

Nº 123
26 v



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE QUIMICA

**ESTUDIO DE BIODISPONIBILIDAD DE PRODUCTOS DE
LIBERACION PROLONGADA DE ACIDO ACETILSALICILICO
(SOLIDOS)**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A
JUAN MANUEL PORTILLO CORTES

MEXICO, D. F.

1992

FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE GENERAL

I.- INTRODUCCION.....	1
Objetivos.....	3
II.- GENERALIDADES.....	4
III.- PARTE EXPERIMENTAL.....	15
Control de calidad.....	16
Desintegración.....	16
Variación de peso.....	16
Dureza.....	16
Valoración.....	17
Estudio de disolución.....	18
Instrumentos.....	18
Reactivos.....	18
Método analítico.....	18
Estudio de biodisponibilidad.....	19
Determinación cuantitativa de salicilatos en orina.....	20
Instrumentos.....	20
Reactivos.....	20
Reactivo para desarrollar el color.....	20
Método analítico.....	21
Selección de individuos.....	21
Diseño del estudio in-vivo.....	22
Tratamiento estadístico de los datos.....	23
IV.- RESULTADOS.....	24
Pruebas de control de calidad.....	24
Validación del método para la cuantificación de ácido acetilsalicílico en solución amortiguadora de acetatos pH= 4,5.....	24

Disolución.....	30
Determinación de salicilatos en orina por el método de Trinder.....	35
Estudio de bioequivalencia apartir de datos urinarios.....	35
V.- ANALISIS DE RESULTADOS.....	44
Desintegración.....	44
Variación de peso.....	44
Valoración de ácido acetilsalicílico.....	45
Estudio in-vivo.....	45
Perfil de disolución de los 17 lotes de los diferentes productos estudiados.....	46
Cinética de disolución.....	46
Estudio in-vivo.....	47
Estudio de biodisponibilidad.....	47
Determinación de ácido acetilsalicílico.....	49
Cinética de eliminación.....	49
Análisis estadístico de los datos.....	53
VI.- CONCLUSIONES.....	64
VII.- APENDICE I.....	66
Apendice II.....	70
Apendice III.....	73
Apendice IV.....	76
VIII.- BIBLIOGRAFIA.....	81

INDICE DE TABLAS

I.- Productos conteniendo ácido acetilsalicílico.....	15
II.- Resultados de las pruebas de control de calidad de los fármacos estudiados conteniendo ácido acetilsalicílico.....	25
III.- Datos de linealidad y repetibilidad del método analítico para la cuantificación de ácido acetilsalicílico en solución amortiguadora de acetatos pH= 4.5 (1er día).....	26
IV.- Datos de linealidad y repetibilidad del método analítico para la cuantificación de ácido acetilsalicílico en solución amortiguadora de acetatos pH= 4.5 (2do día).....	27
V.- Valores promedio de linealidad y repetibilidad del método analítico para la cuantificación de ácido acetilsalicílico en el estudio de disolución en solución amortiguadora de acetatos pH= 4.5.....	28
VI.- Valores comparativos del porcentaje promedio disuelto de los diferentes lotes estudiados conteniendo ácido acetilsalicílico como único principio activo.....	31
VII.- Datos de linealidad y repetibilidad del método de Trinder 1er día.....	37
VIII.- Datos de linealidad y repetibilidad del método de Trinder 2do día.....	38
IX.- Datos de linealidad y repetibilidad del método de Trinder entre los dos días.....	39
X.- Valores de cantidad acumulada excretada de los tres productos conteniendo ácido acetilsalicílico.....	41
XI.- Valores promedio del porcentaje de la cantidad excretada de los diferentes fármacos estudiados.....	42
XII.- Parámetros de disolución de los diferentes productos estudiados conteniendo ácido acetilsalicílico.....	50
XIII.- Valores promedio de la cantidad remanente para ser excretada después de la administración de los diferentes productos.....	51
XIV.- Valores promedio de porcentaje remanente para ser excretado después de la administración de los diferentes productos.....	55

XV.- Análisis de varianza de dos vías para la cantidad excretada a las 4 horas.....	59
XVI.- Análisis de varianza para el tiempo de vida media de eliminación de los diferentes productos estudiados.....	60
XVII.- Análisis de varianza de dos vías para Tmax.....	61
XVIII.- Análisis de varianza de dos vías para $T_{1/2}$	62
XIX.- Tiempos medios de residencia de los diferentes productos estudiados.....	63

INDICE DE FIGURAS

1.- Linealidad del método de valoración de ácido acetilsalicílico.....	29
2.- Perfil de disolución de los productos 1 al 5 conteniendo ácido acetilsalicílico.....	32
3.- Perfil de disolución de los productos 6 al 11 conteniendo ácido acetilsalicílico.....	33
4.- Perfil de disolución de los productos 12 al 17 conteniendo ácido acetilsalicílico.....	34
5.- Linealidad del método analítico para la cuantificar ácido acetilsalicílico en orina.....	40
6.- Valores promedio del porcentaje acumulado excretado de los fármacos en estudio.....	43
7.- Velocidad de excreción de los diferentes fármacos en estudio.....	52
8.- Promedio del porcentaje remanente para ser excretado después de la administración del producto 1.....	56
9.- Promedio del porcentaje remanente para ser excretado después de la administración del producto 13.....	57
10.- Promedio del porcentaje remanente para ser excretado después de la administración del producto 16.....	58

I.- INTRODUCCION.

El ácido acetilsalicílico fue sintetizado por Hoffman de la compañía Byer e introducido en la medicina con el nombre de aspirina en 1899.

En la mayor parte de los países el nombre oficial del ácido acetilsalicílico es aspirina, sin embargo en algunos países éste es marca registrada.

La aspirina es uno de los fármacos más baratos, en el Reino Unido se consumen más de dos millones de kilogramos de aspirina al año; lo cual equivale a un promedio de dos tabletas por semana para cada miembro de la población. En los Estados Unidos de Norteamérica el consumo es mayor que en el Reino Unido. (3,9)

En los últimos años el incremento de formulaciones de liberación prolongada para aquellos fármacos que tradicionalmente se encontraban en formas de liberación convencional ha sido notable.

Es resultado de los beneficios aportados a la terapéutica y para el paciente puesto que el régimen de dosificación no es tan continuo como con la forma farmacéutica de liberación normal.

De 1960 a últimas fechas, se han realizado estudios de biodisponibilidad en diferentes países con el fin de determinar la biodisponibilidad del ácido acetilsalicílico; en estos estudios se han evaluado una gran variedad de parámetros como son la dosis, la vía de administración y la forma farmacéutica, variando diferentes factores que afectan al ácido acetilsalicílico; en algunos de los estudios realizados con productos de liberación prolongada se encontró una variación en la biodisponibilidad de un 30% en comparación con tabletas de liberación normal y tabletas con reguladores de pH. (3)

En Estados Unidos de Norteamérica, la F.D.A. considera que estas formas farmacéuticas de liberación prolongada requieren de estudios de bioequivalencia para documentar su seguridad.

Para este tipo de formulaciones, la disolución puede ser realizada como una prueba de control de calidad en el laboratorio, sin embargo, se requiere efectuar un estudio de biodisponibilidad para garantizar la liberación del principio activo.

Dado que el ácido acetilsalicílico es un fármaco de amplio uso, cuya biodisponibilidad es susceptible a factores de formulación; de acuerdo a lo indicado en el Code of Federal Regulation . (16)

Ya que en la actualidad existen productos de liberación prolongada conteniendo ácido acetilsalicílico, se consideró de interés realizar un estudio de biodisponibilidad de estos productos.

Este trabajo es uno de los primeros estudios realizados en el país para productos de liberación prolongada. En caso de demostrar la bioequivalencia de las formulaciones sería necesario documentar la influencia de los alimentos en la biodisponibilidad, con el fin de determinar si la presencia de grasas afectan en la liberación del medicamento a partir de estas formas farmacéuticas.

OBJETIVOS

- a) Mostrar un panorama general de la calidad de los medicamentos conteniendo ácido acetilsalicílico, existentes en el comercio nacional.

- b) Determinar los perfiles de disolución tanto de los productos de liberación prolongada como los de liberación normal.

- c) Realizar un estudio de biodisponibilidad en humanos tomando como referencia una tableta de liberación normal.

- d) Determinar si existen diferencias significativas entre la biodisponibilidad de los productos de liberación prolongada y el patrón de referencia.

II.- GENERALIDADES

La biodisponibilidad: es una característica del medicamento administrado a un sistema biológico intacto; comprende dos parámetros distintos: velocidad e intensidad, indica simultáneamente la velocidad y la proporción respecto a la dosis administrada, con la que un principio activo llega a la circulación general.

En esta definición, el medicamento es la forma farmacéutica que contiene el principio activo y el sistema biológico se considera a un organismo entero humano o animal; así un estudio de biodisponibilidad consiste en una evaluación de las características cuantitativas y cinéticas de un medicamento administrado a un organismo concreto.

La noción de biodisponibilidad del principio activo de un medicamento nació de la observación de la inequivalencia terapéutica entre marcas comerciales conteniendo el mismo principio activo, la misma dosis unitaria y una presentación farmacéutica parecida.

Diversos incidentes o accidentes (ineficacia o toxicidad) fueron la causa de esta observación, pero en realidad, las valoraciones sanguíneas del principio activo han dado lugar a las nociones de biodisponibilidad y de dosis efectiva considerada como la fracción absorbida de la dosis administrada. (8)

La noción de biodisponibilidad posee hoy en día nuevas aplicaciones, las cuales se desarrollan según dos ejes: El primero, es el de la "farmacia clínica" y corresponde a la racionalización de las condiciones individuales de la medicación, es decir, a la

adaptación precisa de la posología a cada enfermo, teniendo en cuenta la alteración de los parámetros farmacocinéticos del tránsito del medicamento "in-vivo" debido a las asociaciones medicamentosas o a la alteración de las funciones fisiológicas.

El segundo, de la "farmacia galénica", y corresponde a la racionalización de la etapa del desarrollo de un medicamento, es decir, a la adaptación óptima de la vía de administración y la forma farmacéutica, basándose en las características farmacocinéticas del principio activo.

La definición de biodisponibilidad implica que en la apreciación del proceso de entrada del fármaco en el organismo estén reflejando también sus cambios de concentración en sangre.

Debido a que dicha apreciación directa no es siempre posible efectuarla directamente, se requiere utilizar diversos métodos que proporcionen datos que se acerquen a la definición, pero que implican una interpretación más compleja.

La determinación de la biodisponibilidad precisa de la cooperación de un equipo especializado, pues la variabilidad del reactivo biológico, la dificultad de la valoración de concentraciones pequeñas de los fármacos en los fluidos biológicos, la intervención de sujetos vivos, humanos o animales en la experimentación y el importante papel de la tecnología farmacéutica requieren la inclusión de un matemático, un clínico o un farmacólogo, de un analista y un farmacéutico.

El conocimiento de los cambios del principio activo "in-vivo", el establecimiento de protocolos experimentales particulares y el análisis de los resultados implican la presencia de un

especialista en farmacocinética que será a menudo el director del proyecto.

Las precauciones previas a la realización un estudio de biodisponibilidad, se resumen en los tres puntos siguientes:

- 1.- Tener un conocimiento actualizado de los cambios cuantitativos y cualitativos del principio activo a nivel de su distribución, biotransformación y excreción (farmacocinética).
- 2.- Disponer de un método analítico que sea sensible y específico (para diferenciar el principio activo de los metabolitos químicamente muy próximos y susceptibles de interferir).
- 3.- Aplicar un protocolo experimental estrictamente definido que permita, una descripción precisa y completa del fenómeno observado, mediante una elección racional de los sujetos de las condiciones de administración y de la cronología de los análisis. Estas precauciones tienden a reunir condiciones experimentales que permiten reducir el número y la influencia de los diferentes parámetros que afectan a la biodisponibilidad. (8)

Objetivos de los estudios de biodisponibilidad.

La evaluación de la biodisponibilidad de un medicamento, (o de diversas formas farmacéuticas de un mismo principio activo), responden a tres objetivos específicos que son los siguientes:

- 1.- Efectuar de manera objetiva, la mejor elección de una vía de administración y de la forma farmacéutica; durante el desarrollo de un fármaco nuevo.
- 2.- Comparar resultados de estudios efectuados en medicamentos procedentes de fabricantes distintos; con el fin de precisar si presentan características de equivalencia que autoricen su

posibilidad de intercambio en las prescripciones.

3.- Elección de las condiciones experimentales.

El estudio de biodisponibilidad implica una elección entre varias modalidades experimentales ideales, las cuales a veces son incompatibles con el beneficio terapéutico deseado o técnicamente resultan poco realizables; o bien entre varias modalidades prácticas, disponibles o ventajosas.

Dentro de estas modalidades existen tres elecciones fundamentales que merecen ser estudiadas con detalle.

1.-Elección de los sujetos: Generalmente los estudios se llevan a cabo en voluntarios clínicamente sanos del sexo masculino, ya que no se tienen muchos conocimientos a cerca de la influencia de las enfermedades sobre la biodisponibilidad, y por ello, el voluntario sano aparece en como el sujeto ideal capaz de ofrecer una variabilidad mínima durante el estudio.

Esta variabilidad no sólo puede manifestarse entre los distintos sujetos seleccionados para el estudio sino también en un mismo sujeto en función del tiempo, por esta razón el diseño utilizado es un diseño cruzado donde los mismos sujetos reciben sucesivamente, pero en un orden aleatorio, los diferentes medicamentos a comparar. Los criterios de admisión en la muestra deben ser definidos con precisión. Es razonable seleccionar sujetos de edad media entre 20 a 50 años cuya morfología sea normal.

Por otra parte, estos sujetos deben ser objeto de un control clínico completo de su estado general con especial hincapié en las funciones de eliminación (higado, riñón), el aparato digestivo y de el sistema cardiovascular. Así mismo se deben realizar exámenes

químicos (sangre y orina) y hematológicos e incluso exploraciones funcionales concretas en función del fármaco estudiado.

Sólo deben ser seleccionados los sujetos cuyo balance de los exámenes permita suponer que:

a.- No presentan riesgo particular al someterlos al estudio.

b.- No presentan una variabilidad demasiado amplia a nivel de los resultados experimentales.

c.- No manifiesten ninguna reacción de hipersensibilidad.

2.- Modalidad de toma: La multiplicidad de los parámetros que intervienen sobre el tránsito in-vivo de un principio activo implica el seguimiento de un protocolo para evitar la introducción de factores suplementarios de variabilidad.

3.- Cronología: Se deben considerar tres aspectos:

horario, intervalo y orden de las administraciones consecutivas.

Respecto a los sujetos; deben permanecer 12 horas en ayunas a fin de eliminar la intervención del bolo alimenticio en el proceso de absorción. Por otra parte, debe evitarse cualquier exceso de alcohol y cualquier toma de medicamentos aunque no parezcan tener importancia (somniaferos, analgésicos, laxantes, etc). Si el estudio se lleva a cabo con enfermos, es muy importante que su medicación permanezca constante durante la duración del estudio. (B) Si fuera necesario efectuar el estudio en enfermos se considerar que existe riesgo, a menudo inevitable, de asociaciones medicamentosas que pueden alterar la farmacocinética del principio activo estudiado y modificar consecuentemente los criterios de biodisponibilidad. Es necesario si una medicación asociada no puede ser interrumpida antes del inicio del estudio ésta

deberá permanecer constante durante el tiempo que se efectúan las pruebas.

Es extremadamente importante el realizar correctamente, por simple que parezcan, los métodos de tratamiento de datos que permiten la determinación de la biodisponibilidad de un medicamento y que se basan en ciertos postulados relativos a la interpretación farmacocinética.

Los estudios de biodisponibilidad pueden clasificarse en:

a) Estudios de biodisponibilidad absoluta: Se compara el producto a estudiar contra una formulación de administración intravenosa y se evalúa la fracción de la dosis que llega a la circulación sistémica.

b) Estudios de biodisponibilidad relativa: Se refieren a la comparación de diferentes formulaciones con igual vía de administración.

La dificultad técnica y el costo de los estudios de biodisponibilidad hacen que estos estudios se reservan para finalidades precisas e importantes.

Estudios IN-VITRO.

Dado que el desarrollo de una forma farmacéutica requiere de una evaluación de la liberación del principio activo, se han desarrollado estudios "in-vitro" que ayuden a describir el proceso. El desarrollo de los estudios de disolución o absorción simulada in-vitro corresponde a la necesidad de investigar métodos de estandarización secundaria de la biodisponibilidad, los cuales apoyan el desarrollo de nuevas formas farmacéuticas y el control de calidad de un medicamento.

Numerosos investigadores se han dedicado a resolver el problema de la simulación de las condiciones fisiológicas, el número y la diversidad de los aparatos propuestos revelan más el ingenio de estos investigadores que la adaptación de sus modelos a la realidad.

En un estudio de biodisponibilidad los parámetros indicadores de la misma, son la velocidad y la magnitud de la liberación del principio activo comparado en relación al patrón de referencia. En algunos casos es posible establecer correlaciones entre la disolución y la biodisponibilidad.

Wagner recomienda evaluar las relaciones entre las vidas medias de absorción de los fármacos estudiados in-vivo y las vidas medias de disolución in-vitro, pero numerosas correlaciones pueden igualmente ser establecidas mientras sean compatibles en función de los principios de la farmacocinética y de las leyes físicas aplicables a los estudios (in-vitro). (8) (15)

ACIDO ACETILSALICILICO.

La corteza del sauce (Saliz alba) cuya virtud antipirética conocian antiguamente, contiene un glucósido llamado salicina, el cual fué descubierto por Lerouz en 1827. Por hidrólisis, la salicina libera glucosa y alcohol salicilico. Piria en 1838 elaboró ácido salicilico de la salicina, y seis años después, Cahours preparó ácido salicilico de aceite volátil de gaulteria (esencia de Wintergreen).

En 1860 Kolb y Lautemann realizaron la síntesis de este ácido partiendo del fenol.

El salicilato de sodio fué usado por vez primera por Buss en 1875 como antipirético, en la fiebre reumática y en el año siguiente Stricker y MacLagan, cada uno por su parte, descubrieron el valor de esta substancia en la fiebre reumática.

En 1879, se observó que los salicilatos aumentaban la excreción urinaria del ácido úrico y Campbell utilizó en 1879 esta propiedad en el tratamiento de la gota. En 1886 Mencki introdujo el salicilato de fenilo y Dreser en 1899 hizo lo mismo con la aspirina (ácido acetilsalicilico). Los salicilatos sintéticos pronto desplazaron totalmente a los compuestos más caros que se obtenian de las fuentes naturales. (15)

El ácido salicilico (ácido ortohidroxi benzoico) es tan irritante que sólo puede usarse externamente y por ello se han sintetizado varios derivados para uso general. En base al grupo donde se hace la sustitución, se les han agrupado de la siguiente manera:

I.- Esteres del ácido salicilico (sustitución en el grupo

carboxilo).

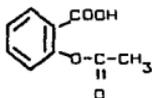
11.- Esteres salicilicos de ácido orgánico (sustitución en el grupo fenólico).

Las sustituciones en el grupo carboxilico e hidroxilico sólo modifica su potencia o toxicidad, sin embargo el grupo -OH en posición orto es muy importante para su acción terapeutica.

Se han estudiado los efectos de las sustituciones en el anillo bencénico con diversos grupos funcionales, pero no se ha obtenido ningún medicamento más activo. (15, 17)

ACIDO ACETILSALICILICO.

Fórmula desarrollada:



Fórmula condensada : $C_9H_8O_4$

Peso molecular : 180.2

Nombre científico : Acido 2-acetoxibenzoico

Nombre comercial: Aspirina.

Descripción: Cristales blancos o ligeramente coloridos.

Solubilidad: a 20°C es soluble en 300 partes de agua, 7 partes de alcohol, 20 partes de éter y 17 partes de cloroformo, se solubiliza con descomposición a ácido salicilico, en solución de álcalis (hidróxidos y carbonatos).

Olor : Casi inodoro pero es irritante a la nariz.

pKa = 3.5

Estabilidad : Se hidroliza a ácido salicilico en contacto con la humedad. En solución acuosa su pH de máxima estabilidad es de 2 a 3.

En suspensiones acuosas se descompone apreciablemente después de 5 días. En las tabletas, los estearatos usados como lubricantes incrementan su degradación.

Usos : Por su acción queratolítica, el ácido libre se emplea para tratamiento local de verrugas, callos, infecciones micóticas y algunas dermatitis excematosas, por otra parte los salicilatos disminuyen la temperatura corporal su acción antipiretica es rápida y eficaz en pacientes febriles. (11)

Los salicilatos alivian ciertos dolores por su acción sobre el SNC; los dolores que pueden aliviarse con los salicilatos son los de poca intensidad como dolor de cabeza, mialgias, artralgias.

El mecanismo de acción no se ha elucidado aún.

Efectos colaterales: En algunas ocasiones puede causar úlcera gástrica y aún hemorragias en los animales de laboratorio, en humanos ésto generalmente sucede a dosis altas, manifestandose por pérdida de sangre en las heces.

Datos farmacocinéticos : Los salicilatos administrados oralmente se absorben rápidamente en la parte superior del intestino delgado las concentraciones máximas en el plasma se encuentran a los 30 minutos después de la administración oral. (17)

La aspirina se absorbe en gran parte en forma inalterada y se hidroliza rápidamente a ácido salicílico en hígado, plasma y eritrocitos. (8)

A concentraciones terapéuticas, el 50-80% se encuentra unido a proteínas plasmáticas, especialmente albúmina.

La vía de eliminación es por el riñón, la vida media se encuentra entre 2 a 4 horas sin embargo a dosis altas la vida media se

incrementa hasta 15 a 30 horas. (9)

Intoxicación : Los niños con fiebre y deshidratación están predispuestos a la intoxicación aunque la dosis administrada, sea pequeña. Se ha reportado la muerte de adultos con dosis de 10g a 30g (24h) de ácido acetilsalicílico, sin embargo, algunas personas han ingerido dosis mayores de 130g sin presentarse un desenlace mortal.

La intoxicaciones más frecuentes corresponden a los pacientes con fiebre reumática que reciben dosis masivas del fármaco y ello ha causado defunciones.(9)

El síndrome completo consiste en cefalea, mareos, zumbidos de oídos, audición disminuida, visión borrosa, somnolencia, náuseas, vómitos y diarreas. Cuando la intoxicación es más intensa, se caracteriza por trastornos en el SNC, erupciones cutáneas y alteración considerable del equilibrio ácido-básico; pueden presentarse además inquietud, locuacidad, incoherencia del habla; temblores, delirio maniaco, alucinaciones, convulsiones generalizadas y coma. (9)

III.- PARTE EXPERIMENTAL

Para el estudio se seleccionaron aquellos fármacos que contenían ácido acetilsalicílico como único principio activo. Se obtuvieron un total de 17 lotes los cuales se presentan en la tabla siguiente. (12)

TABLA I.
PRODUCTOS CONTENIENDO ACIDO ACETILSALICILICO ESTUDIADOS.

FORMA FARMACEUTICA	FORMULACION	LOTE NUMERO
TABLETAS U.S.A.	ACIDO ACETILSALICILICO c.b.p. 500mg	1
		2
TABLETAS	ACIDO ACETILSALICILICO c.b.p. 500mg	3
		4
		5
TABLETAS	ACIDO ACETILSALICILICO c.b.p. 500mg	6
		7
		8
TABLETAS	ACIDO ACETILSALICILICO c.b.p. 500mg	9
		10
		11
CAPSULAS	ACIDO ACETILSALICILICO c.b.p. 500mg	12 *
		13 *
		14 *
TABLETAS	ACIDO ACETILSALICILICO c.b.p. 500mg	15 *
		16 *
		17 *

* FORMAS FARMACEUTICAS DE LIBERACION PROLONGADA.

Algunos de los lotes fueron donados por lo diferentes laboratorios, los lotes 6, 7 y 8 fueron donados por el I.M.S.S. y el resto de los lotes se adquirieron directamente en las farmacias.

3.1. CONTROL DE CALIDAD

Una vez obtenidos los diferentes lotes se procedió a realizar las siguientes pruebas de control de calidad. (10)

3.1.1. Desintegración

Se utilizó un aparato de desintegración ELECSA modelo DSE30. La prueba se realizó de acuerdo a la forma farmacéutica siguiendo el procedimiento general de la USP XXII(10) ya que la monografía del ácido acetilsalicílico no especifica el tiempo de desintegración para este producto.

3.1.2. Variación de peso

Se utilizó una balanza analítica marca METTLER H54AR. Se pesaron 20 unidades por cada muestra de estudio.

La prueba se realizó de acuerdo a su forma farmacéutica siguiendo el procedimiento descrito por la USP XXII. (10)

3.1.3. Dureza

Únicamente se realiza en tabletas sin capa o en núcleos de las grageas. Consiste en medir la fuerza necesaria para romper una forma farmacéutica sólida, la cual es aplicada directamente.

Esta prueba permite conocer la resistencia que ofrece la forma farmacéutica al astillamiento, agrietamiento o ruptura, bajo condiciones de almacenaje, transporte o manejo.

Si la tableta es demasiado dura, podría no desintegrarse en el período de tiempo requerido, si es demasiado suave, no soportaría el manejo durante las operaciones a que será sometida.

La prueba se realizó de acuerdo a las especificaciones de Remington Pharmaceutical Science (13). Se sometieron a la prueba 20 unidades de dosificación, utilizando un durímetro marca Schleuniger.

3.1.4. Valoración

Solución de referencia.

Transferir 10mg de ácido acetilsalicílico (patrón de referencia), pasar a un matraz volumétrico de 10ml agregar 5ml de agua y 2ml de solución 1N de hidróxido de sodio, agitar y llevar a aforo con agua y mezclar.

Transferir una alícuota de 5ml de esta solución a un matraz volumétrico de 100ml, llevar al aforo con solución 0.1N de hidróxido de sodio y mezclar. Esta solución contiene 50µg/ml de ácido acetilsalicílico.

Solución de la muestra: Triturar hasta polvo fino no menos de 20 tabletas, transferir una porción del polvo equivalente a 50mg de ácido acetilsalicílico a un matraz volumétrico de 50ml, agregar 20ml de agua y 10ml de solución 1N de hidróxido de sodio, agitar, llevar al aforo con agua y filtrar; pasar una alícuota 5ml

del filtrado a un matraz volumétrico de 100ml y llevar al aforo con solución 0.1N de hidróxido de sodio.

Determinar las absorbancias de ambas soluciones, a la longitud de onda de máxima absorción. (306nm aproximadamente); en celdas de un centímetro utilizando como blanco la solución 0.1N de hidróxido de sodio.(10)

3.2. Estudio de disolución

Se determinó el perfil de disolución de los 17 lotes de acuerdo a las especificaciones de la USP XXII. (10)

3.2.1. Instrumentos

Espectrofotómetro Beckman DU-6B

Balanza analítica Mettler H54 AR.

Potenciómetro Corning pHmeter model 7.

Aparato de disolución de 6 vasos Hanson Research Northridge, C.A. 48300-101.

3.2.2. Reactivos:

Acido acetilsalicílico. (sustancia de referencia)

Acetato de sodio trihidratado. (R.A)

Acido acético glacial. (R.A)

3.2.3. Método analítico

Tabletas:

A cada uno de los vasos, se les adicionaron 500ml de solución amortiguadora de acetatos a $\text{pH} = 4.5 \pm 0.05$, se colocó la forma

farmacéutica en la canastilla y se accionó el motor a una velocidad de 50 rpm. Se tomaron alícuotas filtradas de aproximadamente 3ml a los 5, 10, 20, 30, 40, 50, y 60 minutos.

Para las formulaciones de liberación prolongada se tomaron alícuotas adicionales a los 80, 100 y 120 minutos. Las cuales se leyeron directamente en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 265nm. Los datos obtenidos se extrapolaron en una curva patrón preparada el mismo día del estudio.

Curva patrón.

Transferir 0.1g de un estándar secundario de ácido acetilsalicílico a un matraz volumétrico de 100ml, adicionar 0.2ml de metanol para disolver los cristales de ácido acetilsalicílico formando una solución hidroalcohólica, llevar al aforo con el medio de disolución. (concentración de 1000µg/ml)

La evaluación de la linealidad del método analítico se efectuó utilizando curvas patrón de ácido acetilsalicílico en el intervalo de 100 a 1000 µg/ml (100, 300, 500, 800, 1000 µg/ml).

Para la repetibilidad se realizaron 6 determinaciones (3 determinaciones por día, en dos diferentes días).

3.3. Estudio de biodisponibilidad.

En base a los perfiles de disolución de los diferentes lotes, se seleccionaron, para el estudio de bioequivalencia los productos de liberación prolongada.

3.3.1. Determinación cuantitativa de salicilatos en orina:

Para la cuantificación de salicilatos en plasma, sangre y orina se han desarrollado métodos colorimétricos, fluorométricos y por cromatográficos (líquidos y gases). (17)

Se eligió el método de Trinder por su facilidad y rapidez.

Este método ha sido ampliamente utilizado, ya que hidroliza a la muestra, garantizando con ello la cuantificación de salicilatos totales que incluyen, al ácido acetilsalicílico y sus diferentes metabolitos. (1, 3)

3.3.2. Instrumentos

Espectrofotómetro Beckman DU-6B

Centrifuga clínica Damon/IEC Division Modelo HN-SII

Agitador vortex thermolyne Mix Mr.

Balanza analítica Mettler modelo H54 AR.

3.3.3. Reactivos

Todos los reactivos empleados en la determinación fueron grado analítico:

Salicilato de sodio (sustancia de referencia).

Ácido clorhídrico 0.1N (R.A)

Nitrato férrico (J.T. Baker) (R.A)

Cloruro mercurico (Merck) (R.A)

Reactivo para desarrollar el color

Transferir 40g de cloruro mercurico, a un matraz volumetrico de 1000ml agregar 120ml de 0.1N HCl y 40g de nitrato ferrico, agitar hasta disolucion, llevar al volumen con agua y mezclar.

Las soluciones se prepararon cada dia de analisis con el fin de evitar problemas de degradacion.

3.4. Método analítico

En un tubo de ensayo se coloca 1ml de orina, se añaden 5ml de reactivo para desarrollar el complejo colorido, se agita levemente, se centrifuga por 5min a 2500rpm, para obtener una solución ópticamente clara y se determina la absorbancia a 540nm utilizando como blanco una mezcla de 1ml de orina colectada antes de la administración del fármaco y cinco mililitros de reactivo para desarrollar color.

La linealidad del método se evaluó preparando una curva patrón de salicilato de sodio en orina, en el rango de 40 a 500 µg/ml (40, 50, 100, 250 y 500 µg/ml).

Para la determinación de la repetibilidad del método analítico se realizaron 6 determinaciones (3 determinaciones por día, en dos diferentes días). (1)

3.5. Selección de individuos.

Los individuos que se seleccionaron para el estudio, fueron voluntarios con las siguientes características: Edad entre 20 y 30 años, entre 50 y 80Kg de peso, entre 1.60 y 1.75m de estatura y

clínicamente sanos.

Previo al estudio se les dió a conocer el objetivo, y efectos colaterales del medicamento y los voluntarios firmaron una hoja de consentimiento. (Apendices: 2 y 3) (8)

Estos sujetos no poseían alergias a el fármaco o reacciones idiosincráticas. Ninguno de ellos tomo medicamentos durante el estudio ni en los 30 días anteriores, especialmente del tipo barbitúrico o difenilhidantoinas capaces de causar inducción enzimática. Ninguno de estos individuos padecían úlcera péptica, gastritis, tuberculosis, padecimientos convulsivos o diabetes.

Los voluntarios podían dejar de participar en el estudio en el momento en el que ellos lo desearan.

3.6. Diseño del estudio in-vivo.

El diseño empleado fue un cuadrado latino de 3x3 totalmente cruzado. Se estudiaron tres productos sólidos orales, dos de ellos de liberación prolongada y una de liberación normal adquirido en los E.U. el cual fue tomado como patrón de referencia.

Los sujetos tomaron las diferentes formas farmacéuticas (tabletas y cápsula), en diferentes semanas dejando una semana entre la administración de un producto y otro.

El protocolo a seguir fué el siguiente:

Ayuno: Ninguno de los voluntarios ingirió alimentos 12 horas antes de la administración del medicamento hasta cuatro horas después, hora en la que recibieron un desayuno ligero libre de productos lácteos.

Agua: Los voluntarios ingirieron 100ml de agua cada hora dentro de las primeras 4 horas después de la administración de el medicamento, posteriormente la ingestión fue "ad libitum".

Antes de ingerir el medicamento los voluntarios vaciaron completamente la vejiga el volumen de orina excretada se aforó a un volumen adecuado, y se tomó una alicuota de aproximadamente 20ml la cual se etiquetó como muestra a tiempo cero.

Se tomaron muestras de orina a las 0, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0, 12.0, 22.0, 24.0 y 30.0 horas.

El volumen de orina excretado se midió cuidadosamente en una probeta y se llevó al volumen apropiado, se tomó una alicuota de aproximadamente de 20ml a la cual se le adicionó una gota de tolueno para evitar contaminación micótica y bacteriana que se pudiera presentar, las muestras se congelaron a -3 °C hasta el momento de ser analizadas.

El estudio se realizó en orina únicamente ya que se ha demostrado que existe una correlación entre los datos obtenidos en sangre y en orina (2).

Tratamiento estadístico de los datos.

Para determinar si existían diferencias estadísticamente significativas en la biodisponibilidad de los productos estudiados, se realizó un análisis de bloques al azar cruzado y balanceado, así como un análisis de varianza.

Los resultados se presentan en la sección (4.4).

IV.- RESULTADOS.

4.1. Pruebas de control de calidad.

En la tabla II se presentaran los resultados de control de calidad obtenidos siguiendo los lineamientos de la sección 3.1.

4.2. Validación del método para la cuantificación de ácido acetilsalicílico en solución amortiguadora de acetatos pH= 4.5 . Los resultados de linealidad obtenidos al seguir los lineamientos de la sección 3.2 se presentan en la tabla III, en la cual se pueden observar los valores promedio, la desviación estándar así como los coeficientes de variación. En la tabla IV se muestran los valores del segundo día presentando los mismos datos antes mencionados.

En la figura 1 muestra la grafica promedio de linealidad de las 6 determinaciones, el total de los dos días.

TABLA II
Resultados de las pruebas de control
de calidad para los productos estudiados que
ácido acetilsalicílico.

CLAVE	VALORACION (%)	DESINTEGRACION (s)	DUREZA (KP)	% DE VARIACION DE PESO
1	100.4	55	7.4	12.2
2	100.3	50	7.7	3.6
3	92.2	34	5.4	5.9
4	117.1	199	7.9	8.02
5	112.03	25	9.2	5.9
6	116.4	14	7.3	9.5
7	82.5	25	6.5	10.9
8	94.79	54	6.7	8.3
9	93.5	34	13	0.5
10	92.2	47	9.6	10.3
11	95.1	57	8.4	4.4
* 12	90.6	1140	---	10.9
* 13	101.1	1020	---	8.4
* 14	90.2	1080	---	9.7
* 15	102.4	3	8.7	19.8
* 16	99.0	19	7.5	21.2
* 17	96.9	8	7.1	20.4

--- No se determino para ésta forma farmacéutica (cápsula)

* FORMAS FARMACEUTICA DE LIBERACION PROLONGADA.

Tabla III
Datos de linealidad y repetibilidad del método analítico
para la cuantificación de ácido acetilsalicílico
en solución amortiguadora de acetatos
pH= 4.5 (1er día).

CONC. (µg/ml)	ABSORBANCIA			PROM.	D.S	C.V
	1	2	3			
100	0.327	0.327	0.326	0.326	4.7E-4	0.144
300	0.962	0.962	0.962	0.962	0	0
500	1.586	1.586	1.586	1.586	0	0
800	2.384	2.385	2.384	2.384	4.71E-4	0.02
1000	3.018	3.019	3.019	3.019	4.71E-4	0.016
b	0.061	0.061	0.060			
m	2.9E-3	2.9E-3	2.9E-3			
r^2	0.998	0.998	0.998			

Tabla IV
 Datos de linealidad y repetibilidad del método analítico
 para la cuantificación de ácido acetilsalicílico
 en solución amortiguadora de acetatos
 pH= 4.5 2do día.

CONC. ($\mu\text{g/ml}$)	ABSORBANCIA			PROM.	D.S	C.V
	1	2	3			
100	0.318	0.321	0.315	0.3018	2.4E-3	0.770
300	0.943	0.943	0.941	0.9422	9.42E-4	0.1
500	1.554	1.554	1.554	1.554	0	0
800	2.405	2.405	2.405	2.405	0	0
1000	3.078	3.078	3.078	3.078	0	0
b	0.0225	0.0245	0.0197			
m	0.0030	0.0030	0.0030			
r^2	0.9994	0.9994	0.9994			

Tabla V
Valores promedio de linealidad y repetibilidad del
método analítico para la cuantificación de ácido
acetilsalicílico en el estudio de disolución en
solución amortiguadora de acetatos pH= 4.5

CONC.	ABS.	D.S	C.V
($\mu\text{g/ml}$)	PROM.	PROM.	PROM.
100	0.322	0.0046	1.451
300	0.9521	0.0098	1.03
500	1.57	0.016	1.01
800	2.394	0.010	0.431
1000	3.048	0.0296	0.973
b	0.0417		
m	0.0029		
r^2	0.9992		

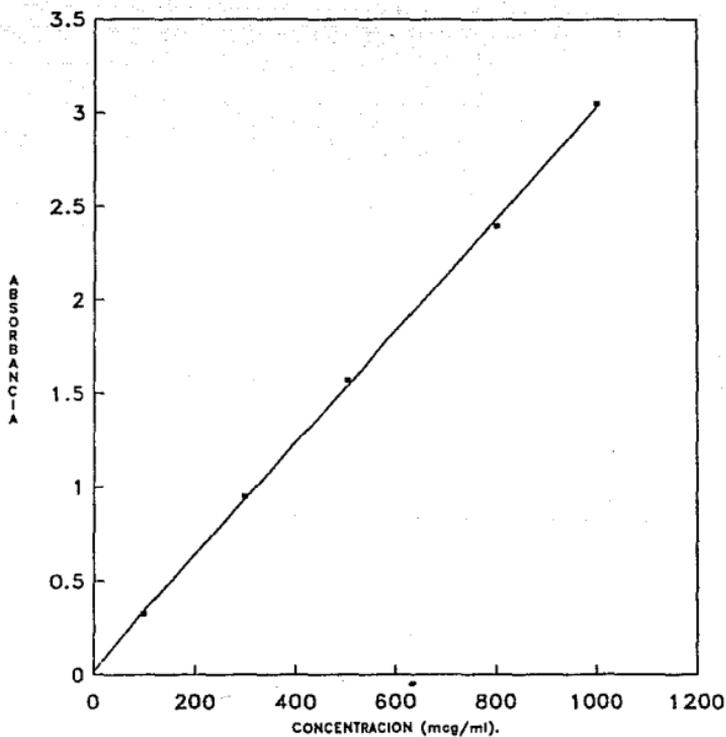


FIG.1 LINEARIDAD DEL METODO DE
VALORACION DE ACIDO ACETILSALICILICO.
 $m=0.0029$ $b=0.0417$ $r=0.9995$

4.3. Disolución

En la tabla VI se encuentran los valores comparativos de los porcentjes de disolución a los diferentes tiempos de muestreo para los productos estudiados.

La representación gráfica se presenta en las figuras 2, 3 y 4.

Tabla VI.

Valores comparativos del porcentaje promedio disuelto de los diferentes lotes estudiados conteniendo Acido acetilsalicílico como único principio activo.

CLAVE	TIEMPO (min)									
	5	10	20	30	40	50	60	80	100	120
1	17.7	36.8	66.4	89.5	100.1	102.7	103.3			
2	20.9	43.4	69.4	88.6	97.9	101.6	102.3			
3	19.3	28.0	54.6	80.7	92.2	95.7	95.7			
4	36.6	54.1	82.8	94.2	95.3	94.9	94.2			
5	15.9	17.3	32.7	58.8	80.1	92.9	96.0			
6	21.7	29.9	56	81.3	92.7	96.8	96.8			
7	31.6	62.5	87.9	95.2	94.9	94.4	93.8			
8	29.1	47.6	72.6	90.2	92.5	92.7	92.7			
9	16	39.9	74.1	92.6	99.7	104.7	104.9			
10	26.8	39.3	67.5	87.9	93.5	95.1	95			
11	22.9	32.8	61.1	83.5	91.3	92.9	93			
12	14.5	19.5	37	58.8	75.9	87.5	93.1	94.9	95	94.6
13	6.8	8.8	16.7	25.2	32.5	40	47	56.3	69.2	78.8
14	13.5	16.3	35.4	54.4	68.7	77.6	84	89.1	92	92.9
15	13.6	15.4	26.7	42.6	57.1	70.8	79.9	88.9	94.4	95.8
16	3.3	3.8	16	27.1	39	50.2	60	71.5	81.2	85.9
17	5.2	11.7	25.2	43.2	57.2	68.9	78.3	85.2	88.9	93.2

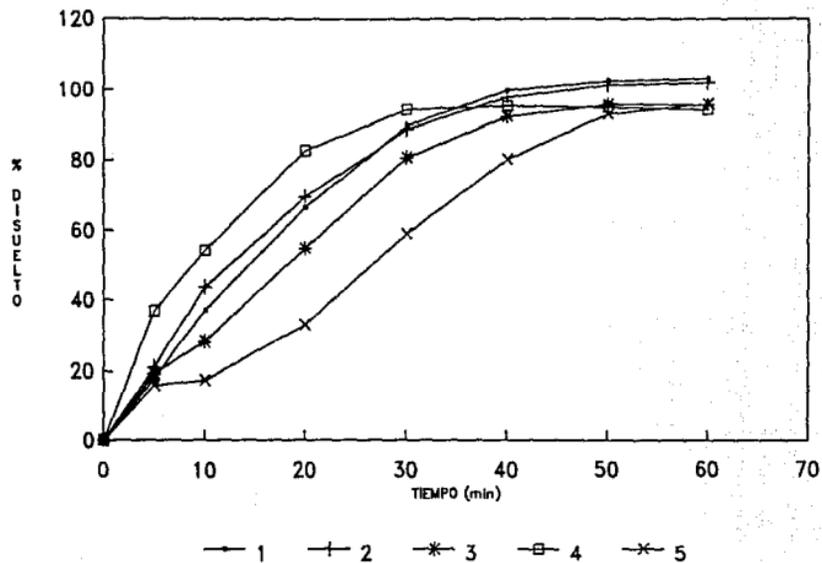


FIG.2 PERFIL DE DISOLUCION DE LOS PRODUCTOS 1 AL 5 CONTENIENDO ACIDO ACETILSALICILICO.

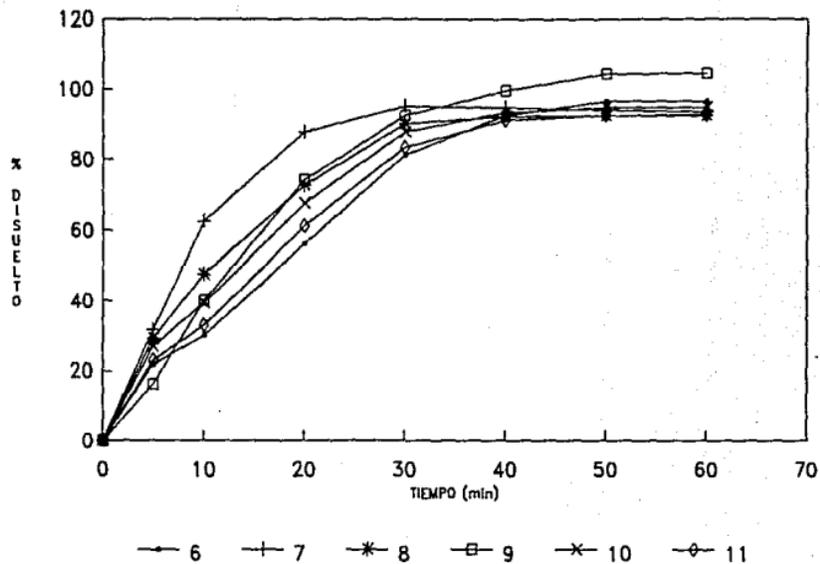


FIG.3 PERFIL DE DISOLUCION DE LOS PRODUCTOS 6 AL 11 CONTENIENDO ACIDO ACETILSALICILICO.

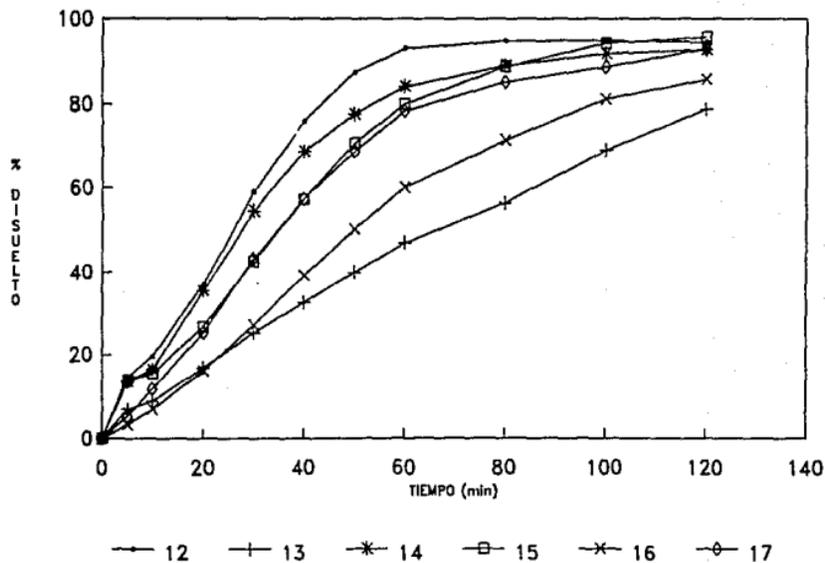


FIG.4 PERFIL DE DISOLUCION DE LOS PRODUCTOS 12 AL 17 CONTIENENDO ACIDO ACETILSALICILICO.

4.3. Determinación de salicilatos en orina por el método de Trinder

Para determinar la linealidad y repetibilidad del método de Trinder se prepararon curvas patrón en el intervalo de concentración de 40 a 500 µg/ml (40, 50, 100, 250, 500 µg/ml) de acuerdo a los lineamientos especificados en la sección (3.4).

Las tablas VII, VIII y IX muestran los datos de linealidad y repetibilidad del método. Mediante el análisis de regresión por el método de mínimos cuadrados, se obtuvo un coeficiente de correlación promedio de $r=0.9999$, una pendiente $m=0.00136$ y un intercepto de $b=0.0155$.

En la figura 5 se representa la curva patrón de salicilatos en orina.

4.4. Estudio de biodisponibilidad a partir de datos urinarios.

Los estudios "in-vivo" se realizaron de acuerdo al diseño experimental especificado en la sección 3.6.

Los productos estudiados fueron el 1, 13 y 16, dos de ellos el 13 y 16 eran formulaciones de liberación prolongada conteniendo una dosis de 500mg.

El producto 1 fue seleccionado como patrón de referencia siendo una formulación de liberación normal, a la cual se le asignó la clave 1, este producto presentó un perfil de disolución normal, mientras que los productos 13 y 16 presentaron un perfil de disolución más lento y se les asignaron las claves 13 y 16 respectivamente .

El estudio se realizó en 9 voluntarios de sexo masculino.

En la tabla X y XI se presentan los valores promedio de la cantidad acumulada excretada en mg y el porcentaje excretado de cada uno de los productos administrados y en la figura 6 se esquematizan estos valores.

Los datos individuales de cada sujeto por cada producto a los diferentes intervalos de muestreo se presentan en el apéndice IV.

Tabla VII.
 Datos de linealidad y repetibilidad del
 método de Trider 1er día.

CONC. ($\mu\text{g/ml}$)	ABSORBANCIA			PROM.	D.S	C.V
	1	2	3			
40	0.068	0.067	0.066	0.067	8.16E-4	1.21
50	0.083	0.084	0.085	0.084	8.16E-4	0.972
100	0.155	0.153	0.154	0.154	8.16E-4	0.533
250	0.360	0.360	0.358	0.359	9.42E-4	0.262
500	0.702	0.701	0.698	0.703	0.0045	0.646
b	0.0149	0.0145	0.0151			
m	1.37E-3	1.37E-3	1.36E-3			
r^2	0.999	0.999	0.999			

Tabla VIII.
 Datos de linealidad y repetibilidad del
 método de Trinder 2do día.

CONC. ($\mu\text{g/ml}$)	ABSORBANCIA			PROM.	D.S	C.V
	1	2	3			
40	0.067	0.069	0.070	0.068	1.24E-3	1.81
50	0.084	0.085	0.084	0.084	4.71E-4	0.558
100	0.155	0.155	0.153	0.154	9.42E-4	0.610
250	0.357	0.361	0.360	0.359	1.69E-3	0.473
500	0.695	0.699	0.698	0.697	1.69E-3	0.243
b	0.0155	0.0168	0.0162			
m	1.35E-3	1.36E-3	1.36E-3			
r^2	0.999	0.999	0.999			

Tabla IX.
 Datos de linealidad y repetibilidad del
 método de trinder entre los dos días

CONC.			
($\mu\text{g/ml}$)	PROM.	D.S	CV
40	0.0678	1.34E-3	1.98
50	0.0841	6.87E-4	0.81
100	0.1541	8.97E-4	0.58
250	0.359	1.37E-3	0.38
500	0.698	2.26E-3	0.32
b	0.0161		
m	1.3E-3		
r^2	0.999		

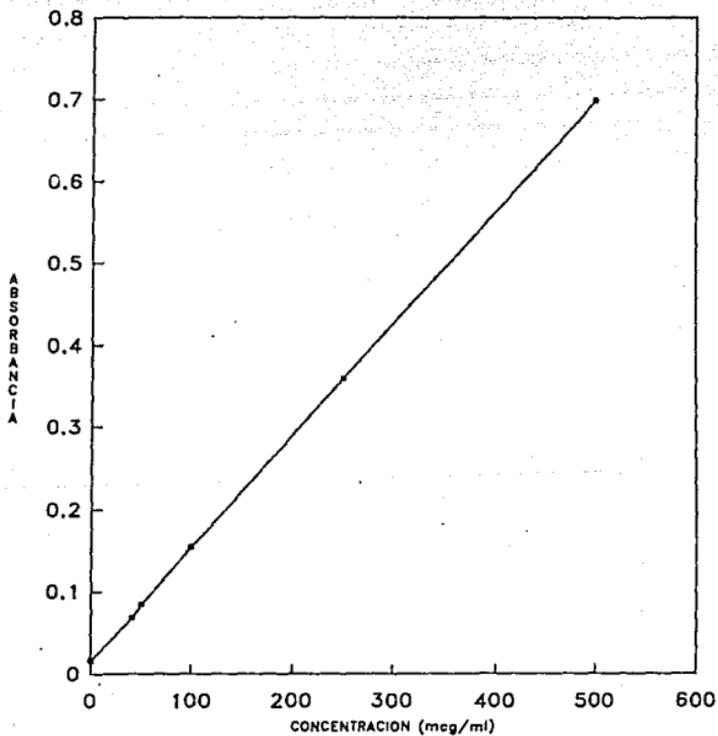


FIG.5 LINEARIDAD DEL METODO ANALITICO
PARA CUANTIFICAR ACIDO SALICILICO EN
ORINA. $m=1.36E-3$ $b=0.0161$ $r=0.9994$

Tabla X.
 Valores promedio en 9 individuos de la cantidad acumulada
 excretadas de los tres productos conteniendo
 ácido acetilsalicílico.

Tiempo (hrs)	Fármaco 1		Fármaco 13		Fármaco 16	
	PROM. mg	D.S	PROM. mg	D.S	PROM. mg	D.S
0.5	1.53	2.62	1.44	2.28	0.98	1.63
1.0	8.86	5.52	7.54	8.23	4.85	5.32
1.5	18.4	10.64	19.67	14.70	11.36	11.75
2.0	29.74	15.56	31.12	18.12	21.87	19.70
2.5	45.41	21.22	44.85	21.77	34.54	22.78
3.0	57.03	23.79	59.86	25.10	49.22	27.36
4.0	88.62	32.64	91.46	27.40	75.66	41.73
6.0	125.0	43.11	153.6	39.36	127.74	55.22
8.0	158.26	49.24	205.68	50.09	184.94	67.41
12.0	186.95	59.27	262.88	67.59	245.83	107.80
22.0	200.62	66.04	324.0	91.62	288.44	127.98
24.0	201.65	66.46	325.93	93.68	307.92	127.49
30.0	203.07	67.01	334.34	104.39	309.73	128.03

TABLA XI.
VALORES PROMEDIO EN 9 INDIVIDUOS DEL PORCIENTO DE LA CANTIDAD
EXCRETADA DE LOS DIFERENTES FARMACOS ESTUDIADOS.

TIEMPO horas	FARMACO					
	1		13		16	
	MED	D.S	MED	D.S	MED	D.S
0.5	0.5	0.8	0.3	0.5	0.2	0.3
1.0	2.7	1.7	1.5	1.6	1.0	1.1
1.5	5.7	3.3	3.9	2.9	2.3	2.4
2.0	9.2	4.8	6.2	3.6	4.4	3.9
2.5	14.0	6.5	9.0	4.4	6.9	4.6
3.0	17.5	7.3	12.0	5.0	9.8	5.5
4.0	27.3	10.0	18.3	5.5	15.1	8.3
6.0	38.5	13.3	30.7	7.9	25.5	11.0
8.0	48.7	15.2	41.1	10.0	37.0	13.5
12.0	57.5	18.2	52.6	13.5	49.2	21.6
22.0	61.7	20.3	64.8	18.3	57.7	25.6
24.0	62.0	20.5	65.2	18.7	61.6	25.5
30.0	62.4	20.7	66.9	20.9	61.9	25.6

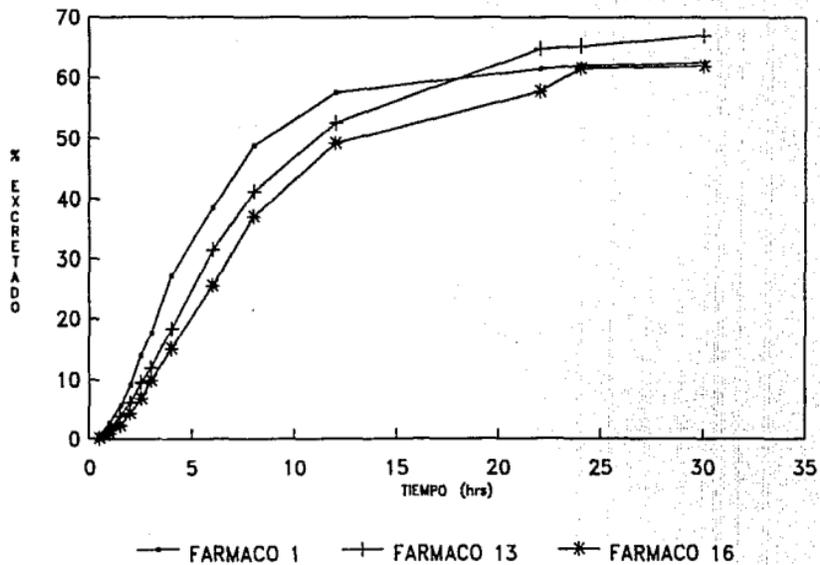


FIG.6 VALORES PROMEDIO DEL PORCIENTO ACUMULADO EXCRETADO DE LOS FARMACOS EN ESTUDIO.

V.- ANALISIS DE RESULTADOS.

5.1. Desintegración.

La monografía individual (10) para la aspirina no especifica el tiempo de desintegración de productos que contienen ácido acetilsalicílico, por lo que los valores límite se tomaron de acuerdo a lo especificado en la prueba general, la cual indica que en 5min deben desintegrarse las 6 tabletas. En caso de no desintegrarse se repetira la prueba con 12 tabletas más y de las 18 tabletas empleadas por lo menos deberán desintegrarse 16 para aceptar la prueba.

En la tabla II se muestran los resultados y se puede observar que los productos 12, 13 y 14 presentaron tiempos más largos lo cual es de esperarse ya que estos productos eran de liberación prolongada.

5.2. Variación de peso.

Los resultados de la prueba de variación de peso se presentan en la tabla II, en ella se observa que para las tabletas sólo los lotes 2 y 9 se encuentran dentro de los límites especificados por la USP XXII (5% de variación), y los demás lotes 1, 3 al 8, 10, 11 y 15 al 17 se encuentran fuera de especificaciones.

En el caso de las cápsulas, todos los lotes (12, 13 y 14) se encuentran dentro de los límites especificados por la USP (± 15).

5.3. Valoración de ácido acetilsalicílico.

La USP XXII establece que el contenido de ácido acetilsalicílico en tabletas no debe ser menor del 90% ni mayor del 110% de la cantidad especificada en el marbete, para las cápsulas de liberación prolongada, el contenido por cada unidad no debe ser menor de 93% ni mayor del 107% y para tabletas de liberación prolongada no menor de 95% y no mayor de 105% .

En la tabla II se puede observar que los productos 1, 2, 3, 8, 9, 10, 11, 13, 15, 16 y 17 se encuentran dentro de las especificaciones antes mencionadas, los lotes 7, 12, y 14 se encuentran cantidades menores a los límites, los productos 4, 5 y 6 tienen dosis mayores a los límites especificados en la USP XXII. (Los lotes del 12 al 16 son formulaciones de liberación prolongada).

Para el estudio de biodisponibilidad los productos seleccionados eran equivalentes cumpliendo con los requerimientos.

5.4. Estudio in-vitro.

La determinación de ácido acetilsalicílico en solución amortiguadora de acetatos $\text{pH}=4.5 \pm 0.05$ mostró una linealidad satisfactoria en el intervalo de concentración de 100 a 1000 $\mu\text{g/ml}$ (figura 1), con un coeficiente de determinación de 0.9992 y un coeficiente de variación entre 0.973 a 1.451 (tabla V), por lo que el método se consideró adecuado para realizar el estudio de disolución.

5.4.1. Perfil de disolución de los 17 lotes de los diferentes productos.

Al analizar los resultados de la prueba de disolución de los productos de liberación normal, (figuras 2 y 3) se puede observar que a excepción del lote 5, los productos de liberación normal cumple con lo especificado por la USP XXII la cual indica que debe disolverse no menos del 80% de la cantidad indicada en el marbete en 30 minutos.

Para las formulaciones de liberación prolongada no se encontró información en la literatura acerca de la disolución de este tipo de productos; las especificaciones de la prueba fueron proporcionadas por uno de los laboratorios participantes siendo éstas las siguientes:

30min. mayor o igual al 40%

60min. mayor o igual al 60%

120min mayor o igual al 75%

En base a estas especificaciones, se puede observar tanto en la tabla VI como en la figura 4 que los productos que no cumplen con estas especificaciones con los productos 13 y 16 pues presentan una disolución baja en comparación con los productos 12, 14, 15 y 17 que son también de liberación prolongada.

5.4.2. Cinética de disolución.

Se determinó el comportamiento cinético de los diferentes productos que contienen ácido acetilsalicílico, encontrándose que los lotes siguen una cinética de primer orden.

Los valores de la constante de disolución y de los tiempos de vida media se presentan en la tabla XII, en la que se puede observar

que la vida media varió entre 6.51 y 55.44min.

Los productos de liberación lenta presentaron valores más altos lo cual era de esperarse por la mismas características de los productos.

Los tiempos medios de disolución calculados utilizando el método de Yamaoka (Tabla XII), se encuentran entre 12.7 y 29.8min para los de liberación rápida entre 30 y 60min. (4, 7)

5.5. Estudio in-vivo.

La aspirina ha sido catalogada entre los productos cuya biodisponibilidad es susceptible al efecto de factores de formulación (16). Considerando además que la presentación en liberación sostenida está sujeta a estudios de biodisponibilidad en otros países (6, 3) se consideró importante evaluar la calidad biofarmacéutica de los mismos.

5.5.1. Estudio de biodisponibilidad.

Se seleccionaron los lotes 13 y 16 ya que fueron los que presentaron perfiles de disolución bajos (figuras 2 y 4), cumpliendo con todas las pruebas de control de calidad realizadas por lo que se consideró interesante evaluar si estas formas presentaban "in-vivo" las mismas características.

Los productos fueron comparados con el producto 1 el cual fue seleccionado como patrón de referencia.

Para el estudio se seleccionó un diseño cruzado, por 2 razones:

- 1.- Reducir la variabilidad biológica entre sujetos.
- 2.- Reducir la variación debida al tiempo al realizar el estudio

de biodisponibilidad con el mismo número de voluntarios por producto.

En la tabla X se presentan los datos promedio de cantidad acumulada excretada respectivamente para cada uno de los productos estudiados, en la que se puede observar que después de la administración del producto innovador se eliminó en promedio un 70% después de 30 horas.

Estos valores concuerdan con los reportado en la literatura (14) que indica que se excreta entre el 30 y 70% en 30 horas.

La figura 6 se esquematiza los valores obtenidos en porciento; se puede observar que a las tres horas hay diferencias significativas en el porcentaje excretado, sin embargo conforme pasa el tiempo las gráficas se asemejan más a las 10 horas que es en donde no se observan diferencias.

Considerando que las gráficas de velocidad de excreción semejan lo que sucede en plasma (2, 6) se elaboró la figura 7 en la que se observa que las formulaciones de los fármacos 13 y 16, presentan características de una liberación más lenta; puesto que se puede observar un absorción más retardada; sin embargo no presentan características de liberación prolongada ya que el intervalo de tiempo en el que se encuentra la velocidad máxima de excreción es semejante que el de liberación normal.

5.5.2. Determinación de ácido acetilsalicílico.

Analizando los resultados de las curvas patrón obtenidas al cuantificar los salicilatos en orina por el método de Trinder (Tablas VII, VIII, IX y figura 5) se encontró que la

linealidad es satisfactoria en el intervalo de concentraciones de 40 a 500µg/ml con un coeficiente de correlación promedio de 0.999. Así mismo, los coeficientes de variación obtenidos de 0.32% a 1.98% demuestra la repetibilidad del método. En base a estas características, el método de consideró adecuado para realizar el estudio de biodisponibilidad.

5.5.3. Cinética de eliminación.

En la tabla XIII se muestran los valores de por ciento remanente para ser excretado después de la administración de los diferentes productos en estudio; su representación gráfica se muestra en las figuras 8, 9 y 10 en ellas se observa la cinética de eliminación de los diferentes productos estudiados.

La constante de eliminación de los diferentes productos fue: $0.2086h^{-1}$, $0.1803h^{-1}$ y $0.1549h^{-1}$ respectivamente para los fármacos 1, 13 y 16; por lo que los tiempos de vida media de eliminación son: 3.32h, 3.84h y 4.47h respectivamente, valores que se asemejan a lo reportado en la literatura.

El análisis estadístico demostró que no existen diferencias significativas en la eliminación de los productos estudiados.

Se calculó la biodisponibilidad relativa tomando como referencia el producto innovador y utilizando la fórmula siguiente;

TABLA XII.
Parámetros de disolución de los diferentes productos estudiados
conteniendo ácido acetilsalicílico

CLAVE	CONSTANTE DE DISOLUCION	TIEMPOS MEDIOS DE DISOLUCION
	(min^{-1})	(min)
1	0.0814	19.6
2	0.0762	19.8
3	0.0688	22.3
4	0.0806	14.0
5	0.0583	29.8
6	0.0734	22.0
7	0.1064	12.7
8	0.068	13.87
9	0.0968	20.1
10	0.0650	18.3
11	0.0583	19.2
12	0.0424	30.0
13	0.0125	60.2
14	0.0240	35.03
15	0.0288	42.1
16	0.0175	54.1
17	0.023	43.5

TABLA XIII.
VALORES PROMEDIO DE LA VELOCIDAD REMANENTE PARA SER EXCRETADA
DESPUES DE LA ADMINISTACION DE LOS DIFERENTES PRODUCTOS

TIEMPO MEDIO (hrs)	FARMACO 1	FARMACO 13	FARMACO 16
0.25	186.8	317.34	278.66
0.75	179.46	314.19	273.14
1.25	170.71	298.86	270.42
1.75	159.17	292.94	262.43
2.25	145.47	275.88	247.15
2.75	132.95	257.23	230.44
3.5	98.49	228.14	202.35
5.0	65.34	164.02	139.77
7.0	31.5	107.77	78.25
10.0	11.7	54.59	67.35
16.5	2.55	15.64	19.10
22.5	2.8	7.84	12.18

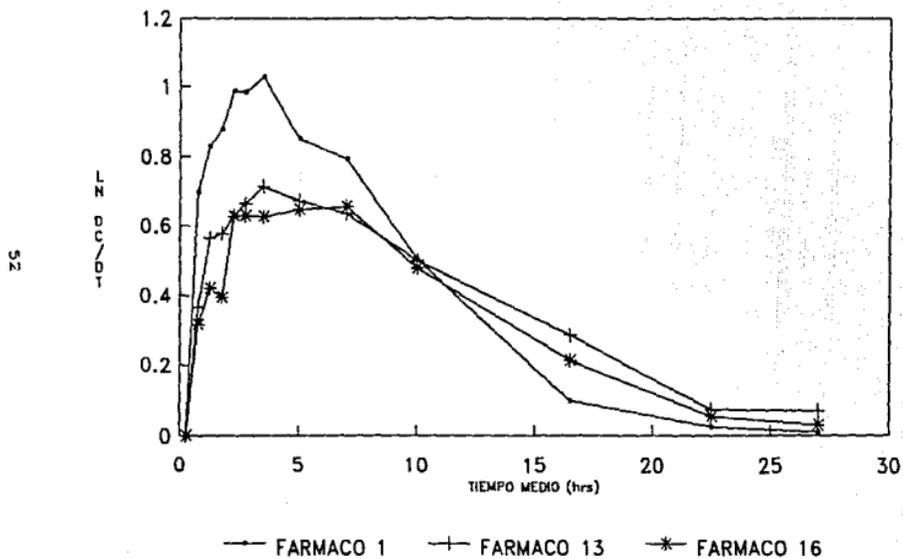


FIG.7 VELOCIDAD DE EXCRECION
DE LOS DIFERENTES FARMACOS

$$F = \frac{A \text{ . p.est.}}{A_1 \text{ . patrón ref}} * \frac{D \text{ ref.}}{D \text{ p. est.}}$$

En donde:

A = La concentración acumulada excretada del producto estudiado.

A₁ = La concentración acumulada excretada del patrón de referencia.

D ref. = Dosis de referencia.

D p. est. = Dosis del producto estudiado.

Se encontró que la biodisponibilidad para los productos estudiados es de 1.0701 para el fármaco 13 y de 0.9914 para el fármaco 16 lo cual demuestra que los productos estudiados son bioequivalentes.

5.5.4. Análisis estadístico de datos.

Con el fin de determinar si existían diferencias entre los productos se realizó un análisis de varianza de dos vías para la cantidad excretada a las 1, 2, 3, y 4 horas encontrándose que a las primeras horas no hay diferencias, sin embargo a las 4 horas se encontraron diferencias significativas entre los tratamientos lo cual indica que el comportamiento de liberación es diferente entre los productos (tabla XIV).

Así mismo, se efectuó un análisis de varianza de dos vías para los siguientes parámetros: vida media de eliminación, T_{max} (Tabla XV y XVI).

Los resultados demostraron que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los datos obtenidos por lo cual indica que los productos son bioequivalentes.

Se determinaron los tiempos medios de residencia; los valores obtenidos se muestran en la tabla XVIII.

El valor obtenido para el fármaco 1 se asemeja al reportado en la literatura. (4) (5)

Para las formulaciones 13 y 16 el tiempo medio de residencia fue mucho más que para la formulación 1, lo que indica nuevamente que el patrón de liberación es diferente entre las formulaciones estudiadas, sin embargo dado que las gráficas de velocidad de excreción muestran que los niveles no permanecen por un periodo más prolongado ni hay cambio en la vida media de eliminación se piensa que estos productos no son de liberación prolongada.

TABLA XIV.
VALORES PROMEDIO DE PORCIENTO REMANENTE PARA SER EXCRETADO
DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE LOS DIFERENTES PRODUCTOS

TIEMPO	PRODUCTO 1	PRODUCTO 13	PRODUCTO 16
0.5	5.23	5.80	5.63
1.0	5.20	5.75	5.61
1.5	5.14	5.70	5.60
2.0	5.10	5.70	5.57
2.5	4.98	5.62	5.51
3.0	4.89	5.55	5.44
4.0	4.60	5.43	5.31
6.0	4.20	5.10	4.94
8.0	3.45	4.70	4.36
12.0	2.46	4.00	4.21
22.0	0.94	2.75	2.95
24.0	1.03	2.06	2.50

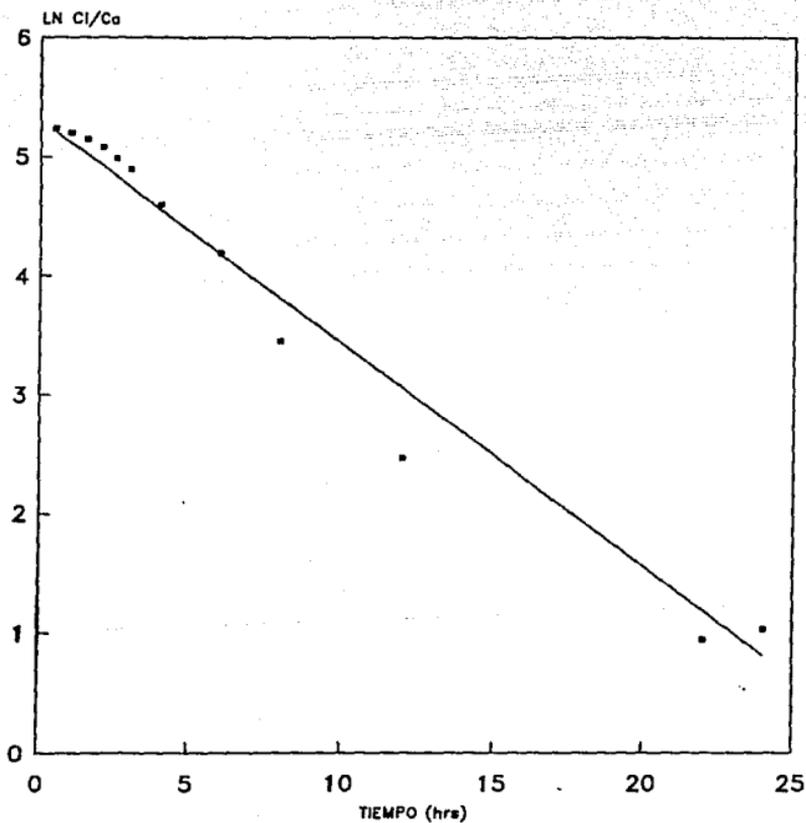


FIG.8 GRAFICA PROMEDIO DE PORCIENTO
 REMANENTE PARA SER EXCRETADO DESPUES
 DE LA ADMINISTRACION DEL PRODUCTO 1.

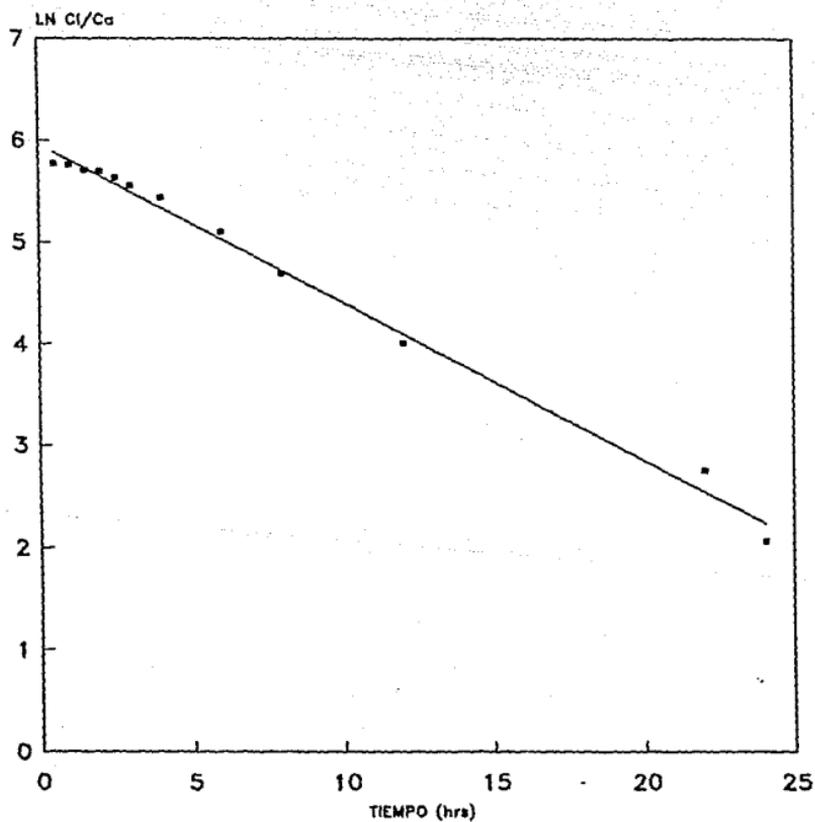


FIG.9 GRAFICA PROMEDIO DE PORCIENTO
 REMANENTE PARA SER EXCRETADO DESPUES
 DE LA ADMINISTRACION DEL FARMACO 13.

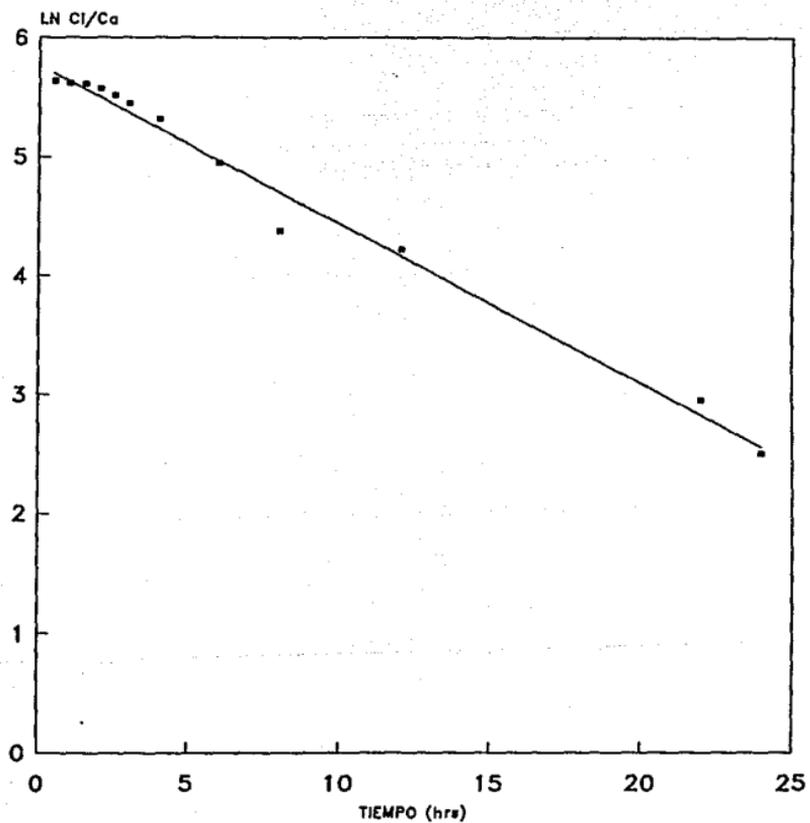


FIG.10 GRAFICA PROMEDIO DE PORCIENTO
REMANENTE PARA SER EXCRETADA DESPUES
DE LA ADMINISTRACION DEL FARMACO 16.

TABLA XV.

**ANALISIS DE VARIANZA DE DOS VIAS
PARA LA CANTIDAD EXCRETADA A LAS 4 HORAS**

Fuente de variación	G.L	S.S	M.S	F obtenida	F Tablas
TOTAL	26	2519.4			
SEMANA	2	89.4	44.7	0.563	N.S
TRATAMIENTO	2	713.2	356.6	4.491	SI. S
INTERACCIONES	4	287.6	71.9		
ERROR	16	1429.3	79.4		

G.L = Grados de libertad

S.S = Suma de cuadrados

M.S = Cuadrado medio

N.S = No significativas

SI. S = Si significativas

TABLA XVI.

ANÁLISIS DE VARIANZA PARA EL TIEMPO DE VIDA MEDIA DE
ELIMINACION DE LOS DIFERENTES PRODUCTOS ESTUDIADOS.

Fuente de variación	G.L	S.S	M.S	F obtenida	F tablas
Total	26	70.6667			
Suj.	8	16.3333	2.0417		
Grupo	2	1.1667	0.5833	0.2056	N.S
Suj/gpo	6	15.1667	2.5278	0.8909	N.S
Semanas	2	5.0556	2.5278	0.8909	N.S
Tratamiento	2	9.5556	4.7778	1.6839	N.S
Error	14	39.7222	2.8373		

G.L = Grados de libertad

S.S = Suma de cuadrados

M.S = Cuadrado medio

N.S = No significativas

TABLA XVII
ANALISIS DE VARIANZA DE DOS VIAS PARA
Tmax.

Fuente de variación	G.L	S.S	M.S	F obtenida	F tablas
Total	26	70.6667			
Suj.	8	16.3333	2.0417		
Grupo	2	1.1667	0.5833	0.2056	N.S
Suj/gpo	6	15.1667	2.5278	0.8909	N.S
Semanas	2	5.0556	2.5278	0.8909	N.S
Tratamiento	2	9.5556	4.7778	1.6839	N.S
Error	14	39.7222	2.8373		

G.L = Grados de libertad

S.S = Suma de cuadrados

M.S = Cuadrado medio

N.S = No significativas

* F experimental menor que F de tablas.

TABLA XVIII.
ANALISIS DE VARIANZA DE DOS VIAS PARA
T_{1/2}.

Fuente de variación	G.L	S.S	M.S	F obtenida	F Tablas
Total	26	49.1559			
Suj.	8	12.6954	1.5869		
Grupo	2	1.1241	0.5620	0.3289	N.S
Suj/gpo	6	11.5713	1.9286	1.1285	N.S
Semanas	2	3.1402	1.5701	0.9187	N.S
Tratamiento	2	9.3946	4.6973	2.7486	N.S
Error	14	23.9256	1.7090		

G.L = Grados de libertad

S.S = Suma de cuadrados

M.S = Cuadrado medio

N.S = No significativas

TABLA XIX.
TIEMPOS MEDIOS DE RESIDENCIA (HORAS)
DE LOS DIFERENTES PRODUCTOS ESTUDIADOS.

VOLUNTARIO	FARMACO 1	FARMACO 13	FARMACO 16
1	7.9	11.9	5.9
2	5.6	8.5	12.4
3	9.2	11.5	17.2
4	6.9	6.7	10.4
5	5.3	9.3	7.3
6	8.7	6.4	8.8
7	5.8	7.6	6.04
8	5.6	13.6	10.6
9	6.5	9.3	9.4
PROM.	6.8	9.4	9.8
D.S.	1.373	2.342	3.328

VI.- CONCLUSIONES.

Se encontró que, de los 17 lotes estudiados, la mayoría cumplen con las pruebas de control de calidad como con la desintegración, disolución y valoración.

Respecto a variación de peso, el 75% de los productos no cumplió con las especificaciones.

El método analítico utilizado en la prueba de disolución fue lineal y reproducible en el rango de concentraciones de 100 a 1000 $\mu\text{g/ml}$ con un coeficiente de correlación de 0.999 y un coeficiente de variación menor a 1.5% por lo cual se consideró adecuado para realizar el estudio de disolución de los diferentes lotes.

Se evaluó la disolución de los diferentes lotes conteniendo ácido acetilsalicílico como único principio activo, encontrándose una variabilidad considerable en el comportamiento de disolución entre ellos.

Todos los productos presentaron una cinética de primer orden.

El método analítico utilizado para cuantificar salicilatos en orina fue lineal y reproducible en el rango de concentraciones de 40 a 500 $\mu\text{g/ml}$ con un coeficiente de correlación de 0.999 y un coeficiente de variación menor a 2% por lo cual fue considerado adecuado para realizar el estudio de biodisponibilidad.

Para el estudio de biodisponibilidad se utilizaron 2 productos de liberación prolongada los cuales presentaron disoluciones bajas y cumplieron con las pruebas de control de calidad. Como referencia o control se utilizó una tableta de liberación normal (lote 1) la cual fue adquirida en los Estados Unidos.

Los resultados mostraron que efectivamente los lotes 13 y 16 no presentan características de liberación prolongada.

El análisis de varianza demostró que existen diferencias estadísticamente significativas entre los productos estudiados a las 3 y 4 horas, así mismo los tiempos medios de residencia fueron mayores para estos productos, lo cual demuestra nuevamente, la liberación más lenta de los mismos pero no se asemeja al patrón reportado en la literatura para la liberación de estos productos. En base a los resultados se puede concluir que el medio de disolución empleado puede considerarse útil sólo para el control de calidad de las formas farmacéuticas de liberación normal ya que no refleja lo que sucede in-vivo para otro tipo de formulación. Sería conveniente efectuar un estudio con diferentes medios de disolución con el fin de determinar el medio idóneo que refleje tanto el comportamiento in-vitro como in-vivo con el fin de garantizar la calidad biofarmacéutica de los productos nacionales que contengan ácido acetilsalicílico como único principio activo y que sean de liberación prolongada.

VII
APENDICE
I

DATOS DE DISOLUCION DE LOS DIFERENTES
PRODUCTOS ESTUDIADOS CONTENIENDO
ACIDO ACETILSALICILICO.

APENDICE I.

VALORES PROMEDIO DEL % DISUELTO DE LOS DIFERENTES
PRODUCTOS ESTUDIADOS CONTIENDO ACIDO ACETILSALICILICO

PRODUCTOS

	1	2	3	4	5	6
TIEMPO	% Dis.					
(hrs)						
5	17.7	20.9	19.3	36.6	19.9	21.7
10	36.8	43.4	28.0	54.1	17.3	29.9
20	66.4	69.4	54.6	82.8	32.7	56.0
30	89.5	88.6	80.7	94.2	58.8	81.3
40	100.0	97.9	92.2	95.3	80.1	92.7
50	102.7	101.6	95.7	94.9	92.9	96.8
60	103.3	102.3	95.7	94.2	96.0	96.8

% Dis. = % Disuelto.

VALORES PROMEDIO DEL % DISUELTO DE LOS DIFERENTES
PRODUCTOS ESTUDIADOS CONTENIENDO ACIDO ACETILSALICILICO

TIEMPO (hrs)	PRODUCTOS				
	7	8	9	10	11
	%Dis.	%Dis.	%Dis.	%Dis.	%Dis.
5	31.6	29.1	16.0	26.8	22.9
10	62.5	47.6	39.9	39.3	32.8
20	87.9	72.6	74.1	67.5	61.1
30	95.2	90.2	92.6	87.9	83.5
40	94.9	92.5	99.7	93.5	91.3
50	94.4	92.7	104.7	95.1	92.9
60	93.8	92.7	104.7	95.0	93.0

%Dis. = % Disuelto

VALORES PROMEDIO DEL % DISUELTO DE LOS DIFERENTES
PRODUCTOS ESTUDIADOS CONTENIENDO ACIDO ACETILSALICILICO

	PRODUCTOS					
	12	13	14	15	16	17
TIEMPO	%Dis.	%Dis.	%Dis.	%Dis.	%Dis.	%Dis.
(hrs)						
5	14.5	6.8	13.5	13.6	3.3	5.2
10	19.5	8.8	16.3	15.4	6.8	11.7
20	37.0	16.7	35.4	26.7	16.0	25.2
30	58.8	25.2	54.4	42.6	27.1	43.2
40	75.9	32.5	68.7	57.1	39.0	57.2
50	87.5	40.0	77.6	70.8	50.2	68.9
60	93.1	47.0	84.0	79.9	60.0	78.3
80	94.9	56.3	89.1	88.9	71.5	85.2
100	95.0	69.2	92.0	94.4	81.2	88.9
120	94.6	78.8	92.9	95.8	85.9	93.2

APENDICE
II
PROTOCOLO EXPERIMENTAL PARA EL ESTUDIO
DE BIODISPONIBILIDAD.

PROCOLO EXPERIMENTAL PARA EL ESTUDIO DE BIODISPONIBILIDAD....

1.- Para participar en el estudio, es necesario que el voluntario no padezca reacción alérgica ni sea hipersensible a ácido acetilsalicílico o a ácido salicílico.

2.- No debe tomar medicamento o alcohol por lo menos una semana antes del estudio ni durante el mismo. Notificar al responsable del estudio en caso contrario.

3.- No tomar alimento después de las 11 PM; un día antes del estudio .

El sujeto podrá tomar un desayuno ligero 4 horas después de la administración del medicamento que consistirá : fruta, gelatina, ensalada y sandwich.

4.- Tomar 150ml de agua a los siguientes tiempos 0.0, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0 y después ad libitum.

5.- Se colectarán las muestras de orina a los siguientes tiempos: 0.0, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0, 12.0, 22.0, 24.0 y 30.0 horas.

6.- Mida el volumen total de la orina en una probeta y coloque una alícuota de dicha orina en un tubo de ensayo, aproximadamente 3/4 del tubo, tape perfectamente con el papel parafilm y coloque las muestras de orina en el congelador inmediatamente después de su colección; anotando el volumen excretado.

7.- Para las muestras de orina de 12 a 24 horas coloque en el mismo recipiente (en el refrigerador), toda la orina producida en ese intervalo de tiempo, mida cuidadosamente el volumen total de orina producido; tomar y conservar las alícuotas como se indicó en el paso anterior.

8.- No olvidar, después de coleccionar cada muestra a los diferentes tiempos, colocarla en el congelador a -10°C y anotar el volumen de orina excretado.

9.- Se debe tener cuidado que los tubos para las muestras de orina estén perfectamente etiquetados para evitar cualquier tipo de confusión, ya sea de horario o muestras de otro voluntario.

APENDICE

III

**HOJA DE CONSENTIMIENTO PARA EL ESTUDIO DE BIODISPONIBILIDAD
Y HOJA DE EFECTOS SECUNDARIOS DEL ACIDO ACETILSALICILICO.**

HOJA DE CONSENTIMIENTO PARA EL ESTUDIO DE
BIODISPONIBILIDAD DE ACIDO ACETILSALICILICO

NOMBRE:

DIRECCION:

TELEFONO:

EDAD: años

ESTATURA: m

SEXO: MASCULINO

PESO: Kg

En forma voluntaria y en pleno uso de mis facultades mentales, hago constar que he sido informado sobre los peligros en que puedo incurrir al participar en esta investigación sobre productos comerciales de ácido acetilsalicílico.

La información recibida y la cual he leído cuidadosamente se anexa en este documento.

Igualmente hago constar que seguiré fielmente todas las instrucciones recibidas con respecto a la toma del medicamento y recolección de las muestras.

FECHA: / /

FIRMA

EFFECTOS SECUNDARIOS DEL

ACIDO ACETILSALICILICO

A) EFECTOS GASTRICOS:

- irritacion de la mucosa gástrica y molestia epigástrica.
- a dosis altas la úlcera peptica se puede ver incrementada, así mismo puede presentarse dispepsia, hemorragia gástrica y la gastritis erosiva.
- pérdida de sangre.

B) EFECTOS SOBRE SANGRE:

- Disminución del tiempo de coagulación.
- hipoprotrombinemia (dosis altas)

C) EFECTOS SOBRE GLANDULAS ENDOCRINAS:

- influyen en medula, corteza suprarrenal y tiroides

D) EFECTOS METABOLICOS Y RESPIRATORIOS:

- estimulan la respiración (aumenta consumo de O)
- desacoplamiento de fosforilacion oxidativa

E) EFECTO SOBRE RIONES:

- irritacion renal.
- diuresis.

NOTA: LOS EFECTOS MARCADOS EN LOS INCISOS B,C,D y E SE PRESENTAN A CONCENTRACIONES MUY ELEVADAS DE ACIDO ACETILSALICILICO (1 gramo por dia).

APENDICE

IV

**DATOS DE CANTIDAD ACUMULADA EXCRETADA DE LOS PRODUCTOS
ESTUDIADOS QUE CONTIENEN ACIDO ACETILSALICILICO.**

VALORES DE LA CANTIDAD ACUMULADA EXCRETADA DESPUES DE LA ADMINISTRACION DEL FARMACO 1, A LOS DIFERENTES VOLUNTARIOS

Tiempo	Voluntario								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0.5	2.1	3.1	8.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1.0	13.1	17.2	11.9	15.2	5.7	8.8	0.0	4.5	3.4
1.5	28.2	38.4	17.8	23.4	13.7	13.2	0.0	22.3	8.6
2.0	46.3	57.7	26.1	34.7	22.3	25.2	0.0	35.4	20.0
2.5	71.7	76.8	30.6	65.3	34.7	39.1	6.9	48.8	34.8
3.0	90.7	93.5	36.6	74.4	52.6	45.9	19.3	61.4	38.9
4.0	123.8	125.4	60.9	144.5	76.6	78.3	42.3	83.4	62.4
6.0	168	182	93.1	178.7	128.8	98.7	42.3	121.4	112
8.0	195.5	211.2	128.2	213	167.7	163.1	42.3	145	158.4
12.0	229.1	229.2	181.1	285	170.8	203.1	58.1	154.5	171.7
22.0	256.9	240.2	212.5	299.1	171.1	234.4	58.1	161.6	171.7
24.0	261.7	240.6	212.5	299.1	171.5	235.6	58.1	161.6	174.2
30.0	269.8	240.6	212.5	299.1	172.4	235.6	58.1	162.8	176.8

VALORES DE LA CANTIDAD ACUMULADA EXCRETADA DESPUES DE LA ADMINISTRACION DEL FARMACO 13, A LOS DIFERENTES VOLUNTARIOS

Tiempo	Voluntario								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0.5	0.9	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	0.0	6.9	1.2
1.0	4.2	0.0	0.0	6.3	0.0	17.0	9.3	25.7	5.4
1.5	16.5	8.6	0.0	26.6	2.8	32.1	25.1	49.6	15.8
2.0	32.4	22.4	0.0	42.5	11.1	48.2	40.1	61.5	21.9
2.5	49.5	47.8	3.1	55.6	19.4	71.0	52.7	73.2	31.4
3.0	71.3	64.2	7.7	69.2	32.5	93.1	65.4	86.5	48.9
4.0	116.3	82.3	29.4	108.7	64.1	112.8	91.5	115.7	102.4
6.0	192.8	154.4	58.1	180.7	132.0	195.1	149.1	148.7	171.5
8.0	266.0	195.4	107.3	252.6	162.8	265.0	189.4	180.5	232.2
12.0	372.6	249.0	139.5	285.2	181.0	326.0	232.1	286.5	294.1
22.0	500.9	287.1	195.8	300.8	229.3	375.4	257.1	419.1	352.3
24.0	508.1	287.1	195.8	300.8	229.3	382.6	257.1	419.1	353.5
30.0	535.9	287.1	195.8	300.8	229.3	398.0	257.1	450.3	354.8

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

VALORES DE LA CANTIDAD ACUMULADA EXCRETADA DESPUES DE LA
ADMINISTRACION DEL FARMACO 16, A LOS DIFERENTES VOLUNTARIOS

Tiempo	Voluntario								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0.5	0.9	0.0	0.0	0.0	0.0	4.1	0.0	3.9	0.0
1.0	11.4	0.0	0.0	5.9	0.0	15.2	0.0	7.7	3.5
1.5	19.7	0.0	0.0	16.1	0.0	33.0	0.0	24.1	9.4
2.0	45.0	18.2	0.0	29.2	0.0	51.5	0.0	42.9	10.1
2.5	54.9	27.8	0.0	46.5	29.0	70.6	9.0	57.6	15.5
3.0	75.9	46.4	2.3	58.1	29.0	92.7	41.5	74.8	22.3
4.0	115.8	65.1	11.6	92.2	29.0	149.1	62.6	108.0	47.6
6.0	150.1	100.4	44.6	168.9	57.1	215.5	131.5	188.5	93.1
8.0	225.6	187.7	71.5	245.5	106.9	277.2	152.9	256.5	140.7
12.0	257.0	244.7	108.0	397.9	123.4	369.4	175.6	382.6	153.9
22.0	257.0	316.9	175.4	497.6	123.4	407.7	175.6	449.2	193.2
24.0	257.0	371.8	270.1	497.6	123.4	410.9	175.6	471.7	193.2
30.0	257.0	371.8	270.1	497.6	127.2	423.4	175.6	471.7	193.2

**PROMEDIOS Y DESVIACIONES ESTANDAR DE LA CANTIDAD ACUMULADA
EXCRETADA DE LOS DIFERENTES FARMACOS.**

TIEMPO	FARMACO 1		FARMACO 13		FARMACO 16	
	PROM.	D.S.	PROM.	D.S.	PROM.	D.S.
0.5	1.48	2.60	1.44	2.28	0.98	1.63
1.0	8.86	5.52	7.54	8.23	4.85	5.32
1.5	18.40	10.64	19.67	14.70	11.36	11.75
2.0	29.74	15.56	31.12	18.12	21.87	19.70
2.5	45.41	21.22	44.85	21.77	34.54	22.78
3.0	57.03	23.79	59.86	25.10	49.22	27.36
4.0	88.62	32.64	91.46	27.40	75.66	41.73
6.0	125.00	43.11	153.60	39.36	127.74	55.22
8.0	135.03	65.44	205.68	50.09	184.94	67.41
12.0	186.95	59.27	262.88	67.59	245.83	107.80
22.0	200.62	66.04	324.20	91.62	288.44	127.98
24.0	201.65	66.89	325.93	93.68	307.92	127.46
30.0	203.07	67.08	334.34	104.39	309.73	128.03

VIII.- BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Trinder. Biochemistry J. 57 301-303 (1953).
- 2.- Levy Cp Holestes J. med. 64 3002-3006 (1964).
- 3.- Reprinted From. The J. Am. Pharm. 517 2 107-112 (1977).
- 4.- Yamaoka, Nakagawa and Toyozo. J. Pharmk and Biophar.
6 6 547-558 (1978).
- 5.- Riegelman and Collier J. Pharmk and Biophar.
80 509-533 (1982).
- 6.- Nieder Von M. Arzneim - Forsch. 33 439-445 (1983).
- 7.- Tanigawara, Yamaoka. Chem. Phar. Bull.
20 (3) 1088-1099 (1982).
- 8.- J. M. Alache. Biofarmacia. Ed. El Manual moderno.
86-125 (1982).
- 9.- Bowman y Rand. FARMACOLOGIA Bases Bioquimicas y
Patológicas con aplicaciones clinicas Ed. Interamericana
2da Edición pag. 16.15-16.20 (1984).
- 10.- The United States Pharmacopeia USP XXII.
National Formulary (1990).
- 11.- The Merck Index 11 Edition Meck & CO Inc. (1989).
- 12.- PLM Diccionario de especialidades Farmacéuticas (1989).
- 13.- Remington Pharmaceutical Science (1970).
- 14.- Gibaldi, Milo. Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics
2da Edition ED. LEAFEBIGER p. 38 (1977).

- 15.- Goodman y Gilman. Bases Farmacológicas de la Terapéutica
5ª Edición pag. 274 (1978).
- 16.- S. M. A. Rodríguez. Influencia de los estearatos metálicos
y de las manipulaciones farmacéuticas sobre la velocidad de
disolución de las formas farmacéuticas sólidas. TESIS
PROFESIONAL U.V. (1975).
- 17.- Klaus Florey. Analytical profiles of Drug Substances.
Vol. 8 Academic Press New York. pag. 1-46 (1979).
- 18.- Rowland, Riegelman, Harris and Sholkoff.
J. Pharm. S. 61 3 March. p. 379-385 (1972).