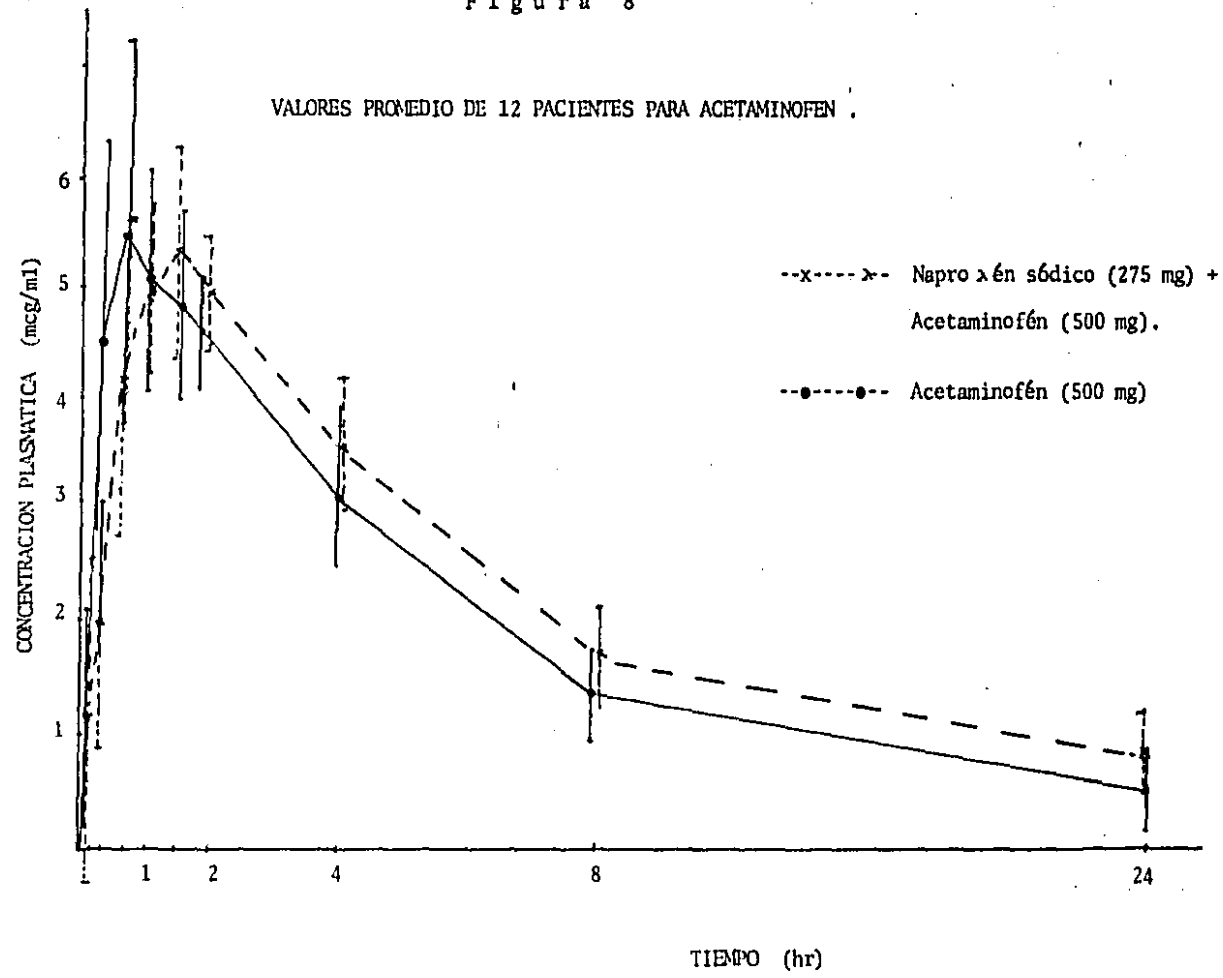


Figura 8

VALORES PROMEDIO DE 12 PACIENTES PARA ACETAMINOFEN .



TIEMPO (hr)

T A B L A V

CONCENTRACION PLAMATICA DE ACETAMINOFEN (mcg/ml)

TABLETA ESTANDAR " C ".

Sujeto No.	T I E M P O (minutos)								
	10	20	40	60	90	120	240	480	1440
1	2.153	4.173	3.711	3.805	3.271	2.803	1.401	0.497	--
2	0.097	0.135	0.603	1.327	1.873	3.785	3.919	1.255	0.361
3	1.322	2.018	4.967	4.911	4.113	3.630	2.605	0.772	0.374
4	2.336	7.654	8.137	7.897	5.896	4.875	3.852	1.501	0.487
5	2.775	4.221	3.839	3.800	3.147	3.111	2.100	0.369	--
6	--	1.863	5.123	4.138	3.923	3.277	1.363	0.301	--
7	0.820	2.597	4.367	4.635	4.433	4.388	3.092	1.116	--
8	0.637	10.652	13.801	8.284	4.480	3.980	2.391	2.116	1.016
9	2.369	7.427	6.120	5.878	5.448	5.146	2.886	1.005	0.677
10	1.038	1.758	3.137	5.518	6.836	5.834	4.078	2.028	--
11	2.017	11.141	10.005	8.163	8.089	5.950	5.599	3.303	2.444
12	0.636	1.092	1.593	2.705	6.730	6.026	4.027	1.850	1.576
\bar{x}	1.348	4.561	5.450	5.088	4.853	4.400	3.109	1.343	0.578
(s.d)	(0.909)	(3.60)	(3.52)	(2.09)	(1.72)	(1.09)	(1.19)	(0.84)	(0.73)

T A B L A VI

CONCENTRACION PLASMATICA DE NAPROXEN (mcg/ml)

TABLETA ESTANDAR " B ".

Sujeto No.	T I E M P O (minutos)								
	20	40	60	90	120	240	480	1440	2880
1	31.289	45.839	39.670	35.470	32.127	23.508	13.931	6.879	2.327
2	11.755	37.188	41.717	48.406	49.753	35.829	11.172	8.426	5.190
3	11.525	32.378	37.770	47.974	52.240	41.973	24.818	10.305	3.796
4	15.606	47.803	47.485	45.786	42.399	31.726	22.901	10.489	4.882
5	44.366	49.470	47.703	40.996	40.622	34.983	20.855	10.244	3.675
6	29.286	45.484	34.341	33.304	33.764	24.311	19.868	9.795	4.469
7	--	--	--	17.570	34.710	41.424	22.599	10.740	4.064
8	61.508	67.433	53.734	47.440	42.263	37.619	26.900	12.543	4.958
9	16.307	49.679	55.566	54.471	35.665	33.130	21.959	14.380	6.297
10	16.844	42.140	50.945	45.670	39.365	28.170	24.780	12.015	5.701
11	1.745	12.655	51.390	62.335	53.770	37.650	28.060	16.120	7.003
12	12.179	17.383	19.144	27.264	54.548	34.585	29.868	16.268	6.863
\bar{x}	21.034	37.287	39.955	42.224	42.602	33.576	22.309	11.517	4.935
(s.d)	(17.06)	(18.03)	(15.47)	(11.67)	(7.77)	(5.69)	(5.22)	(2.77)	(1.33)

T A B L A VII

CONCENTRACION PLASMATICA DE ACETAMINOFEN (mcg/ml)

TABLETA EN ESTUDIO " A "

Sujeto No.	T I E M P O (minutos)								
	10	20	40	60	90	120	240	480	1440
1	--	--	2.705	5.395	5.097	6.434	2.451	0.589	--
2	0.709	0.906	2.430	3.831	4.547	3.992	2.023	0.930	0.191
3	0.185	2.455	5.871	5.876	4.544	3.707	2.566	1.028	0.255
4	0.087	1.720	1.273	3.331	3.560	4.825	2.825	1.632	0.980
5	--	0.488	1.141	3.463	3.416	3.128	1.831	0.411	--
6	--	--	0.866	1.353	2.921	5.781	4.197	1.621	1.177
7	0.812	2.226	2.618	4.630	5.136	4.869	3.249	1.790	0.570
8	0.793	2.355	7.038	5.475	5.317	4.576	3.208	2.467	1.566
9	7.893	8.762	8.527	5.371	7.155	4.317	5.235	1.202	--
10	0.664	1.962	6.478	6.083	7.582	6.564	5.567	3.516	2.321
11	1.623	2.031	9.858	8.063	6.996	6.140	4.618	2.798	1.665
12	1.023	1.314	2.626	8.384	7.644	5.496	4.972	2.785	1.431
\bar{x}	1.149	2.018	4.286	5.104	5.326	4.986	3.562	1.731	0.846
(s.d)	(2.09)	(2.20)	(2.97)	(1.89)	(1.59)	(1.06)	(1.25)	(0.93)	(0.75)

T A B L A VIII

CONCENTRACION PLASMATICA DE NAPROXEN (mcg/ml)

TABLETA EN ESTUDIO " A ".

Sujeto No.	T I E M P O (minutos)									
	10	20	40	60	90	120	240	480	1440	2880
1	2.667	4.388	11.484	39.505	41.236	40.805	31.863	19.136	8.513	--
2	16.875	32.760	48.316	42.047	38.338	32.132	27.725	21.570	10.099	4.882
3	16.906	40.704	52.719	47.895	42.907	39.827	35.803	21.936	11.322	6.236
4	--	14.209	38.000	37.476	37.494	42.914	37.812	24.517	12.168	4.884
5	2.260	13.150	37.345	46.858	50.666	40.195	30.893	20.616	7.942	3.134
6	--	--	--	--	9.610	50.860	42.563	23.752	12.646	4.808
7	--	10.964	20.682	40.398	41.221	47.256	28.675	17.323	9.438	3.696
8	4.001	21.085	56.300	51.460	44.870	43.060	30.402	25.360	8.230	4.901
9	63.479	72.120	54.060	45.255	38.760	37.775	27.815	20.550	15.440	4.496
10	5.947	14.470	37.460	40.300	35.735	36.375	32.660	26.900	11.895	5.152
11	2.289	5.801	26.205	44.335	48.660	41.110	35.920	19.940	10.060	--
12	3.015	6.737	15.551	41.720	47.095	53.220	29.480	27.830	13.125	6.624
\bar{x}	9.786	19.699	33.177	39.771	39.716	42.127	32.634	22.452	10.906	4.068
(s.d)	(17.15)	(19.41)	(17.62)	(12.58)	(10.11)	(5.71)	(4.36)	(3.09)	(2.17)	(2.02)

T A B L A IX

PARAMETROS FARMACOCINETICOS PARA ACETAMINOFEN EN EL
ESTANDAR.

Sujeto No.	$ABC_0^{24 \text{ hr}}$ mcg/ml x hr	ABC_0	t_{max} hr	$C_{p_{\text{max}}}$ mcg/ml	TMR hr	k_a hr^{-1}	k_e hr^{-1}	B hr^{-1}	$t_{1/2} k_e$ hr	$t_{1/2} k_a$ hr
1	14.4038	15.8997	0.333	4.173	3.7140	4.8516	0.3173	--	2.184	0.143
2	33.6641	33.3746	4.000	3.919	6.5950	0.3761	0.2600	--	2.665	1.842
3	29.4644	36.1624	0.666	4.967	6.1030	1.9158	--	0.0161	43.043	0.362
4	47.6584	54.1809	0.666	8.137	5.9030	2.2023	--	0.1271	5.452	0.315
5	16.6734	16.1153	0.333	4.221	3.4150	6.6115	0.2437	--	2.844	0.105
6	14.5103	14.8730	0.666	5.123	3.2001	1.6294	0.5474	--	1.266	0.425
7	23.3381	27.3504	1.000	4.635	4.4512	1.7896	0.2276	--	3.045	0.387
8	54.4958	75.5626	0.666	13.801	7.5926	2.1051	--	0.0146	47.466	0.329
9	39.8576	69.1066	0.333	7.427	6.6580	1.6695	--	0.0247	28.057	0.415
10	30.8967	41.1545	1.500	6.836	4.9608	0.8776	0.2754	--	2.516	0.789
11	90.5978	160.9141	0.333	11.141	9.1300	2.4306	--	0.0387	17.907	0.285
12	56.0836	84.9665	1.500	6.730	9.2760	0.5354	0.3307	--	2.095	1.294
\bar{x}	37.637	52.472	0.999	6.759	5.916	2.2490	0.3146	0.0442	13.212	0.557
(s.d)	(22.118)	(41.66)	(1.032)	(3.056)	(2.067)	(1.789)	(0.1092)	(0.0473)	(17.03)	(0.515)

T A B L A X

PARAMETROS FARMACOCINETICOS PARA EL NAPROXEN EN EL ESTANDAR

Sujeto No.	$ABC_0^{48 \text{ hr}}$ mcg/ml x hr	ABC_0	t_{max} hr	$C_{p \text{ max}}$ mcg/ml	TMR hr	k_a hr^{-1}	k_e hr^{-1}	B hr^{-1}	$t_{1/2 k_e}$ hr	$t_{1/2 k_a}$ hr
1	470.4120	502.0893	0.666	45.839	7.820	3.1279	--	0.0495	14.000	0.221
2	562.3199	863.7659	2.000	48.406	7.749	0.7241	--	0.0032	216.560	0.957
3	743.6496	779.3552	2.000	52.240	8.085	0.6013	--	0.0379	18.285	1.147
4	706.9764	828.3330	0.666	47.803	8.381	2.3214	0.1023	--	6.774	0.298
5	677.6826	801.0673	0.666	49.470	8.155	3.7443	--	0.0319	21.724	0.185
6	619.3227	719.3146	0.666	45.484	8.702	3.2388	--	0.0374	18.529	0.214
7	661.6100	721.3843	4.000	41.424	9.147	1.1680	--	0.0405	17.110	0.593
8	834.2177	946.5572	0.666	67.433	8.327	5.1621	--	0.0496	13.972	0.134
9	796.6316	981.2066	1.000	55.566	9.222	1.2630	--	0.0296	23.412	0.549
10	751.3563	892.4860	1.000	50.945	8.853	3.4198	--	0.0368	18.831	0.203
11	924.4771	1095.7010	1.500	62.335	9.268	0.6539	--	0.0224	30.937	1.060
12	909.8508	1033.4710	2.000	54.548	9.645	0.6833	--	0.0360	19.250	1.014
\bar{x}	721.5422	847.0609	1.4025	51.7911	8.613	2.1759	--	0.0341	18.438	0.548
(s.d)	(135.159)	(160.956)	(0.994)	(7.349)	(0.619)	(1.536)	--	(0.0129)	(6.083)	(0.394)

T A B L A XI

PARAMETROS FARMACOCINETICOS PARA ACETAMINOFEN EN LA TABLETA
EN ESTUDIO.

Sujeto No.	$ABC_0^{24 \text{ hr}}$ mcg/ml x hr	ABC_0	t_{max} hr	$C_{p_{\text{max}}}$ mcg/ml	TNR hr	k_a hr^{-1}	k_e hr^{-1}	B hr^{-1}	$t_{1/2 \text{ ke}}$ hr	$t_{1/2 \text{ ka}}$ hr
1	15.7677	22.0279	2.000	6.434	3.680	1.2309	0.5371	--	1.290	0.563
2	26.8703	29.3556	1.500	4.547	5.610	0.7904	--	0.0504	13.750	0.877
3	31.9879	33.4978	1.000	5.876	5.587	2.1555	--	0.1444	4.799	0.321
4	42.7091	71.2090	2.000	4.825	8.645	0.6007	--	0.0029	238.960	1.154
5	13.8502	14.4371	1.000	3.463	3.901	1.0461	0.4612	--	1.503	0.662
6	47.6192	107.9708	2.000	5.781	8.866	0.7877	--	0.0200	34.650	0.880
7	44.3084	50.2910	1.500	5.136	6.997	0.8570	--	0.0554	12.509	0.809
8	60.5139	107.6580	0.666	7.038	9.183	3.6674	--	0.0337	20.564	0.189
9	35.6880	37.6791	0.333	8.762	3.980	1.5690	0.2162	--	3.205	0.442
10	87.6969	179.3781	1.500	7.582	9.347	2.1008	--	0.0167	41.497	0.3299
11	73.6616	124.2698	0.666	9.858	8.478	1.8439	--	0.0449	15.434	0.376
12	69.7244	104.8965	1.000	8.384	8.325	0.8807	--	0.0137	50.584	0.787
\bar{x}	45.8663	73.556	1.2637	6.4738	6.8832	1.4608	0.4048	0.0424	18.162	0.616
(s.d)	(23.178)	(51.028)	(0.571)	(1.907)	(2.214)	(0.8784)	(0.1677)	(0.0422)	(17.019)	(0.292)

T A B L A XII

PARAMETROS FARMACOCINETICOS PARA NAPROXEN EN LA TABLETA
EN ESTUDIO.

Sujeto No.	$ABC_0^{48 \text{ hr}}$ mcg/ml x hr	ABC_0	t_{max} hr	$C_{p_{\text{max}}}$ mcg/ml	TNR hr	k_a hr^{-1}	k_e hr^{-1}	B hr^{-1}	$t_{1/2} k_e$ hr	$t_{1/2} k_a$ hr
1	448.4401	577.8888	1.500	41.236	8.250	1.1744	0.1447	--	4.789	0.590
2	662.2430	779.1190	0.666	48.316	8.556	2.3360	--	0.0448	15.469	0.297
3	748.6680	964.8597	0.666	52.719	8.395	6.9507	--	0.0257	26.965	0.100
4	763.7779	850.4512	2.000	42.914	8.769	5.3924	--	0.0380	18.237	0.128
5	606.5343	655.6202	1.500	50.666	7.839	1.2575	--	0.0652	12.554	0.551
6	741.8025	835.8484	2.000	50.860	9.300	1.7046	--	0.0403	17.196	0.406
7	597.7522	667.0784	2.000	47.256	8.397	0.6946	--	0.0246	28.171	0.998
8	690.5630	892.8088	0.666	56.300	7.787	1.4180	--	0.0486	14.259	0.489
9	783.9170	872.2749	0.333	72.120	9.374	1.0463	--	0.0417	16.619	0.662
10	763.6383	870.0951	1.000	40.300	8.889	1.3429	--	0.0438	15.822	0.516
11	492.4017	765.4387	1.500	48.660	8.371	0.6804	--	0.0254	27.283	1.018
12	823.4730	1016.7243	2.000	53.220	9.018	0.7165	--	0.0277	25.018	0.967
\bar{x}	676.9342	812.3506	1.319	50.381	8.579	2.0595	--	0.0387	18.532	0.560
(s.d)	(118.79)	(129.466)	(0.626)	(8.418)	(0.511)	(2.004)	--	(0.0124)	(7.057)	(0.313)

E

T A B L A XII'

MICROCONSTANTES OBTENIDAS DE UN MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS
PARA LAS TABLETAS ESTANDARES.

Sujeto No.	NAPROXEN			ACETAMINOFEN		
	k_{21} hr ⁻¹	k_{10} hr ⁻¹	k_{12} hr ⁻¹	k_{21} hr ⁻¹	k_{10} hr ⁻¹	k_{12} hr ⁻¹
1	0.2504	0.1231	0.2989	--	--	--
2	0.0284	0.0529	0.3914	--	--	--
3	0.1093	0.1608	0.2315	0.0395	0.1484	0.1924
4	--	--	--	0.4742	0.4346	0.8399
5	0.0853	0.0636	0.0532	--	--	--
6	0.3036	0.0692	0.2261	--	--	--
7	0.1698	0.1265	0.2748	--	--	--
8	0.5798	0.1162	0.7124	0.0956	0.2566	1.3424
9	0.2250	0.1193	0.5925	0.0714	0.1079	0.1574
10	0.3622	0.0749	0.3366	--	--	--
11	0.0882	0.1240	0.2984	0.3988	0.1665	1.1896
12	0.2940	0.0531	0.1229	--	--	--

T A B L A XII "

MICROCONSTANTES OBTENIDAS DE UN MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS

PARA LA TABLETA EN ESTUDIO.

Sujeto No.	NAPROXEN			ACETAMINOFEN		
	k_{21} hr ⁻¹	k_{10_1} hr ⁻¹	k_{12_1} hr ⁻¹	k_{21_1} hr ⁻¹	k_{10_1} hr ⁻¹	k_{12_1} hr ⁻¹
1	--	--	--	--	--	--
2	0.3975	0.2253	1.4213	0.0894	0.3655	0.2440
3	0.1033	0.0572	0.0950	0.4532	0.4928	0.7451
4	0.1549	0.0521	0.0433	0.0362	0.0392	0.4161
5	0.2833	0.1943	0.5747	--	--	--
6	0.1907	0.1968	0.5838	0.1356	0.0356	0.0899
7	0.0769	0.1596	0.2873	0.1373	0.2216	0.2459
8	0.3143	0.1587	0.6021	0.2525	0.0620	0.1835
9	0.6199	0.1077	0.9153	--	--	--
10	0.4857	0.1049	0.6168	0.0451	0.0687	0.0886
11	0.1011	0.1297	0.3107	0.3136	0.1854	0.8407
12	0.1325	0.1058	0.2958	0.1606	0.1605	0.4181

T A B L A XIII

ANALISIS DE VARIANZA PARA ABC₀^{48 hr} DEL NAPROXEN.

F.V	g.l	S.C	M.C	F	F _{0.95}
S	5	153143.73	30628.75	2.07685	4.39
R	6	88486.11	14747.68	----	
T	1	11936.21	11939.21	0.92299	6.61
ST	5	64676.19	12935.23	1.55645	4.39
TR	6	49864.41	8310.73	----	
Total	23	368109.6859	16004.77	----	
Error	10	49867.47	4986.74	---	

T A B L A XIV

ANALISIS DE VARIANZA PARA ABC₀^{24 hr} DEL ACETAMINOFEN

F.V	g.l	S.C	M.C	F	F _{0.95}	F _{0.99}
S	5	2302.484	460.4968	0.41196	4.39	
R	6	6706.852	1117.808	----		
T	1	406.331	406.331	1.06701	6.61	
ST	5	1904.061	380.812	6.05469*	4.39	8.75
TR	6	377.372	62.895	-----		
Total	23	11697.229	508.575	-----		
Error	10	377.501	37.750	-----		

* Valor estadísticamente significativo al 95%.

T A B L A XV

ANALISIS DE VARIANZA PARA t_{\max} POR EFECTO DEL NAPROXEN.

F.V	g.l	S.C	M.C	F	$F_{0.95}$
S	5	3.4410	0.6882	0.78	4.39
R	6	5.2937	0.8823	---	
T	1	0.0416	0.0416	0.074	6.61
ST	5	2.8079	0.5616	0.929	4.39
TR	6	3.6276	0.6046	---	
Total	23	15.2118	0.6614	----	
Error	10	3.6276	0.3627	----	

T A B L A XVI

ANALISIS DE VARIANZA PARA t_{\max} POR EFECTO DEL ACETAMINOFEN

F.V	g.l	S.C	M.C	F	$F_{0.95}$
S	5	2.9104	0.5821	0.588	4.39
R	6	5.9390	0.9898	---	
T	1	0.4185	0.4185	0.6509	6.61
ST	5	3.2146	0.6429	1.1888	4.39
TR	6	3.2446	0.5408	----	
Total	23	15.7275	0.6838	----	
Error	10	3.245	0.3245	----	

T A B L A XVII

ANALISIS DE VARIANZA PARA $C_{p_{max}}$ POR EFECTO DEL NAPROXEN.

F.V	g.l	S.C	M.C	F	$F_{0.95}$
S	5	543.4604	108.692	1.4919	4.39
R	6	437.1156	72.853	----	
T	1	11.9371	11.937	0.426	6.61
ST	5	140.1179	28.024	0.665	4.39
TR	6	252.8127	42.135	----	
Total	23	1385.4437	60.2367	----	
Error	10	252.8127	25.281	-----	

T A B L A XVIII

ANALISIS DE VARIANZA PARA $C_{p_{max}}$ POR EFECTO DEL ACETAMINOFEN.

F.V	g.l	S.C	M.C	F	$F_{0.95}$
S	5	19.0915	3.8183	0.2585	4.39
R	6	88.6331	14.7722	----	
T	1	0.4885	0.4885	0.1854	6.61
ST	5	13.1708	2.6342	0.7233	4.39
TR	6	21.8504	3.6417	----	
Total	23	143.2343	6.2276	----	
Error	10	21.8504	2.1850	----	

T A B L A XIX

ANALISIS DE VARIANZA PARA TMR POR EFECTO DEL NAPROXEN.

F.V	g.l	S.C	M.C	F	F _{0.95}
S	5	2.1305	0.4261	0.8105	4.39
R	6	3.1542	0.5257	-----	
T	1	0.0072	0.0072	0.0483	6.61
ST	5	0.7447	0.1489	0.8455	4.39
TR	6	1.0568	0.1761	----	
Total	23	7.093	0.3084	----	
Error	10	1.0568	0.1056	----	

T A B L A XX

ANALISIS DE VARIANZA PARA TMR POR EFECTO DEL ACETAMINOFEN.

F.V	g.l	S.C	M.C	F	F _{0.95}
S	5	26.3565	5.2713	0.7666	4.39
R	6	41.2567	6.8760	----	
T	1	5.6070	5.6070	1.0916	6.61
ST	5	25.6833	5.1366	4.038	4.39
TR	6	7.6323	1.2720	----	
Total	23	106.5358	4.632	----	
Error	10	7.6323	0.7632	----	

T A B L A XXI

ANALISIS DE VARIANZA PARA k_a DEL NAPROXEN

F.V	g.l	S.C	M.C	F	$F_{0.95}$
S	5	13.3790	2.6758	1.056	4.39
R	6	15.2041	2.5340	----	
T	1	0.0812	0.0812	0.0377	6.61
ST	5	10.7532	2.1506	0.419	4.39
TR	6	30.7978	5.1330	---	
Total	23	70.2153	3.0528	----	
Error	10	30.7978	3.0797	---	

T A B L A XXII

ANALISIS DE VARIANZA PARA k_a DEL ACETAMINOFEN.

F.V	g.l	S.C	M.C	F	$F_{0.95}$
S	5	12.8455	2.5691	1.887	4.39
R	6	8.1691	1.3615	---	
T	1	3.7322	3.7322	1.532	6.61
ST	5	12.1804	2.4361	1.389	4.39
TR	6	10.5197	1.7533	----	
Total	23	47.4469	2.0629	---	
Error	10	10.5197	1.0519	---	

T A B L A XXIII

ANALISIS DE VARIANZA PARA ke DEL NAPROXEN.

F.V	g.l	S.C	M.C	F	F _{0.95}
S	5	0.0033	0.00066	0.6111	4.39
R	6	0.0065	0.00108	----	
T	1	0.00035	0.00035	0.4867	6.61
ST	5	0.0036	0.00072	1.028	4.39
TR	6	0.0042	0.00070	----	
Total	23	0.0179	0.00078	----	
Error	10	0.0042	0.00042	----	

T A B L A XXIV

ANALISIS DE VARIANZA PARA ke DEL ACETAMINOFEN.

F.V	g.l	S.C	M.C	F	F _{0.95}
S	5	0.1317	0.0263	0.7275	4.39
R	6	0.2169	0.0361	---	
T	1	0.0273	0.0273	0.7158	6.61
ST	5	0.1907	0.0381	1.9589	4.39
TR	6	0.1168	0.0195	---	
Total	23	0.6654	0.0289	---	
Error	10	0.1168	0.0116	---	

T A B L A XXV

ANALISIS DE VARLANZA PARA ABC₀^{ms} DEL NAPROXEN.

F.V	g.l	S.C	M.C	F	F _{0.95}
S	5	248249.7015	49649.940	2.4164	4.39
R	6	123279.3658	20546.561	---	
T	1	7228.8414	7228.841	0.5527	6.61
ST	5	65392.5341	13078.507	2.4196	4.39
TR	6	32431.5800	5405.263	---	
Total	23	476582.0186	20720.957	---	
Error	10	32431.5800	3243.158	---	

T A B L A XXVI

ANALISIS DE VARLANZA PARA ABC₀^{ms} DEL ACETAMINOFEN.

F.V	g.l	S.C	M.C	F	F _{0.95}	F _{0.995}
S	5	10457.8698	2091.574	0.5176	4.39	
R	6	24247.1297	4041.188	---		
T	1	2267.1639	2267.163	0.9322	6.61	
ST	5	12160.2704	2432.054	16.813 **	4.39	11.46
TR	6	867.9193	144.653	----		
Total	23	50400.3531	2191.3197	----		
Error	10	867.9193	86.791	----		

** Diferencia altamente significativa .

6. Discusión de Resultados.

6.1. Validación de Métodos Analíticos.

La validación del método analítico para acetaminofén se encontro ser es pecífico, según se muestra en la figura 5, ya que no se encontraron interfe-rencias en el cromatograma por sus productos de degradación y metabolitos re portados en la bibliografía.

En cuanto a la exactitud del método aunque éste no fue exacto, se consi deró que podía utilizarse debido a que el error era el mismo en todas las de terminaciones; para corregir este error se corrió un estándar al mismo tiem po del análisis de las muestras.

El método es sensible ya que la variabilidad de los datos fue menor al 5% en base a lo cual se consideró que el método es repetible y reproducible.

En cuanto a la linealidad se encontró que el método es lineal a concen-traciones bajas desde 1 mcg/ml, y a concentraciones altas de hasta 80 mcg/ml, con un coeficiente de correlación de 0.9999.

La validación del método analítico para naproxén sódico resulto ser es pecífico en cuanto a que su metabolito principal y su estándar interno, no in fluyeron en su determinación, el acetaminofén tampoco presentó interfe-rencias ya que su máxima absorbancia se presenta a diferente longitud de onda. (figura 6).

El método demostró ser exacto, repetible y reproducible, debido a que la variabilidad de los datos fue menor al 5% como se observa en la tabla III.

El método es sensible. Se presenta una relación lineal a concentraciones de 2.0 a 160 mcg/ml, con un coeficiente de correlación de 0.9999.

En base a lo anteriormente mencionado los métodos son validos para la - determinación de naproxén y acetaminofén en plasma.

Con respecto a los análisis de control de calidad de las tabletas de ace - taminofén, naproxén sódico y la mezcla de los dos, éstas se encontraron den - tro de especificaciones de la USP XX (52) y especificaciones de Syntex Divi - sión Farmacéutica S.A.

6.2 Estudio de Bioequivalencia.

A partir de los datos de concentración plásmatica contra tiempo se obtu - vieron los siguientes parámetros: ABC_0^t , ABC_0^∞ , t_{max} , Cp_{max} , TMR, ka, ke, - $t_{1/2}$ de eliminación y de absorción, los cuales se discutirán a continuación.

Para el ABC_0^t , se encontró que existe una gran variación interindividual para el acetaminofén la cual puede deberse al cambio de comportamiento en -- cuanto al modelo farmacocinético que presentaron algunos sujetos cuando al - ser administrado el estándar, y la tableta en estudio. Este cambio en cuanto al modelo, pudo ser debido a la falta de toma de muestras cercanas al punto - en cual se define el modelo de 2 compartimentos. Las principales diferencias se observaron en los sujetos 2, 6, 7, 10, 11 y 12. En la mayoría de los suje - tos se encontró un ligero aumento en este parámetro, cuando se administró la tableta en estudio, el cual se ve reflejado en el promedio de los valores. Esta diferencia en la interacción secuencia tratamiento se encontró que era - estadísticamente significativa a un nivel de confianza del 0.05; y a pesar - de hacer todos los cambios posibles (ln, log, 1/x, 1/ln, 1/log), se seguía observando esta diferencia. Otro factor que pudo influir en esta variación - resultados, fue la falta de supervisión adecuada de los sujetos, ya que se - sabe que el vaciamiento gástrico es el paso limitante en la absorción del ace - taminofén, y por lo tanto la cantidad absorbida puede modificarse.

En cuanto al ABC_0^t , para el naproxén, la variación interindividual fue mucho menor que el presentado con el acetaminofén, observándose que existe un valor ligeramente menor cuando se administró la tableta en estudio que cuando se administró el estándar.

Se encontro que la mayoría de los sujetos que presentaron aumento en el valor del ABC para el acetaminofén, disminuyeron su valor del naproxén, cuando se administró la tableta en estudio, pensando que existe una cierta competencia en la absorción de ambos fármacos cuando se administran juntos.

En este caso la variación en cuanto al modelo farmacocinético presentado no fue determinante, ya que la mayoría presento un modelo de dos compartimentos.

La disminución del valor del área bajo la curva cuando se administró la tableta en estudio no fue estadísticamente significativa.

De acuerdo al t_{max} del acetaminofén, se encontró una gran variación interindividual, como en el ABC, el t_{max} se ve incrementado al administrar la tableta en estudio en la mayoría de los sujetos reflejandose en el promedio de los valores, sin embargo está diferencia no fue estadísticamente significativa. Este valor también pudo verse influido por una variación en el vaciamiento gástrico y a la variación en cuanto al modelo farmacocinético presentado por cada sujeto. El valor promedio de t_{max} encontrado en el estudio para el estándar fue de 0.999 (1.032) hr y para la tableta en estudio fue de 1.2637 (0.571) hr.

En la bibliografía se encontraron valores de t_{max} de 0.79 hr hasta 1.5 hr, de acuerdo a la dosis administrada (53). El t_{max} encontrado en el estudio cae dentro del rango reportado en la bibliografía.

En cuanto al t_{max} del naproxén, también se encontró una gran variabilidad interindividual, también se observó que los mismos sujetos que presentaron aumento o disminución del valor de t_{max} en el acetaminofén, también lo presentaron en el naproxén, detectandose una ligera disminución cuando se administraba la tableta en estudio, esta disminución no fue estadísticamente significativa.

El t_{max} reportado en la bibliografía va de 1.15 hr a 2 hr, a diferentes dosis. El valor promedio obtenido en el estudio para el estándar fue de 1.4025 (0.994) hr y para la tableta en estudio fue de 1.3192 (0.626) hr, observándose que estos caen dentro del rango reportado en la bibliografía. (31)

En el Cp_{max} del acetaminofén, la variación interindividual fue menor que en los casos anteriores. La mayoría de los sujetos presentó un ligero incremento de la concentración cuando se administró la tableta en estudio en comparación con el estándar, pero en promedio no se observó ningún cambio apreciable entre ambos ni se observaron diferencias estadísticamente significativas. El nivel terapéutico que va de 10 a 20 mcg no se alcanzó en los voluntarios en estudio, lo cual puede deberse a que se necesita una mayor dosis inicial a la de 500 mg para alcanzar su nivel terapéutico, o también a que la formulación afectó la disolución de la tableta y por lo tanto limita su absorción (40), aunque las tabletas pasaron la prueba de disolución y ambas tabletas fueron de diferente laboratorio, concordaron con los valores promedio obtenidos en el estudio.

El Cp_{max} reportado en la bibliografía va de 9.7 a 11.99 mcg/ml en dosis administradas oralmente que van de 650mg a 1 g (40). Los obtenidos en el estudio para el estándar fue de 6.759 (3.056) mcg/ml y para la tableta en estudio fue de 6.4738 (1.907) mcg/ml, para una dosis oral de 500 mg.

Los niveles plasmáticos obtenidos en el estudio fueron menores a los reportados en la bibliografía.

Con respecto al $C_{p_{max}}$ del naproxén la variación interindividual fue muy pequeña. La mayoría de los sujetos presentaron una ligera disminución en su concentración plasmática máxima cuando se administró la tableta en estudio, concordando con los promedios obtenidos para ambas formulaciones, esta diferencia fue muy pequeña y por lo tanto no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

El $C_{p_{max}}$ para el naproxén reportado en la bibliografía es de 12, 25 y 42 mcg/ml en dosis de 100, 200 y 300 mg respectivamente (31). Los obtenidos en el estudio son: para el estándar de 51.7911 (7.349) mcg/ml y para la tableta en estudio de, 50.3806 (8.418) mcg/ml para una dosis de 275 mg, encontrándose una concentración plasmática mayor a la reportada en la bibliografía para 300 mg.

En cuanto al nivel terapéutico, los valores promedio alcanzaron este nivel que es mayor a 50 mcg/ml (53), pero observando los valores individuales solamente el 50% de los sujetos lo alcanzaron y el otro 50% no lo alcanzaron, al administrarles el estándar o la tableta en estudio. Esto se pudo deber a la falta de una mayor dosis inicial para alcanzar este nivel, ya que en lo reportado en la bibliografía se recomienda una dosis inicial de 550 mg con una dosis de mantenimiento de 275 mg cada 8 hr (53).

El tiempo medio de residencia (TMR), para el acetaminofén presentó diferencias interindividuales pequeñas, obteniéndose que el TMR se incrementó ligeramente al administrar la tableta en estudio en comparación con el estándar, pero en ningún caso se encontraron diferencias estadísticamente significativas;

solamente en la interacción secuencia tratamiento se determinó una mayor variación, pero que no fue significativa, esto se pudo deber a que para calcular el TMR, se utilizó el ABC, y este parámetro resultó ser estadísticamente significativo en la interacción secuencia tratamiento, por lo que se reflejó en el valor del TMR. No existen datos reportados en la bibliografía del TMR. Los datos obtenidos en el estudio son: para el estándar de 5.916 (2.067) hr y para la tableta en estudio de 6.8832 (2.214) hr.

Para el TMR del naproxén, la variación interindividual no fue muy alta, encontrándose que no hubo diferencias apreciables en los promedios obtenidos para el estándar ni para la tableta en estudio.

No existen datos reportados del TMR para el naproxén. Los obtenidos en el estudio son: para el estándar de 8.613 (0.619) hr y para la tableta en estudio de 8.5787 (0.511) hr.

La constante de absorción (k_a), para el acetaminofén y su vida media, presentaron una gran variación interindividual, observándose una disminución en su valor promedio cuando se administró la tableta en estudio, la cual no fue estadísticamente significativa.

Amirer y Divoll obtuvieron una vida media de absorción de 0.19 hr y una constante de absorción de 3.647 hr^{-1} .

Los valores de la constante de absorción obtenidos en el estudio fueron de: para el estándar de $2.249 (1.789) \text{ hr}^{-1}$ y para la tableta en estudio de $1.4608 (0.8784) \text{ hr}^{-1}$. Observándose que es menor a la reportada en la literatura. (40)

Con respecto a la vida media de absorción los valores obtenidos en el estudio fueron de: para el estándar de $0.557 (0.515) \text{ hr}$, y para la tableta -

en estudio de 0.616 (0.292) hr, observándose que estos valores son mayores a los reportados en la literatura. (40)

Esta variabilidad tan grande se pudo deber a la diferencia en el vaciamiento gástrico en cada sujeto y hasta en el mismo sujeto, de acuerdo al estado emocional y físico en el que se encontraran, ya que este es uno de los pasos limitantes en la absorción del acetaminofén. (18)

En cuanto a la constante de absorción del naproxén y de su vida media, se encontró una gran variación interindividual, detectándose una ligera disminución en el valor de la constante de absorción cuando se administró la tableta en estudio comparada con el estándar, no obteniéndose diferencias estadísticamente significativas.

De acuerdo a lo reportado en la literatura, el valor de la constante de absorción fue de 1.22 hr^{-1} , y de la vida media de absorción de 0.568 hr. Del estudio se obtuvieron los siguientes valores: para la constante de absorción en el estándar fue de $2.1759 (1.536) \text{ hr}^{-1}$ y para la tableta en estudio de $2.0595 (2.004) \text{ hr}^{-1}$. Como se observó la constante de absorción se incrementó en el estudio, lo cual pudo deberse a que no se administró la sal sódica del naproxén para obtener los datos reportados, como en este estudio.

Para la vida media de absorción su valor en el estándar fue de 0.548 (0.394) hr, y para la tableta en estudio su valor es de 0.560 (0.313) hr. Observándose que no existe una diferencia apreciable en cuanto a lo reportado en la literatura.

Para la constante de eliminación del acetaminofén se encontró una gran variabilidad interindividual, lo cual se pudo deber al comportamiento farmacocinético tan heterógeno que presentaron los sujetos, en el mismo tratamiento y entre diferentes tratamientos.

La gran variabilidad también pudo ser debida a la falta de muestras en la fase de eliminación, por lo que se tomaron los valores de k_{10} para los sujetos que presentaron un modelo de dos compartimentos, obteniéndose un valor promedio para la constante de eliminación en el estándar de $0.2763 (0.1221) \text{ hr}^{-1}$ y para la tableta en estudio un valor de $0.2371 (0.1834) \text{ hr}^{-1}$, observándose que se ve ligeramente disminuido el valor de la constante cuando se administra la tableta en estudio.

Para la vida media de eliminación se encontró una gran variabilidad interindividual, por lo que se utilizaron los valores de k_{10} para obtener la vida media, estos valores son los siguientes: para el estándar de $3.013 (1.439) \text{ hr}$ y para la tableta en estudio de $6.5743 (6.4782) \text{ hr}$, detectandose una gran variación sobre todo cuando se administró la tableta en estudio, esto se pudo deber a una cierta interacción entre los dos fármacos en su eliminación.

En la literatura se reportó la constante de eliminación con un valor promedio de 0.2566 hr^{-1} y una vida media de 2.7 hr (17).

Se puede observar que los valores encontrados en el estudio en cuanto a la constante de eliminación y a su vida media, se acercan a los reportados, a excepción de la vida media de eliminación cuando se administró la tableta en estudio.

La constante de eliminación del naproxén presenta una gran variación interindividual, pero está no es debida al cambio de comportamiento farmacocinético, ya que casi todos los sujetos presentaron un modelo de dos compartimentos, obteniéndose que la constante de eliminación se ve ligeramente incrementada al administrar la tableta en estudio.

En la literatura se encontró el valor para la vida media de eliminación de 12 a 15 hr y una constante de eliminación de 0.0577 hr^{-1} a 0.0462 hr^{-1} .

Los valores encontrados en el estudio, para la constante de eliminación en el estándar fue de 0.0340 (0.0129) hr^{-1} y para la tableta en estudio de 0.0387 (0.0124) hr^{-1} , y para la vida media de eliminación en el estándar un valor de 19.605 (4.9486) hr y para la tableta en estudio un valor de 19.7812 (5.846) hr . Observándose que la constante de eliminación se ve disminuida en comparación a lo reportado y su vida media de eliminación se vio incrementada. Esto se pudo deber a la falta de muestras en la fase de eliminación.

En cuanto al ABC_0^{∞} para el acetaminofén se encontró una gran variación interindividual, en donde el área bajo la curva es ligeramente mayor al administrar la tableta en estudio, detectándose diferencias estadísticamente significativas en la interacción secuencia tratamiento, al igual que en el ABC_0^t , y las causas pueden ser las mismas que en está, otra pudo ser que existió algún error en la determinación de la concentración plasmática del acetaminofén en el último punto.

Los valores obtenidos en el estudio para el estándar fue de 52.472 (41.66) y para la tableta en estudio de 73.556 (51.028) $\text{mcg/ml} \times \text{hr}$.

Para el ABC_0^{∞} del naproxén la variación interindividual no fue tan grande como con el acetaminofén, y es ligeramente menor cuando se administró la tableta en estudio, no existiendo ningún tipo de diferencias estadísticamente significativas. Los valores fueron los siguientes: para el estándar de 847.0609 (160.956) $\text{mcg/ml} \times \text{hr}$ y para la tableta en estudio de 812.3506 (129.466) $\text{mcg/ml} \times \text{hr}$.

Y por último de las constantes obtenidas del modelo de dos compartimentos para el acetaminofén, no se pueden comparar por la gran variabilidad en cuanto al modelo farmacocinético presentado.

Para naproxén se observó que se encontraba mayor tiempo en el compartimento central y poco en el compartimento periférico, cuando se administró el estándar y la tableta en estudio, esto es congruente ya que el naproxén se une extensamente a las proteínas plasmáticas y poco a poco se va distribuyendo a todo el cuerpo. En cuanto a la eliminación del compartimento central es mayor cuando se administró la tableta en estudio que cuando se administró el estándar, o sea que está favoreciendo la eliminación cuando está presente el acetaminofén, en estas circunstancias se distribuye más rápidamente.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

7. Conclusiones.

Se llevó a cabo un estudio de bioequivalencia comparando un nuevo medicamento conteniendo acetaminofén y naproxén sódico con sus respectivos estándares. Se utilizaron métodos de cromatografía de líquidos de alta resolución para su cuantificación en plasma, que al evaluarlos estadísticamente mostraron ser lineales, precisos, reproducibles, específicos y sensibles, para naproxén y acetaminofén.

De los resultados de los parámetros de biodisponibilidad se concluye lo siguiente:

Con respecto al acetaminofén sus valores se ven incrementados con la presencia del naproxén en el ABC, t_{max} , $C_{p_{max}}$, TMR y una ligera disminución en la constante de absorción y eliminación, pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, solamente en el ABC_0^t y en el ABC_0^∞ .

Se encontró una gran variabilidad en cuanto al modelo farmacocinético presentado por los sujetos, principalmente en el acetaminofén, aunque se encontró en la literatura que presenta un modelo de dos compartimentos.

Por la variabilidad presentada en el acetaminofén se cree que la causa principal fué la diferencia en la velocidad de vaciamiento gástrico que es su paso limitante en su absorción.

Para el naproxén sus valores se ven ligeramente disminuidos con la presencia del acetaminofén en cuanto al ABC, $C_{p_{max}}$, t_{max} , y un ligero aumento en la constante de absorción y de eliminación, las cuales no fueron estadísticamente significativas. Estos parámetros fueron comparados de modo individual y no en promedio.

Con respecto al TMR, no se presentaron grandes variaciones interindividuales ni para el acetaminofén ni para el naproxén, ya que este valor no se influenciado por el modelo farmacocinético presentado, es por esto la importancia de este parámetro.

Se encontró que el TMR del acetaminofén se ve ligeramente incrementado cuando se administró la tableta en estudio, se cree que se pudo deber a la disminución de su absorción. En cuanto al naproxén no se encontraron diferencias en este parámetro.

Como se mencionó anteriormente, al aumentar el valor de un parámetro en el acetaminofén este mismo se ve disminuido en el naproxén, por lo que se cree que aún cuando existe cierta interacción entre ambos esto no es apreciablemente significativo.

En base a lo cual se concluye que la tableta en estudio no fue equivalente con su estándar de acetaminofén ya que existieron diferencias estadísticamente significativas en el ABC_0^t y en el ABC_0^p .

Estos valores obtenidos en el estudio no son determinantes ya que existieron errores experimentales así como falta de muestras en la fase de eliminación y una falta de supervisión adecuada de los sujetos, por lo cual se sugeriría realizar un estudio con los siguientes tiempos de muestreo: 0, 10, 20, 40, 60, 90, 120, 240, 360, 480, 720, 1440, 2160, 2880 minutos, con el fin de corroborar los resultados obtenidos.

Interacciones: Se cree que existen ciertas interacciones principalmente en la absorción del acetaminofén, cuando se administró asociado con el naproxén, así como en la eliminación del naproxén, cuando se asoció con el acetaminofén.

8. A P E N D I C E I

Validación de Métodos Analíticos.

La validación de un método analítico es un proceso por el cual queda establecido por estudios experimentales, que la capacidad del método satisface los requisitos para la aplicación analítica deseada. Para llevar a cabo la validación de un método analítico es necesario determinar los siguientes parámetros:

Linealidad:

Indica el grado en que la respuesta del método se aproxima a una función lineal del tipo $Y = A + Bx$ donde $A = 0$ y $B = 1$, al trabajar a diferentes concentraciones. Para conocer numéricamente lo anterior se determina la regresión y correlación de los datos.

Por regresión se entiende la relación existente entre las variables, la cual se representa por la ecuación.

$$Y_{ij} = A + Bx_i + E_{j(i)}$$

donde:

A = Ordenada al origen

B = Pendiente de la recta, indicada por 2 variables.

x_i = Cantidad adicionada de la i-ésima concentración.

Y_{ij} = Cantidad recobrada de la i-ésima concentración en la j-ésima repetición.

$E_{j(i)}$ = Error experimental.

Es necesario determinarla mediante el método de mínimos cuadrados.

Se determina la dispersión alrededor de la recta de regresión con el error típico de estimación modificado ($\hat{S}_{y/x}$), y la sensibilidad (δ) del método mediante las siguientes expresiones:

$$\hat{S}_{y/x} = \sqrt{\frac{(\sum Y^2) - A(\sum Y) - B(\sum YX)}{n - 2}}$$

$$\delta = \frac{B}{\hat{S}_{y/x}}$$

Es posible dar mediante intervalos de confianza, las estimaciones de A y B por las siguientes expresiones.

Inferencias acerca de A (ordenada al origen)

Contraste de hipótesis.

$$H_0 \quad A = A_0$$

$$\text{donde } A_0 = 0$$

$$H_1 \quad A \neq A_0$$

Estadígrafo de contraste.

$$t_{A_0} = \frac{a - A_0}{\hat{S}_{y/x} \frac{\sum x_i^2}{n \sum (x_i - \bar{x})^2}}$$

El intervalo de confianza lo podemos calcular con:

$$a - t_{1-\alpha/2} \hat{S}_{y/x} \sqrt{\frac{\sum x_i^2}{n \sum (x_i - \bar{x})^2}} < A < a + t_{1-\alpha/2} \hat{S}_{y/x} \sqrt{\frac{\sum x_i^2}{n \sum (x_i - \bar{x})^2}}$$

Inferencias acerca de B (pendiente).

Contraste de hipótesis.

$$H_0 : \quad B = B_0$$

$$\text{donde } B_0 = 1$$

$$H_1 : \quad B \neq B_0$$

Estadígrafo de contraste.

$$tB_0 = B - B_0 S_x \sqrt{n-1} / \hat{S}_{y/x} \quad \text{con } \alpha = 0.05 \text{ y } \alpha = 0.025$$

El intervalo de confianza al 95% se calcula con:

$$b - t_{1-\alpha/2} \frac{\hat{S}_{y/x}}{S_x \sqrt{n-1}} < B < b + t_{1-\alpha/2} \frac{\hat{S}_{y/x}}{S_x \sqrt{n-1}}$$

Donde:

a = Valor de la ordenada al origen, determinada por los datos experimentales.

\bar{x} = Valor promedio de las cantidades adicionadas.

A_0 = Valor del parámetro (ordenada al origen = 0).

n = Número de observaciones de muestras independientes.

$\hat{S}_{y/x}$ = Error típico modificado.

S_x = Desviación estándar de las cantidades adicionadas.

x_i = Cantidad adicionada de la i-ésima concentración.

b = Valor de la pendiente, determinada por la ecuación de la recta de regresión.

El coeficiente de correlación (r), indica el grado en que se asocian - dos variables, una vez obtenido, se puede calcular el coeficiente de determinación r^2 , el cual indica la variabilidad explicada por la recta de regresión.

Exactitud.

Es la concordancia que existe entre un valor determinado experimentalmente y su valor real.

Contraste de hipótesis:

$$H_0 : \mu = 100\%$$

$$H_1 : \mu \neq 100\%$$

Estadígrafo de contraste " t " de student.

$$t \text{ calculado} = \frac{\bar{x} - \mu}{S/\sqrt{n}} \quad \text{con } \alpha = 0.05$$

Donde:

\bar{x} = Promedio del recobro de n muestras independientes.

μ = Parámetro que nos representa el valor real del porcentaje de recobro.

S/\sqrt{n} = Error estándar el cual es una medida del error experimental.

El intervalo de confianza al 95% se calcula con:

$$I.C = \bar{x} \pm t_{1-\alpha/2} S/\sqrt{n}$$

Donde:

\bar{x} = Valor promedio de los porcentajes de recobro.

$t_{1-\alpha/2}$ = Valor teórico del estadígrafo de contraste a esa confianza para tal intervalo.

Repetibilidad.

Es la concordancia con respecto al valor central entre resultados sucesivos, obtenidos en un método, bajo condiciones iguales de trabajo. Se evalúa mediante el cálculo de la desviación del conjunto de datos.

Contraste de hipótesis:

$$H_0 : \sigma \leq 2\%$$

$$H_1 : \sigma > 2\%$$

Estadígrafo de contraste: χ^2 , llamada Chi - cuadrada.

$$\chi^2 \text{ calculado} = \frac{(n-1) (s^2)}{\sigma^2}$$

Donde:

n = Número de observaciones de muestras independientes.

s^2 = Varianza muestral.

σ^2 = Parámetro, que nos representa la variabilidad del método.

El intervalo de confianza lo podemos calcular de la siguiente manera:

$$\sqrt{\frac{(n-1) s^2}{\chi^2_{1-\alpha/2}}} < \sigma < \sqrt{\frac{(n-1) s^2}{\chi^2_{\alpha/2}}}$$

Donde;

n = número de muestras independientes.

χ^2 = Valor teórico del estadígrafo de contraste, el cual tiene una confianza del 95%.

s^2 = Varianza de los datos obtenidos del porcentaje de recobro.

σ = Desviación estándar poblacional.

Reproducibilidad.

Es la concordancia con respecto a un valor real en un método, pero bajo diferentes condiciones (analista, tiempo, aparatos, laboratorios, etc.). Para evaluar este parámetro se aplica un estadígrafo de prueba de F de dos varianzas, donde su modelo estadístico lineal del diseño experimental es:

$$Y_{ijk} = \mu + A_i + D_j + AD_{ij} + E_{(ij)k}$$

Donde:

Y_{ijk} = Porcentaje cuantificado con el i -ésimo analista, dado el j -ésimo día de la k -ésima repetición.

A_i = Efecto del i -ésimo analista en el porcentaje cuantificado.

AD_{ij} = Interacción analista - día.

$E_{(ij)k}$ = Error experimental, el cual es una medida de la reproducibilidad.

T A B L A XXVII

ANALISIS DE VARIANZA.

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de Cuadrados	Media Cuadratica	F calculada
A_i	a-1	$\frac{\sum Y_{i..}^2}{bc} - \frac{\sum Y_{...}^2}{abc}$	$SC_A / a-1$	CM_A / CM_E
D_j	b-1	$\frac{\sum Y^2_{.j.}}{ac} - \frac{\sum Y^2_{...}}{abc}$	$SC_D / b-1$	CM_D / CM_E
AD_{ij}	(a-1) (b-1)	$\frac{\sum Y^2_{ij.}}{c} - \frac{\sum Y^2_{i..}}{bc} - \frac{\sum Y^2_{.j.}}{ac} + \frac{\sum Y^2_{...}}{abc}$	$SC_{AD} / (a-1) (b-1)$	CM_{AD} / CM_E
$E_{(ij)k}$	ab(c-1)	$\sum Y^2_{ijk} - \frac{\sum Y^2_{ij.}}{c}$	$SC_E / ab(c-1)$	---

μ = Parámetro el cual representa el valor real del porcentaje de recobro, donde no existe efecto por día o por analísta.

D_j = Efecto del j-ésimo día del porcentaje cuantificado.

Especificidad.

En este tipo de prueba se asegura que la respuesta medible solo se debe a la sustancia que se desea analizar y no a excipientes o productos de degradación, los cuales se pueden formar durante el almacenamiento del material. Para demostrar este punto se puede llevar a cabo las siguientes pruebas:

- a) Analizando el placebo de la formulación bajo las mismas condiciones en las que se trabaja la formulación.
- b) Se puede adicionar los productos de metabolismo del principio activo al placebo de la formulación, cuando no se conocen tales productos.
- c) Dando al sujeto el medicamento y analizar la muestra cuando se encuentre la mayor cantidad de productos del metabolismo y analizar estos para conocer si no interfieren en el análisis del producto puro cuando no se conocen estos productos.

Sensibilidad.

Para evaluar tal parámetro se lleva a cabo el análisis de la muestra donde se vaya disminuyendo la concentración hasta un punto donde la respuesta deje de ser confiable.

La sensibilidad de un método analítico puede ser determinado como la cantidad o la concentración de sustancia por analizar que de una señal de referencia del doble que el promedio de la del ruido.

A P E N D I C E I I

T A B L A XXVIII

ANALISIS DE VARIANZA PARA LOS PARAMETROS FARMACOCINETICOS CON REPETICION ANIDADA EN LA SECUENCIA.

Fuente de Variación	Grados de Libertad	Suma de Cuadrados	Media Cuadratica	F Calculada
S_i	$g-1$	$\frac{\sum Y_{i..}^2}{tn} - \frac{\sum Y_{...}^2}{gtn}$	$SC_S / g-1$	CM_S / CM_R
$R_{k(i)}$	$g(n-1)$	$\frac{\sum Y_{i.k}^2}{n} - \frac{\sum Y_{i..}^2}{tn}$	$SC_R / g(n-1)$	-----
T_j	$t-1$	$\frac{\sum Y_{.j}^2}{gn} - \frac{\sum Y_{...}^2}{gtn}$	$SC_T / t-1$	CM_T / CM_{ST}
ST_{ij}	$g-1$	$\frac{\sum Y_{ij.}^2}{t} - \frac{\sum Y_{i..}^2}{tn} - \frac{\sum Y_{.j}^2}{gn} + \frac{\sum Y_{...}^2}{gtn}$	$SC_{ST} / g-1$	CM_{ST} / CM_{TR}
$TR_{jk(i)}$	$g(n-1)$	$\frac{\sum Y_{ijk}^2}{t} - \frac{\sum Y_{ij.}^2}{tn} - \frac{\sum Y_{i.k}^2}{n} + \frac{\sum Y_{i..}^2}{tn}$	$SC_{TR} / g(n-1)$	-----
$E_{ij(k)}$	$(gn-2)(t-1)$		$SC_{Total} - (SC_S + R + T + ST)$	

Donde:

g = Número de grupos o secuencias de tratamientos.

t = Número de tratamientos.

n = Número de sujetos por grupo o secuencia de tratamiento.

S = Secuencia.

R = Repetición.

T = Tratamiento.

ST = Interacción secuencia tratamiento.

TR = Interacción tratamiento repetición.

E = Error experimental.

10. Bibliografía.

1. García, C.R., y López, A.A 1981. Aspectos Básicos de la Farmacocinética: Biodisponibilidad. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. 12(1).
2. Koch, W.J., 1974. Bioavailability of Drugs (First of Two Parts). The New England Journal of Medicine. 291(5): 233-237.
3. Koch, W.J., 1974. Bioavailability of Drugs (Second of Two Parts). The New England Journal of Medicine. 291(10): 503-506.
4. Grahnén, A.1984. Design of Bioavailability Studies. Pharm. Intl. 5(4): 100-103.
5. Jung, H., López, A.A. 1984. Bioequivalencia de productos comerciales que contienen Acido Acetil Salicílico. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. 14(3).
6. Guidelines for Biopharmaceutical Studies in Man. American Pharmaceutical Association Academy of Pharmaceutical Science. Washington, 1972, 1-32.
7. Informe de un Grupo Científico de la OMS. 1974. Biodisponibilidad de los Medicamentos, Principios y Problemas. Organización Mundial de la Salud, serie de informes Técnicos. 536, 3-19.
8. Turner, P., Richens, A. 1978. Clinical Pharmacology. Third Edition.
9. Chasseaud, L.F., and Taylor, T. 1974. Bioavailability of Drugs from Formulations after Oral Administration. Annual Review of Pharmacology. 35-46.
10. Jacquot, C., Cariou C. 1977. Influence of the Route of Administration of a Substance on its Bioavailability. Formulation and preparation of Dosage Form. J. Polderman ed. Biomedical Press. 153- 191.

11. McNamara, J.P., Levy, G., Givaldi, M. 1979. Effect of Plasma Protein - and Tissue Binding on the Time Course of Drug Concentration in Plasma. *J. Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*. 7(2): 195-206.
12. Jung, H. 1987. Criterios para los Estudios de Biodisponibilidad. *Revisita Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. 18(2): 3-7.
13. Sotiropoulos, J.B., Deutsch, T. 1981. Comparative Bioavailability of Three Commercial Acetaminophen Tablets. *J. Pharm. Sci.* 70 (4): 422-425.
14. Houston, B.J., Levy, G. 1976. Drug Biotransformation Interactions in - Man VI: Acetaminophen and Ascorbic Acid. *J. Pharm. Sci.* 65(8): 1218-1221.
15. Lewis, P.A., and Clarke, D. 1972. Simultaneous Metabolism of Aspirin - and Acetaminophen in Man. *J. Pharm. Sci.* 61(9): 1474-1475.
16. Levy, G., and Yamada, H. 1971. Drug Biotransformation Interactions in Man III: Acetaminophen and Salicylamide. *J. Pharm. Sci.* 60(2): 215-221.
17. Nelson, E., and Morioka, T. 1963. Kinetics of the Metabolism of Acetaminophen by Humans. *J. Pharm. Sci.* 52(9): 864-868.
18. Clements, J.A., Heading, R.C. 1978. Kinetics of Acetaminophen Absorption and Gastric Emptying in Man. *Clin. Pharmacol. Ther.* 24(4): 420-431.
19. Mattok, J.L., McGilveray, J.I. 1971. Acetaminophen III: Dissolution - Studies of Commercial Tablets of Acetaminophen and Comparison with in Vivo Absorption Parameters. *J. Pharm. Sci.* 60(4): 561-564.
20. Levy, G. 1971. Comparative Systemic Availability of Acetaminophen when Administered Orally as Such and as Acetophenetidin. *J. Pharm. Sci.* - 60(3): 499-500.

21. Divoll, M.B., Darrell, R. 1982. Acetaminophen Kinetics in the Elderly. *Clin. Pharmacol. Ther.* 31(2): 151-156.
22. Forrest, J.A., Finlayson, N.D. 1977. Antipyrine, Paracetamol, and Lignocaine Elimination in Chronic Liver Disease. *British Medical J.* 1: - 1384-1387.
23. Levy, G. 1981. Comparative Pharmacokinetics of Aspirin and Acetaminophen. *Arch. Intern. Med.* 141: 279-281.
24. Chiou, W.L. 1975. Estimation of Hepatic First-Pass Effect of Acetaminophen in Humans after Oral Administration. *J. Pharm. Sci.* 64(10): - 1734-1735.
25. Miller, R.P., Roberts, R.J. 1975. Acetaminophen elimination Kinetics in Neonates, Children and Adults. *Clin. Pharmacol. Ther.* 19(3): 284-294.
26. Gillette, J.R. 1981. An Integrated Approach to the Study of Chemically Reactive Metabolites of Acetaminophen. *Arch. Intern. Med.* 141: 375-379.
27. Jaffe, J.M., Colaizzi, J.L. 1971. Effects of Dietary Components on GI Absorption of Acetaminophen Tablets in Man. *J. Pharm. Sci.* 60(11): - 1646- 1650.
28. Runkel, R., Forchielli, E. 1973. Nonlinear Plasma Level Response to High Doses of Naproxen. *Clin. Pharmacol. Ther.* 15(3): 261-266.
29. Segre, E.J., Chaplin, M. 1973. Naproxen - Aspirin Interactions in Man. *Clin. Pharmacol. Ther.* 15(4): 374-379.
30. Upton, R.A., Buskin, J.N. 1980. Negligible Excretion of Unchanged Ketoprofen, Naproxen and Probenecid in Urine. *J. Pharm. Sci.* 69(11): - 1254-1257.
31. Runkel, R., Chaplin, M. 1972. Absorption, Distribution, Metabolism, - and Excretion of Naproxen in Various Laboratory Animals and Human Subjects. *J. Pharm. Sci.* 61(5): 703-707.

32. Sena, J., Piechocki, J.T. 1979. Stability Indicating Assay of Acetaminophen in an Effervescent Tablet by Ion-Pair High-Performance Liquid Chromatography. *J. Pharm. Sci.* 68(11): 1465-1466.
33. Shimek, J.L., Rao, N.G. 1982. An Isocratic High-Pressure Liquid Chromatographic Determination of Naproxen and Desmethylnaproxen in Human Plasma. *J. Pharm. Sci.* 71(4): 436-439.
34. McSharry, W.O., Savage, I.V. 1980. Simultaneous High-Pressure Liquid - Chromatographic Determination of Acetaminophen, Guaifenesin and Dextromethorphan Hydrobromide in Cough Syrup. *J. Pharm. Sci.* 69(2): 212-214.
35. Ko, Y.C. 1980. High-Performance Liquid Chromatographic Assay of Codeine in Acetaminophen with Codeine Dosage Forms. *J. Pharm. Sci.* 69(9): 1081-1084.
36. Gupta, V.D. 1980. Simultaneous Quantitation of Acetaminophen, Aspirin, Caffeine, Codeine Phosphate, Phenacetin and Salicylamide by High-Pressure Liquid Chromatography. *J. Pharm. Sci.* 69(1): 110-112.
37. Connell, S.E., and Zurzola, F.J. 1982. A rapid Quantitative Determination of Acetaminophen in Plasma. 71(11): 1291-1294.
38. Estrip, a Basic Computer Program for Obtaining Initial Polyexponential Parameter Estimates. *J. Pharm. Sci.* 67(12): 1687-1691.
39. Use of Metzler's Nonlin Program for Fitting Discontinuous Absorption Profiles. Zimmerman, J.J. 1983. *J. Pharm. Sci.* 72(2): 138-140.
40. Amcer, B., Divoll, M. 1983. Absolute and Relative Bioavailability of Oral Acetaminophen Preparations. *J. Pharm. Sci.* 72(8): 955-958.
41. Drug Interactions. Biological Council the Coordinating Committee for Symposia on Drug Action. 1977. Ed. D.G. Grahame Smith. 35-51.
42. Philip, D. Hansten. Drug Interactions. Third Edition. Lea & Febiger. Philadelphia 1976.

43. Román, F., Gutiérrez, C.R. 1979. Bioequivalencia de Naproxén Sódico. Rev. Soc. Quím. Mex. 23(2): 62-68.
44. Goldstein, A., Aronow, L. 1969. Principles of Drug Action the Basis of Pharmacology. Harper & Row Publisher. New York.
45. Burger, A. Medicinal Chemistry. Third Edition.
46. John Wiley & Sons Inc. 1980. Ana Drug Evaluations. Fourth Edition. - American Medical Association.
47. Martindale. The Extra Pharmacopocia. Twenty-eighth Edition. The Pharmaceutical Press. 1982.
48. Modern Drug. Encyclopedia and Therapeutic Index. Acompendium MDE/16. Yorke Medical Book. 1981. Ed. Arthur J. Lewis.
49. Wagner, J.G. " Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics" Drug Intelligence Publications, Inc. Illinois, E.U.A. 1975. First Edition.
50. Blanchard, J., Sauchuk, R.J. Principles and Perspectives in Drug Bioavailability. Skarger Ed. 1979.
51. Rodríguez, C.R. Vademécum Académico de Medicamentos, Tomo I y II. 1984. Primera Edición. Programa del Libro de texto Universitario.
52. " The United States Pharmacopocia XX" 20 ed. Mack Pub. Co. Easton Pennsylvania, 1980.
53. Goodman, L.Y., y Gilman, A. 1986. " Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica" Séptima Edición. Rd. Panamericana.
54. Hernández, A.N. 1988. Estudio Comparativo de Métodos Analíticos para - Evaluar Clorhidrato de Ranitidina en Jarabe. Tesis para obtener el título de Q.F.B. E.N.E.P. Zaragoza, UNAM. México D.F.
55. Gibaldi, M., and Perrier, D. " Pharmacokinetics Drug and the Pharmaceutical Sciences". Marcel Dekker INC. USA. 1975.

56. Dorantes, G.A. 1983. " Biodisponibilidad de Productos Comerciales de Tetraciclina" y su correlación con Estudios In Vitro. Tesis para obtener el grado de Maestría Farmacia(Biofarmacia). División de Estudios de Posgrado, Facultad de Química UNAM. México D.F.
57. Farmacocinética. Secretaria General de la Organización de los Estados Americanos. Programa Regional de Desarrollo Científico y Tecnológico.
58. Román, G.F. 1977. " Estudio de Bioequivalencia de Naproxén Sódico". Tesis para obtener el Título de Q.F.B. Facultad de Química UNAM. México D.F.
59. An Algorithm for least squares estimation of nonlinear parameters: J. Soc. Indust. Appl. Math. 11(2): 1963, 431-441.