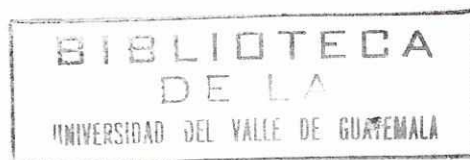


**“ESTUDIO DE BIODISPONIBILIDAD Y  
BIOEQUIVALENCIA DE PRODUCTOS  
INYECTABLES DE DICLOFENACO SODICO A  
DOBLE CIEGO CRUZADO”**

**Universidad del Valle de Guatemala**  
Facultad de Ciencias y Humanidades  
Departamento de Química Farmacéutica

**“ESTUDIO DE BIODISPONIBILIDAD Y  
BIOEQUIVALENCIA DE PRODUCTOS  
INYECTABLES DE DICLOFENACO SODICO A  
DOBLE CIEGO CRUZADO”**

**Mario Emilio Ochoa Arango**




**TRABAJO DE GRADUACION**  
Presentado para optar al grado académico de  
Licenciatura en Química Farmacéutica

**Guatemala**  
**1998**

Vo.Bo.

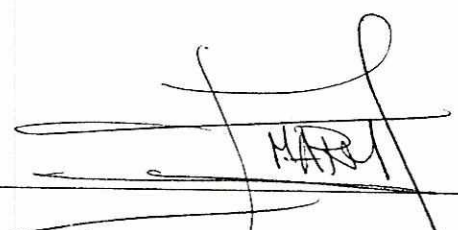
f.



Licenciado Marco Antonio Ramos Midence  
Director General de Planta Unipharm, S.A.  
Asesor del Estudio


Tribunal Examinador:

f.



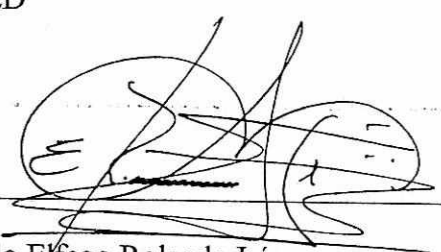
Licenciado Marco Antonio Ramos Midence  
Director General de Planta Unipharm, S.A.  
Asesor del Estudio

f.



Licenciada Ana María Muñoz  
Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos  
CEGIMED

f.



Licenciado Elfege Rolando López  
Director Departamento de Química Farmacéutica  
Universidad del Valle de Guatemala

Fecha de aprobación:

31 de julio de 1998.

A mi Esposa:

Claudia Eugenia Mecías de Ochoa

A mis Hijas:

Ariana Cloudiya María Ochoa Mecías  
Emily Sophia Ochoa Mecías

A mis padres:

María Cristina Arango vda. de Ochoa  
Mario Emilio Ochoa Urraca Q.E.P.D.

A mis hermanos:

Marta Cristina Ochoa Arango  
Rita María Ochoa Arango  
José Antonio Ochoa Arango

A mis catedráticos

A mis compañeros de trabajo

A mis amigos

A Dios

## RESUMEN

El presente trabajo evaluó la biodisponibilidad y la bioequivalencia entre dos productos inyectables de diclofenaco sódico (DOLO-FENIL®75 y Producto R®), después de la administración de dosis únicas por vía intramuscular profunda a ocho sujetos clínica y biológicamente sanos. La administración de ambos productos siguió el orden de cuadrante latino a doble ciego cruzado, en el cual cada sujeto fue su propio testigo o blanco.

La evaluación de la farmacocinética del diclofenaco sódico se realizó mediante cuantificación en muestras de plasma, las cuales fueron extraídas a lo largo de 10 horas después de la administración de cada medicamento. El método analítico utilizado fue cromatografía líquida de alta resolución.

Los parámetros de biodisponibilidad establecidos fueron tiempo máximo (T<sub>max</sub>), Concentración plasmática máxima (C<sub>max</sub>), Area bajo la curva (AUC). La medida secundaria utilizada para evaluar la posible bioequivalencia fue la relación Concentración máxima / Area bajo la curva (C<sub>max</sub>/AUC).

Se observó variabilidad en los resultados de los parámetros de biodisponibilidad evaluados, el origen de éstas fue principalmente atribuido a la variación dentro de cada grupo de datos (datos de cada medicamento) y no a la variación existente entre los dos grupos comparados (un medicamento contra el otro), dichas variaciones individuales son característica de una administración intramuscular ya que dependerán de la fisiología del sujeto.

Las relaciones de Concentración plasmática máxima / Area bajo la curva para DOLO-FENIL®75 tuvieron un promedio de 0.5377/hora  $\pm$  0.1498/hora y para

Producto R® de 0.5713/hora  $\pm$  0.1649/hora, valores que, al compararse estadísticamente mediante el análisis de varianza, establecieron que la hipótesis nula (condición de bioequivalentes o que no existe diferencia significativa entre ambos) no se puede rechazar.

## *CONTENIDO*

	Páginas
I. INTRODUCCION	1
II. MARCO CONCEPTUAL	3
A. Antecedentes	3
B. Justificación	9
C. Planteamiento del Problema	9
D. Alcances y Limitaciones	9
1. Alcances del Estudio	9
2. Limitaciones del Estudio	10
III. MARCO TEORICO	11
A. Historia	11
B. Equivalencias	12
C. Requisitos para realizar un estudio de Biodisponibilidad	15
D. Elección de las condiciones experimentales	15
E. Elección de la modalidad de administración	17
F. Modalidades de la administración	19
G. Medio biológico analizado	20
H. Cronología del análisis	20
I. Métodos de cuantificación	21
J. Evaluación de la biodisponibilidad de un principio activo	21
K. Características fisicoquímicas del diclofenaco	22
L. Características farmacológicas del diclofenaco	23
M. Validación de una metodología analítica	26
N. Análisis matemático	28

O. Análisis estadístico	29
P. Definiciones	32
Q. Últimas tendencias para establecer bioequivalencia	35
IV. MARCO METODOLÓGICO	37
A. Objetivos	37
1. Objetivo General	37
2. Objetivos Específicos	37
B. Hipótesis	38
C. Variables	38
1. Variables Independientes	38
2. Variables Dependientes	38
D. Población y Muestra	39
1. Universo	39
2. Muestra	39
E. Procedimiento	39
1. Criterios para la selección de los sujetos	39
2. Selección de sujetos	40
3. Administración de los medicamentos	41
4. Alimentación	43
5. Extracción de las muestras de sangre	43
6. Tratamiento de muestras	44
7. Análisis Cromatográfico	46
F. Análisis Estadístico	47
G. Diseño de Estudio	47
V. Marco Operativo	49
A. Recopilación y tratamiento de los datos	49
1. Cálculo del área bajo la curva	49
2. Tratamiento Estadístico	50

3. Prueba de Hipótesis	53
B. Recursos	54
1. Recursos humanos	54
2. Recursos materiales	55
2.1 Equipo	55
2.2 Reactivos	56
2.3 Cristalería	57
2.4 Recursos Físicos	57
2.5 Aspectos Económicos	58
VI. RESULTADOS	59
VII. DISCUSION DE RESULTADOS	65
VIII. CONCLUSIONES	70
IX. RECOMENDACIONES	72
X. BIBLIOGRAFIA	73
INDICE DE ANEXOS	

## I. INTRODUCCION

El diclofenaco pertenece al grupo de los orto-amino-fenilcetoácidos (FENACE) catalogados por su acción farmacológica y grupo estructural como antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Es un inhibidor de la ciclooxigenasa que posee actividad analgésica y antiinflamatoria, su potencia es mayor que la indometacina, el naproxeno y otros medicamentos.

El desarrollo de nuevas marcas en el mercado, que utilizan la misma sal y la misma forma farmacéutica, genera la necesidad de hacer estudios de biodisponibilidad que demuestren la bioequivalencia de éstas con la forma farmacéutica de marco o de referencia.

Mediante el presente trabajo se cuantificará la biodisponibilidad de dos preparados inyectables de diclofenaco sódico comercializados, en Guatemala (DOLO-FENIL<sup>®</sup>75) y Argentina (Producto R<sup>®</sup>), a la vez se comprobará si existe bioequivalencia entre ambos productos cuando se administran en dosis únicas de 75 mg por vía intramuscular profunda.

El estudio se realiza a doble ciego cruzado, por lo que los ocho sujetos reciben sucesivamente, pero en orden aleatorio, los dos medicamentos a comparar, siendo cada sujeto su propio testigo. Lo anterior reduce la importancia de la variación individual de los componentes de la muestra.

El diseño del presente estudio es similar al publicado en 1988 por una revista especializada en reumatología. ( 4 ) En dicho estudio se evaluó la bioequivalencia de 4 productos comerciales que contenían diclofenaco sódico administrados a 8 sujetos clínica y biológicamente sanos, por lo que se asumen como válidos los parámetros utilizados para evaluar biodisponibilidad y bioequivalencia.

La selección de la muestra se realiza a partir de un grupo de aspirantes de edad media y de morfología normal, quienes son objeto de un control clínico completo de su estado general, haciendo hincapié en las funciones de eliminación (hígado, riñón), el aparato digestivo y el sistema cardiovascular; así como exámenes químicos (sangre y orina) y hematológicos.

La cuantificación de diclofenaco libre en el plasma sanguíneo a través del tiempo, se realiza por medio de Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC). La metodología a seguir fue obtenida del estudio realizado en 1985 por el Dr. J. Godbillon y colaboradores (14), en el que se validó la metodología para la cuantificación de diclofenaco en plasma. La validación de la metodología en el presente estudio se limita a verificar la linealidad y la reproducibilidad del mismo.

Las medidas más importantes de la biodisponibilidad son el tiempo máximo, concentración máxima, área bajo la curva de concentración plasmática a través del tiempo, y la relación concentración máxima / Área bajo la curva ( $T_{max}$ ,  $C_{max}$ , AUC,  $C_{max}/AUC$ ). Entre ellas, la más utilizada es el área bajo la curva, la cual describe la cantidad total de fármaco inalterado en el organismo. El cálculo del área bajo la curva se realiza al utilizar el método matemático de los trapecios, que permite obtener resultados precisos de una forma sencilla.

La Bioequivalencia se establece mediante el análisis de varianza de los parámetros farmacocinéticos ( $T_{max}$ ,  $C_{max}$ , AUC y  $C_{max}/AUC$ ) obtenidos para cada producto. El análisis de varianza (ANOVA), mediante el estadístico de prueba F, aporta datos que establecen si la hipótesis nula puede ser rechazada.

## II. MARCO CONCEPTUAL

### A. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

En 1,988 se editó por la revista "Zeitschrift für Rheumatologie" editó el estudio realizado por el Dr. M. Kurowski y colaboradores ( 4 ), titulado "Farmacocinética y Biodisponibilidad de preparados de Diclofenaco luego de administrar 75 mg por vía intramuscular y 150 mg por vía oral".

En dicho estudio se analizó la biodisponibilidad de cuatro diferentes fórmulas de diclofenaco sódico al ser administradas a 8 sujetos clínica y biológicamente sanos, siguiendo un diseño a doble ciego cruzado. A los sujetos se le administraron tres preparaciones intramusculares de 75 mg de diclofenaco sódico y una gragea con cubierta entérica que contenía 150 mg de diclofenaco sódico. En un período de 10 horas se extrajeron 13 muestras sanguíneas, (00, 10, 20, 30, 40, 60, 90 minutos y 2, 3, 4, 6, 8, 10 horas). Estas muestras fueron tratadas y analizadas para detectar diclofenaco disponible en plasma en un Cromatógrafo Líquido de Alta Resolución (HPLC).

El Dr. Kurowski determinó las concentraciones plasmáticas de diclofenaco a diferentes tiempos, encontró la concentración máxima (C max) y el tiempo máximo (T max). Con los datos obtenidos calculó el área bajo la curva (AUC), mediante el método de los trapecios. Los parámetros biofarmacéuticos y farmacocinéticos ya comprobados de diclofenaco fueron comparados estadísticamente con la ayuda del análisis de varianza (ANOVA) .

Los resultados establecieron que se alcanzaron concentraciones máximas de 1.96 -2.27 ug/mL, de 20 a 30 minutos posteriores a la inyección de 75 mg de diclofenaco. La diferencia del área bajo la curva de concentración - tiempo en el

plasma no es significativa, ya que se encontraban de 2.85 - 3.51 ug x h/mL, no encontró ninguna diferencia sistemática entre las tres fórmulas inyectadas dando una media de 3.17 ug x h/mL. En comparación con el equivalente de la dosis oral se encontró disponible en 37.2 % de cantidad adicional de la sustancia activa después de la administración intramuscular. La vida media posterior a la administración oral fue de 0.96 horas y no hubo una diferencia significativa de las administradas intramuscularmente (1.04 - 1.40 horas). La absorción completa de las tabletas con cobertura entérica fue de 72.9 % y la sustancia activa se eliminó en un 27.1 % sin absorberse.

El estudio del Dr. Kurowski no muestra la validación del método, ya que ésta fue realizada con anterioridad por el Dr. J. Godbillon y colaboradores, el cual, en su estudio publicado en 1985 (14), determinó por Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) el diclofenaco y sus metabolitos mono y di-hidroxilados en fluidos humanos (plasma y orina).

El Dr. Godbillon determinó la concentración de diclofenaco en plasma sanguíneo de 6 sujetos clínica y biológicamente sanos a los cuales les administró una dosis única de 75 mg de diclofenaco en supositorio. El Dr. Godbillon especifica en este estudio el procedimiento a seguir para determinar diclofenaco en plasma sanguíneo y su cuantificación por HPLC.

El Dr. Godbillon realizó una curva de calibración, contaminando muestras de 1 ml de plasma con 100 uL de solución de referencia de diclofenaco sódico. La linealidad del método en el rango de 10 a 250 ng/mL fue calculada con la altura de los picos, mientras que con el rango de 0.25 - 3 ug/mL la linealidad se estableció con el área de los picos, su ecuación fue calculada por el método de mínimos cuadrados usando regresión lineal para obtener un coeficiente de correlación mayor a 0.9990.

En la metodología para el análisis de rutina, se detallaron las siguientes observaciones:

1. La curva de calibración debe verificarse cada 10 días.
2. El diclofenaco sódico en solución permanece estable por un mes a 5 °C.
3. El residuo seco permanece estable por una noche cuando es guardado como tal a 5°C.

Los resultados obtenidos por el Dr. Godbillon para exactitud, precisión y reproducibilidad del método analítico, se detallan en la tabla que sigue:

Diclofenaco Agregado (ng/mL)	Diclofenaco Recuperado (ng/mL)	Número de muestras ( <i>n</i> )	Coefficiente de Variación en % (C.V.)	% de Recuperación
<i>Reproducibilidad en el mismo día</i>				
10	10.5	12	8.5	105
15	15.9	8	5.9	106
20	20.4	6	5.8	102
1498	1510	6	3.7	101
<i>Reproducibilidad de día a día</i>				
20	18.8	9	6.7	95
200	202	10	3.3	101
1498	1472	9	7.2	98

Además, el Dr. Godbillon evaluó la exactitud, precisión y reproducibilidad en las cuales describió que las concentraciones abajo de 10 ng/mL pueden ser exacta y precisamente medidas usando 1 mL de muestra en plasma.

En la metodología, al analizar la selectividad, no interfirieron los metabolitos 3-hidroxilados 4-hidroxilados, 4-5-hidroxilados y 5-hidroxilados del diclofenaco teniendo tiempos de retención entre 3.12 a 3.8 minutos en relación con el diclofenaco libre, cuyo tiempo de retención es 5.8 minutos.

En enero del presente año se verificó la metodología utilizada por el Dr. Godbillon y colaboradores, en la cual se evaluó linealidad, reproducibilidad, precisión, exactitud, especificidad y robustez.

Para corroborar la validez del método analítico se realizó una curva de calibración con 8 muestras de 1 mL de plasma sanguíneo, cada una de las cuales fueron contaminadas con 1 mL de solución de las 8 diluciones del patrón secundario de diclofenaco sódico que tenían concentraciones conocidas, éstas fueron 0.030 ug/mL, 0.060 ug/mL, 0.120 ug/mL, 0.240 ug/mL, 0.300 ug/mL y 0.600 ug/mL, 1.500 ug/mL, 3.000 ug/mL.

Las muestras de plasma contaminadas fueron tratadas de la siguiente forma:

- A. Introducir 10 cc. de sangre extraídos en frascos heparinizados, debidamente identificados, dejar reposar por 20 minutos (Ver en anexos, Tablas No. 1 y 2).
- B. Centrifugar la sangre por 10 minutos a 1,500 RPM. Se forman tres capas principales: la masa de glóbulos rojos que queda en el fondo, la capa leucocítica en la interfase de contacto y el plasma en la capa superior. (11)
- C. Extraer el plasma con una pipeta de 1000 uL, (el plasma se congela a - 6 °C para su posterior análisis si es necesario) (Ver en anexos, Tabla No. 3).
- D. Descongelar el plasma.
- E. Transferir 1 mL de plasma a un tubo de vidrio.
- F. Agregar 1 mL de agua. \*
- G. Acidificar con 2 mL de ácido fosfórico 0.83 M, para la extracción del diclofenaco.

- H. Agitar por 30 segundos a 1200 RPM en Vortex. \*
- I. Agregar 4 mL de una mezcla de hexano-alcohol isopropílico (90:10).
- J. Tapar los tubos y se agitan por 1 minuto a 1400 RPM en Vortex.\*
- K. Centrifugar a 1500 RPM por 10 minutos.
- L. Congelar la fase acuosa.
- M. Transferir la fase orgánica no congelada a un tubo de ensayo.
- N. Evaporar con corriente de nitrógeno a temperatura ambiente hasta sequedad.
- O. Redisolver el residuo con 2 mL de fase móvil, agitando en Vortex a 1800 RPM por 2 minutos. \*
- P. Filtrar a través de una membrana de 0.2  $\mu\text{m}$ . \*
- Q. Inyectar en el Cromatógrafo Líquido de Alta Resolución (HPLC) (Ver en anexos, Tabla No. 4).

Nota: Desviaciones realizadas a la metodología ensayada por el Dr. Godbillon

- F. Agregar para igualar el volumen usado en la curva de calibración.
- H. Agitar en Vortex para asegurar un adecuada dispersión del principio activo en el volumen de muestra.
- J. Agitar en Vortex para asegurar una extracción completa del diclofenaco al usar tubos cónicos de vidrio.

- O. Medir el tiempo de agitación para una completa disolución del diclofenaco.
- P. Filtrar la muestra antes de inyectar en el HPLC para limpiar la muestra de partículas.

Las condiciones del sistema cromatográfico a ensayar, se describen a continuación:

Cromatógrafo:	Líquido alta presión Merck Hitachi D-7000
Columna:	RP - 8 - 250 x 4 um
Flujo:	1.3 mL/minutos
Longitud de onda:	282 nm
Tiempo de corrida:	6.0 minutos
Eje de X:	0.5 mv
Tiempo de retención:	5.0 minutos
Inyector:	20 $\mu$ L
Fase móvil:	Metanol:Tampón de fosfatos pH 7.0 (60:40) filtrada y desgasificada.
Período de muestreo:	50
Sensibilidad:	10

Previo acondicionamiento del cromatógrafo bajo las condiciones especificadas, fueron inyectadas muestras de plasma sanguíneo (libre de diclofenaco) procesadas con el procedimiento ya descrito, se detectó ruido en la línea base, el equipo automáticamente eliminó dicho ruido para posteriormente inyectar las 10 curvas de calibración. El tiempo de corrida para cada una de las inyecciones de cada curva fue de 30 minutos, esto afinó los picos obtenidos y eliminó la posibilidad de interferencia de cualquier producto extraño o metabolito que no es útil para el estudio.

A partir de los 10 ensayos se calcularon las constantes de la recta y el coeficiente de correlación (  $r$  ) siendo el promedio de los coeficientes de linealidad

igual 0.9967. Se aceptó como válido para el estudio un coeficiente de correlación mayor o igual a 0.995.

## **B. JUSTIFICACION**

Debido al aumento de marcas comerciales que contienen diclofenaco sódico en el mercado farmacéutico, se hace necesario evaluar las características farmacocinéticas de estos preparados respecto de las del producto de referencia en Guatemala y de esta forma establecer los índices potenciales terapéuticos y la posible bioequivalencia entre productos fabricados por diferentes laboratorios farmacéuticos a partir de un mismo principio activo.

La compañía farmacéutica Unipharm, S.A. se ha interesado en lo anterior y ha decidido financiar el presente estudio para garantizar el índice potencial terapéutico de uno de sus productos líderes (DOLO-FENIL®75), respecto del producto de referencia comercializado en Guatemala.

## **C. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Obtener los parámetros de biodisponibilidad de dos productos comerciales, DOLO-FENIL®75 y Producto R®, para compararlos y establecer estadísticamente si se encuentra suficiente evidencia para rechazar que no son significativamente diferentes.

## **D. ALCANCES Y LIMITACIONES**

### **1. ALCANCES DEL ESTUDIO**

El estudio está diseñado para evaluar los medicamentos en 8 pacientes clínica y biológicamente sanos que se encuentran comprendidos en el rango de edad de 18 a 40 años, con el objetivo de cuantificar la magnitud de la biodisponibilidad de cada uno de los productos en cada uno de ellos.

Sujetos convalecientes o con funciones biológicas fuera de los parámetros normales no serán incluidos, así como personas menores de 18 y mayores de 40 años.

## 2. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La limitación principal consiste en no contar con patrones primarios de referencia para la cuantificación de diclofenaco en plasma.

Otra limitación la representa no contar con las sustancias de referencia de los metabolitos de degradación del diclofenaco, por lo cual se asume que estos no interfieren a partir de la evaluación de los resultados obtenidos por el Dr. Godbillon (14).

Además, no se cuenta con los programas de cómputo de análisis estadístico y matemático reportados por el Dr. Kurowski y colaboradores por lo cual en este estudio, éstos se hacen en una hoja electrónica (Microsoft Excel 97).

### III. MARCO TEORICO

#### A. HISTORIA

La disponibilidad del principio activo de un medicamento nació de la observación de una inequivalencia terapéutica entre especialidades, hasta ese momento consideradas como intercambiables, en razón de un principio activo común, de una dosis unitaria idéntica y de una presentación farmacéutica parecida. Diversos incidentes o accidentes (ineficacia o toxicidad) fueron la causa de esta observación, pero en realidad, los valores sanguíneos del principio activo dieron lugar a las nociones de disponibilidad y de dosis útil, considerada como la fracción absorbida de la dosis administrada.

La dificultad, y a veces la imposibilidad, de realizar una comparación rigurosa de los resultados terapéuticos de los medicamentos considerados como equivalentes, conducen a subrayar el interés y la necesidad, de determinar su biodisponibilidad antes de admitir que son equivalentes e intercambiables. Además de la medida del proceso de disponibilidad en el organismo de un principio activo, la biodisponibilidad constituye el "índice del potencial terapéutico" de un medicamento y representa por tanto una característica importante de éste. (2)

La biodisponibilidad es una característica del medicamento administrado a un sistema biológico intacto. Indica simultáneamente la proporción y la cinética por la que un principio activo llega a la circulación general respecto al total de dosis administrada. (2)

La forma farmacéutica que contiene el principio activo y el sistema biológico al que se aplica se considera como un organismo entero, humano o animal. De lo anterior se deduce que un estudio de biodisponibilidad consiste en una evaluación de

las características cuantitativas y cinéticas de un medicamento administrado a un organismo. Excluyendo la utilización de montajes "in vitro" (fragmentos del organismo, en particular conducto digestivo; aparatos para el estudio de la disolución de un principio activo o para el estudio de su paso a través de una fase lipófila).

El concepto de biodisponibilidad es global, pero se aplica en particular a los medicamentos de acción general. La extensión del concepto de biodisponibilidad a los medicamentos en los que la administración y la acción son locales, está justificada si la referencia elegida no es la sangre, sino la región del organismo implicada (ejemplo: colirios, pomadas). (2)

## **B. EQUIVALENCIAS**

La noción de equivalencia de medicamentos es limitada, pues sólo se aplica a las distintas formas de un mismo principio activo y no puede ser generalizada a toda una clase terapéutica. Existen varios tipos de equivalencia descritas a continuación:

### **1. EQUIVALENCIA FARMACOLOGICA**

Corresponde a la incorporación de dos medicamentos de moléculas químicamente distintas, pero que conducen a una misma actividad intrínseca que indica la presencia "in vivo" de un mismo substrato molecular activo. Las sales o los ésteres de un mismo principio activo poseen esta equivalencia, en la medida en que una parte de la actividad no es imputable al agente salificante o esterificante. Un metabolito activo común, procedente de dos moléculas inactivas por sí mismas, puede, teóricamente, asegurar esta equivalencia (2).

### **2. EQUIVALENCIA QUIMICA**

Corresponde a la incorporación, de dos medicamentos destinados a una vía de administración común, de una dosis nominal idéntica del mismo

principio activo. En general, la forma farmacéutica de estos medicamentos es parecida (cápsula y comprimidos, por ejemplo) y cumple las mismas normas físico-químicas oficiales (valoración del principio activo y tiempo de disgregación, por ejemplo) (2).

### 3. EQUIVALENCIA FARMACEUTICA

Corresponde a la incorporación, de dos formas farmacéuticas de la misma especie, de una dosis nominal idéntica del mismo principio activo. Estos equivalentes deben satisfacer por otra parte, el conjunto de las normas oficiales presentadas o susceptibles de ser establecidas a nivel de la farmacopea (cinética de liberación "in vitro" del principio activo, por ejemplo) (2).

### 4. EQUIVALENCIA BIOLÓGICA O BIOEQUIVALENCIA

Corresponde a medicamentos, equivalentes químicos o farmacéuticos, que, a la misma posología y según los niveles sanguíneos del principio activo, presentan criterios de biodisponibilidad idénticos en un mismo individuo (2).

### 5. EQUIVALENCIA CLÍNICA O TERAPEUTICA

Corresponde a medicamentos equivalentes farmacológicos, químicos o farmacéuticos, que conducen, con una posología idéntica, a la misma eficacia terapéutica controlada (o a la misma toxicidad) en un mismo individuo. (2)

El desarrollo de la farmacocinética permite efectuar un análisis más riguroso que en el pasado de los parámetros de la actividad terapéutica y conduce a visualizar claramente la manera en que el organismo utiliza el principio activo y del proceso de

poner a disposición de este organismo las moléculas del fármaco incluidas en un medicamento.

La distribución y la eliminación, por metabolismo y/o excreción del principio activo, la reacción farmacológica "in vivo" y la influencia del estado fisiopatológico del receptor sobre la respuesta observada, son parámetros de la actividad terapéutica sobre los cuales es difícil intervenir "a priori".

Así mismo se puede pensar que estos parámetros son relativamente constantes cuando un mismo paciente enfermo, en el curso de un tratamiento crónico, debe utilizar dos medicamentos (o especialidades) que se juzgan equivalentes desde el punto de vista químico o farmacéutico. Dicho de otra manera, desde el momento en que el principio activo ha entrado en el organismo, el efecto terapéutico depende sobre todo del receptor.

Por el contrario, la vía de administración, los caracteres físicos del principio activo y la tecnología farmacéutica son variables ligadas al propio medicamento. Estas variables dependen de la especialidad y de su origen industrial y pueden conducir a la obtención de medicamentos química o farmacéuticamente equivalentes, aunque no necesariamente bioequivalentes y de esta inequivalencia en biodisponibilidad pueden derivarse resultados terapéuticos distintos.

En función de este análisis, la biodisponibilidad es la característica de un medicamento, que proporciona idea de la forma en que el principio activo es puesto a disposición de un organismo, pero sin prejuzgar la forma en que este organismo va a disponer de él, ni la forma en que el principio activo actúa sobre este mismo organismo. "La bioequivalencia es por lo tanto, una condición necesaria pero no suficiente de la equivalencia terapéutica", pues ésta dependerá, en última instancia, de los factores ligados al enfermo y no del medicamento.

La biodisponibilidad, es una característica intrínseca de un medicamento, pero no de la relación enfermo - medicamento, convirtiéndose en una garantía

farmacéutica, al igual que la valoración y pureza del principio activo y puede ser objeto de un control de calidad. Se comprende fácilmente que tal control sería más difícil si se intentara realizar una comparación objetiva y rigurosa de los resultados terapéuticos. (1)

### **C. REQUISITOS PARA REALIZAR UN ESTUDIO DE BIODISPONIBILIDAD**

Es indispensable considerar las siguientes precauciones antes de iniciar la investigación, especialmente si se realiza un ensayo en el ser humano:

1. Tener un conocimiento completo de los cambios cualitativos y cuantitativos del principio activo a nivel de su distribución, biotransformación y excreción (farmacocinética).
2. Disponer de un método analítico que sea sensible (para realizar las valoraciones durante tanto tiempo como sea posible), y específico (para diferenciar el principio activo de los metabolitos químicamente muy próximos y susceptibles de interferir).
3. Aplicar un protocolo experimental estrictamente definido para permitir, mediante una elección racional de los sujetos, de las condiciones de administración y de la cronología de los análisis, una descripción precisa y completa del fenómeno observado. (2)

### **D. ELECCION DE LAS CONDICIONES EXPERIMENTALES**

#### **1. ELECCION DE LOS SUJETOS**

Esta elección puede ser realizada entre el humano (voluntario, sano) y el animal (especies diversas). La elección del humano como sujeto en un estudio de biodisponibilidad es lógica cuando se trata de medicamentos

destinados a la administración humana. Es difícil decidir si los sujetos seleccionados deberán ser voluntarios sanos o enfermos.

Se puede pensar "a priori" que la muestra mejor adaptada al estudio de un medicamento, está constituida por aquellos sujetos a los que debe administrarse realmente, es decir, los enfermos. Se sabe muy poco de la influencia de la enfermedad sobre la biodisponibilidad, y por ello el voluntario sano, aparece, en estas condiciones, como el sujeto ideal capaz de ofrecer una variabilidad mínima durante el estudio (2).

Esta variabilidad no sólo puede manifestarse entre los distintos sujetos seleccionados para el estudio, sino también en un mismo sujeto en función del tiempo. Ahora bien, el deseo de limitar el costo de un estudio de biodisponibilidad conduce a diseñar una experimentación cruzada donde los mismos sujetos recibirán sucesivamente, pero en un orden aleatorio, los diferentes medicamentos a comparar, antes que realizar una experimentación donde cada uno de los medicamentos es administrado a una muestra distinta de sujetos. (2)

## 2. CRITERIOS DE SELECCION DE LOS SUJETOS

Los criterios de admisión en la muestra deben ser definidos con precisión. Es razonable seleccionar sujetos de edad media y morfología normal (relación peso - talla) (2).

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 (hígado, riñón), el aparato digestivo y el sistema cardiovascular. Así mismo deben realizarse exámenes químicos (sangre y orina) y hematológicos, e incluso exploraciones funcionales concretas en función del fármaco estudiado (2).

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

- Que no se corre un riesgo particular al someterlos al estudio.
- Que no presenten una variabilidad demasiado amplia a nivel de los resultados experimentales.

El diseño de un ensayo cruzado sobre un grupo único, donde cada sujeto constituye su propio testigo, permite reducir la importancia de la muestra.

(2)

## **E. ELECCION DE LAS MODALIDADES DE ADMINISTRACION**

En un estudio de biodisponibilidad, las formas de administración pueden influir considerablemente sobre los resultados y su interpretación. Es absolutamente necesario respetar la regla clásica de no comparar más que lo que sea comparable.

(2)

### **1. ADMINISTRACION UNICA O DOSIS REPETIDAS**

Los medicamentos son de administración esporádica y poco repetitiva, mientras que otros necesitan una administración crónica, el estudio de biodisponibilidad puede ser realizado con una dosis única del medicamento o de dosis repetidas. La elección de estos dos métodos no sólo depende del régimen normal de utilización terapéutica del medicamento estudiado, sino también de las posibilidades experimentales y de las ventajas o inconvenientes respectivos de estas modalidades de administración. (2)

## 2. ADMINISTRACION DE UNA DOSIS UNICA

La principal ventaja de un estudio de biodisponibilidad realizado después de la administración de una dosis única del medicamento, es la rapidez a la que conviene añadir la comodidad y la seguridad de los sujetos, debido a las pequeñas cantidades recibidas, ventaja decisiva cuando se trata de ensayos humanos. (2)

*Inconvenientes teóricos y prácticos:*

- 2.1. *El inconveniente teórico* más importante está relacionado con el hecho de que los problemas terapéuticos planteados por la biodisponibilidad se presentan, sobre todo, para medicamentos cuya administración es crónica. Sin embargo, este inconveniente no debe exagerarse por cuanto los medicamentos a estudiar son comparados en condiciones idénticas, y además, solo interesa el proceso de puesta a disposición del principio activo (2).
- 2.2. *Los inconvenientes prácticos* de la administración de una dosis única están relacionados con los problemas analíticos planteados por las pequeñas cantidades de principio activo presentes en el organismo. El seguimiento analítico sólo es posible durante un período de tiempo finito marcado por la sensibilidad de los métodos utilizados.

Por ello debe realizarse, obligatoriamente una extrapolación de la curva de niveles de fármaco en el organismo, en función de un modelo farmacocinético, lo que manifiesta cierta arbitrariedad y por tanto un riesgo de error. (2)

## F. MODALIDADES DE LA ADMINISTRACION

La multiplicidad de los parámetros que intervienen sobre el tránsito “in vivo” de un principio activo implica el seguimiento de un protocolo de administración constante y estudiado para evitar la introducción de factores suplementarios de variabilidad. Deben observarse las siguientes precauciones cuando un estudio es realizado sobre una muestra única de sujetos (2):

### 1. CRONOLOGIA

Se deben tener en cuenta tres aspectos: horario, intervalo y orden de las administraciones consecutivas.

- 1.1. **HORARIO:** si es posible, el estudio debe ser dirigido respetando una misma hora de administración para todos los sujetos y para todos los fármacos a fin de tener en cuenta la intervención eventual de los fenómenos cronológicos (2).
- 1.2. **INTERVALO:** si el estudio se realiza después de la administración de una dosis única, la sucesión de experiencias debe ser programada en función de la eliminación total del principio activo antes de cada nueva administración; se recomienda esperar un intervalo de seis vidas medias antes de una nueva administración (2).
- 1.3. **ORDEN:** el ensayo debe ser hecho al azar; el orden aleatorio de las tomas permite neutralizar la posible intervención de los mecanismos de inducción enzimática, que aceleran la eliminación del principio activo por biotransformación. (2)

## 2. SUJETOS

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 la ingesta de medicamentos aunque no parezcan tener importancia (somníferos, analgésicos, laxantes, etc.). (2)

## G. MEDIO BIOLÓGICO ANALIZADO

El método ideal para el cálculo de la biodisponibilidad consiste en utilizar los datos obtenidos a partir de las valoraciones sanguíneas. El término “valoración sanguínea” debe ser considerado en un sentido amplio, según la molécula química analizada y en función de sus afinidades por uno u otro substrato biológico, esta valoración puede ser realizada en la sangre total, en el plasma o en la fase acuosa ultrafiltrable. Para elegir la fracción sanguínea a analizar es interesante conocer el tránsito “in vivo” del fármaco a nivel de su distribución (fijación a proteínas plasmáticas, afinidad globular, etc.). (2)

## H. CRONOLOGIA DEL ANALISIS

Fuere como fuese el método de cuantificación utilizado es fundamental disponer de datos que describan en forma fiel y completa, hasta donde sea posible, el fenómeno observado. Por lo tanto, la cronología de las tomas de muestras biológicas analizadas en la base de esta calidad descriptiva y por ello debe ser establecida con rigor.

Las indicaciones siguientes son relativas sobre todo a la determinación de la biodisponibilidad después de la administración de una dosis única. Si se trata de tomas de muestras sanguíneas, estas deben ser:

- *PRECOCES*, a fin de describir los procesos de puesta a disposición.

- *FRECUENTES*, a fin de limitar las interpolaciones en la cinética.
- *PROLONGADAS*, a fin de limitar la extrapolación. (2)

## **I. METODOS DE CUANTIFICACION**

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

La creación de un modelo farmacocinético del tránsito de un fármaco corresponde a una descripción matemática de un intervalo de tiempo de observación que permite, por interpolación y extrapolación en y a partir de este intervalo, cuantificar el conjunto de este tránsito cronológico.

El más importante de estos postulados es la existencia de un conjunto de procesos lineales que permiten relacionar directamente los datos experimentales con la dosis administrada y con la dosis disponible. La existencia de un conjunto de procesos no lineales no excluye la posibilidad de evaluación de la biodisponibilidad, pero complica extraordinariamente el método de tratamiento de datos (la utilización de posologías idénticas simplifica la interpretación de los datos experimentales). (2)

## **J. EVALUACION DE LA BIODISPONIBILIDAD DE UN PRINCIPIO ACTIVO**

La evaluación de la biodisponibilidad se realiza por medio de un análisis cualitativo de la curva de Concentración - Tiempo, de la cual se distinguen 3 parámetros:

- La concentración plasmática máxima o pico ( $C_{max}$ ).

- El tiempo de aparición de la concentración plasmática máxima ( $T_{max}$ ).
- El área bajo la curva de concentración – tiempo (AUC).

La concentración plasmática aumenta con la velocidad y la magnitud de la absorción; el pico máximo ( $C_{max}$ ) se alcanza en el momento en que la velocidad de eliminación del fármaco iguala la velocidad de absorción, y el ( $T_{max}$ ) tiempo de aparición del pico máximo de concentración se relaciona con la velocidad de absorción, siendo el índice para este parámetro el que se emplea con mayor frecuencia.

El área bajo la curva es la medida más importante de la biodisponibilidad, basada en la determinación de las concentraciones plasmáticas a través del tiempo, ya que es directamente proporcional a la cantidad total de fármaco inalterado del organismo. Para describir cuidadosamente la curva de concentraciones es necesario tomar muestras de sangre a intervalos frecuentes; el grado de absorción se determina mediante la toma de muestras durante un período de tiempo suficiente.

Los preparados farmacéuticos se consideran bioequivalentes si sus curvas de concentración pueden superponerse. Por ejemplo: si dos preparados contienen áreas similares pero distinta forma del perfil nivel sérico - tiempo, son equivalentes en magnitud de disponibilidad, pero se absorben a velocidades distintas. (3)

## K. CARACTERISTICAS FISICOQUIMICAS DEL DICLOFENACO

### 1. GRUPO QUIMICO

El diclofenaco usado como sal sódica o sal potásica es un derivado del ácido fenilacético. Los compuestos que poseen nitrógeno y no son propiamente derivados de la anilina (diclofenaco, indoprofeno), poseen una potencia superior a los más simples no nitrogenados (ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno).

La aspirina posee propiedad analgésica y antipirética cuya actividad es igual a 100 esto es considerado como parámetro de comparación para el diclofenaco el cual posee una actividad 4,000. (1)

## 2. NOMBRE QUIMICO

2-(2,6 Diclorofenilamino) bencenoacetato sódico o potásico. (1)

## 3. FORMULA EMPIRICA Y DESARROLLADA

$C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$	$C_{14}H_{10}Cl_2NKO_2$
Peso molecular 358.13	Peso molecular 381.13

## 4. DESCRIPCION

El diclofenaco es un polvo cristalino ligeramente amarillo e higroscópico. (6)

## 5. SOLUBILIDAD

Soluble en agua, soluble en alcohol, ligeramente soluble en acetona, prácticamente insoluble en éter, libremente soluble en alcohol metílico. (6)

# L. CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS DEL DICLOFENACO.

## 1. MECANISMO DE ACCION

En cuanto al mecanismo de acción como sucede con los analgésicos antiinflamatorios no esteroides, el diclofenaco es capaz de inhibir la biosíntesis de las prostaglandinas  $PGE_2$ ,  $PGF_2\alpha$  (las más importantes en la inflamación) y también de las prostaglandinas  $PGD_2$ ,  $PGE_1$  y  $PGI_2$ , lo que se debe a la *inhibición de la enzima ciclooxigenasa o*

*prostaglandinasintetasa*, dicha inhibición se realiza en los focos de inflamación y es el mecanismo esencial de la acción antiinflamatoria.

Igual sucede con la acción analgésica, que se refiere al modo de acción periférica, impidiendo la sensibilización de los receptores del dolor producida por las prostaglandinas PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub> y PGE<sub>2</sub> α, a la estimulación por la bradiquinina. La acción antipirética se debe parcialmente a la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas recién citadas. (1)

## 2. FARMACOCINETICA

En estudios realizados especialmente por cromatografía y el empleo de compuestos marcados con carbono 14 radiactivo se ha comprobado que los ácidos arilcanoicos ( ácidos arilacéticos y arilpropiónicos) se absorben perfectamente y aun en forma completa por todas las vías, incluyendo el tracto digestivo, vía bucal y rectal, y por las vías parenterales; la absorción en el primer caso se efectúa en el estómago y principalmente en el intestino. (1)

Después de su absorción, las drogas pasan a la sangre y así se tiene que por la vía bucal se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas para el diclofenaco en término de dos a tres horas. Se advierte un notable efecto de primer paso, de tal manera que a nivel sistémico se detecta sólo 50 % del fármaco, aproximadamente. El producto se liga ampliamente a proteínas plasmáticas (99 %) y su vida media en plasma es de 1 a 2 horas. Se acumula en el líquido sinovial después de su ingestión, lo cual explica la duración del efecto terapéutico que es considerablemente más larga que su vida media plasmática. El diclofenaco se metaboliza en el hígado por acción de la isozima de la subfamilia CYP<sup>”</sup>C del citocromo P450 para 4-hidroxiclofenaco que es el metabolito principal y otras formas hidroxiladas 3-OH-D, 5-OH-D, 3,4-OH-D Y 3,5-OH-D, después de la

glucouronización y sulfonación, los metabolitos se excretan en orina (65 %) y en bilis (35 %). (1, 5, 6, 7, 8, 9)

### 3. INDICACIONES

Coadyuvante en enfermedades con dolor, inflamación y fiebre como: amigdalitis, faringitis, otitis, sinusitis, bronquitis, influenza, mastitis, anexitis, salpingitis, dismenorrea.

Estados dolorosos e inflamatorios de origen traumático como: isquialgia, braquialgia, lumbalgia, contusiones, luxaciones, fracturas.

Estados dolorosos e inflamatorios de origen reumático como: artritis gotosa aguda, artritis reumatoidea activa, espondilitis anquilosante activa, osteoartritis. Dolor después de una extracción dentaria y otras intervenciones odontomaxilares. (1, 5, 6, 7)

### 4. PRECAUCIONES

Se debe tener precaución en pacientes hipersensibles a el diclofenaco, al ácido acetilsalicílico o a otros antiinflamatorios no esteroides (AINE).

El diclofenaco puede producir broncoconstricción o anafilaxis en los asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, especialmente en los que presentan asma y otras reacciones alérgicas inducidos por el ácido acetilsalicílico.

En el embarazo no se observó alteración de la fertilidad en los estudios de reproducción en ratas que recibieron 2 ó 4 mg/kg al día. (7)

Puede presentarse dolor y ocasionalmente daño tisular en el sitio de la inyección cuando el diclofenaco se administra por vía I.M. (6)

## 5. EFECTOS COLATERALES

Los trastornos gastrointestinales son los más comunes y consisten en ardor y dolor epigástrico, náuseas, vómitos, flatulencia, diarrea o constipación.

Las manifestaciones nerviosas consisten en mareos, somnolencia o insomnio, cefalea en raras ocasiones. (1)

## 6. CONTRAINDICACIONES

A pacientes con hipersensibilidad al diclofenaco no debe administrárseles, así como pacientes a quienes el ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos inducen síntomas del asma, rinitis o urticaria, en casos de diarrea.

El diclofenaco induce la úlcera péptica y lesiones gástricas por lo cual no debe ser administrado a pacientes con este padecimiento y durante el embarazo. (1, 5, 6, 7)

## M. VALIDACION DE UNA METODOLOGIA ANALITICA

Para corroborar la validez de una metodología analítica, se deben evaluar los siguientes parámetros:

- linealidad y sensibilidad,
- precisión,
- reproducibilidad,
- exactitud,
- especificidad,
- robustez.

## 1. LINEALIDAD Y SENSIBILIDAD

La linealidad de un método es la habilidad para asegurar que los resultados analíticos son proporcionales a la concentración de la sustancia dentro del intervalo determinado y la sensibilidad se refiere a la capacidad del método para permitir la extrapolación de resultados a niveles mas altos o bajos que los establecidos.

## 2. PRECISION

Es el grado de concordancia entre resultados analíticos obtenidos cuando el procedimiento del método se aplica repetidamente en múltiples corridas dentro de una muestra homogénea. Las mediciones se realizan repetidamente en múltiples corridas, bajo las mismas condiciones de trabajo (analista, tiempo, laboratorio, equipo, etc.) Los resultados se tabulan y se calcula la desviación estándar la cual no deberá ser mayor del 2%.

## 3. REPRODUCIBILIDAD

Es la precisión de un método expresada como la concordancia entre determinaciones independientes realizadas bajo condiciones diferentes. Las mediciones se realizan repetidamente en múltiples corridas, bajo diferentes condiciones de trabajo (analista y equipo, etc.). Los resultados se tabulan y se calculará el promedio, la desviación estándar y los niveles de confianza al 95%.

## 4. EXACTITUD

La exactitud expresa la relación entre el valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia. La exactitud se expresa como el porcentaje de recuperación obtenido del análisis de las diluciones estándares cuya

concentración es conocida. Se tabulan los resultados y se calcula el promedio, la desviación estándar del porcentaje recuperado por el método a validar. El porcentaje de recuperación (% r) se determina por medio de la fórmula:

$$\% r = \frac{\text{Cantidad obtenida}}{\text{Cantidad conocida}} \times 100$$

#### 5. ESPECIFICIDAD (SELECTIVIDAD)

También denominada selectividad, se define como la habilidad de medir con exactitud y específicamente un analito en presencia de otros componentes que pueden esperarse que estén presentes en una matriz.

#### 6. ROBUSTEZ

La robustez de un proceso analítico es una medida de esta capacidad para quedarse sin afectar por pequeñas variaciones en el límite del método y proveer una indicación fiable de esta durante su uso normal. (16, 17)

En el caso de modelos en los que la matriz no puede ser simulada, se deben correr blancos con las muestras no contaminadas, para establecer que el contenido de las muestras no interfiere con la detección del analito.

### N. ANALISIS MATEMATICO

El área bajo la curva de cada medicamento determina la magnitud de la biodisponibilidad en cada sujeto. Esta área es la medida más importante de la biodisponibilidad basada en la determinación de las concentraciones plasmáticas. La misma es directamente proporcional a la cantidad total de fármaco inalterado en el organismo.

La magnitud de la biodisponibilidad se evalúa por el cálculo del área bajo la curva obtenida en la gráfica de concentración plasmática de diclofenaco libre vrs. tiempo.

### 1. AREA BAJO LA CURVA

Area del trapecio de  $t_0$  a  $t_1$  + Area del trapecio de  $t_1$  a  $t_2$  +.. + Area del trapecio de  $t_n$  a  $t_{final}$ .

Donde  $t$  = tiempos de muestreo.

### 2. FORMULA PARA EL AREA DEL TRAPECIO

$$A = \frac{1}{2} (B + b) h$$

Donde:

B y b son los valores de las líneas paralelas del trapecio.

h = es el valor de la altura o distancia entre B y b. (18)

## O. ANALISIS ESTADISTICO

### 1. ANOVA (análisis de varianza)

Metodología estadística que permite analizar la variación de una respuesta determinada, tratando de asignar proporciones de esta variación a cada variable de un conjunto de variables independientes. Mediante el análisis de varianza se logra establecer la proporción de la variación que procede del interior de cada grupo y de la comparación entre un grupo y otro.

#### 1.1. COMPARACION DE DOS O MAS MEDIAS

La bioequivalencia se establece por análisis estadístico, utilizando la tabla de *ANOVA* (análisis de varianza) que determina el estadístico de prueba *F*, factor utilizado para rechazar o aceptar la hipótesis nula.

Un análisis de varianza para detectar diferencias en un conjunto de más de dos medias poblacionales es una simple generalización del análisis de varianza. La selección aleatoria de muestras independientes de *p* poblaciones se conoce como diseño experimental completamente aleatorizado.

Cuando se obtienen muestras aleatorias independientes de *p* poblaciones normales con medias  $\mu_1, \mu_2, \dots, \mu_p$ , respectivamente, y varianza  $\sigma^2$ . Esto se supone que todas las poblaciones tienen la misma varianza. Para mayor generalidad, se permite que el tamaño de las muestras sea distinto. Así  $n_i, i=1, 2, \dots, p$ , es el tamaño de la muestra obtenida de la población *i*-ésima, y sean  $T_i$  y  $\bar{y}_i$  el total y la media, respectivamente, de las observaciones de la muestra *i*-ésima. (La modificación de los símbolos para los totales y promedios muestrales simplificará las fórmulas para el cálculo de las sumas de cuadrados.)

Entonces, igual que en el análisis de varianza de dos medias,

$$SC \text{ Total} = SCT + SCE$$

Donde:

*Suma de Cuadrados Total*

$$SC \text{ Total} = \sum \sum (y_{ij} - \bar{y})^2 = \sum \sum y_{ij}^2 - CM$$

$$= (\text{suma de cuadrados de todas las } y) - CM$$

*Cuadrado Medios*

$$CM = \frac{(\text{Suma de todas las observaciones})^2}{n}$$

$$= \frac{(\sum \sum y_{ij})^2}{n} = ny^2$$

### *Suma de Cuadrados Totales*

$$SCT = \sum n_i (T_i - y)^2 = \sum \frac{T_i^2}{n_i} - CM$$

= (Suma de los cuadrados de los totales de los tratamientos, con cada cuadrado dividido entre el número de observaciones en dicho total) - CM

### *Suma de Cuadrados de Error*

$$SCE = SC \text{ Total} - SCT$$

Aunque la manera fácil de calcular SCE es por sustracción, como acabamos de mostrar, es interesante notar que SCE es la suma combinada de los cuadrados de las  $p$  muestras, y es igual a

$$SCE = \sum \sum (y_{ij} - T_i)^2$$

El estimador insesgado de  $\sigma^2$  basado en  $(n_1 + n_2 + \dots + n_p - p)$  grados de libertad es

### *Varianza Muestral*

$$s^2 = CME = \frac{SCE}{n_1 + n_2 + \dots + n_p - p}$$

El cuadrado medio de los tratamientos tiene  $(p - 1)$  grados de libertad, esto es, uno menos que el número de medias, y

### *Cuadrado Medio de los Tratamientos*

$$CMT = \frac{SCT}{p - 1}$$

Para probar la hipótesis nula

$$H_0 : \mu_1 = \mu_2 = \dots = \mu_p$$

contra la alternativa de que al menos una de las igualdades no se cumple, CMT se compara con CME usando el estadístico F basado en  $V_1 = p - 1$  y  $V_2 = (\sum n_i - p) = n - p$  grados de libertad. Se rechaza la hipótesis nula si

$$F = \frac{CMT}{CME} > F_{\alpha}$$

Donde  $F_{\alpha}$  es el valor crítico de F, basado en  $(p - 1)$  y  $(n - p)$  grados de libertad, para una probabilidad de error de tipo I igual a  $\alpha$ . (12)

## 1.2. PRUEBA DE HIPOTESIS

Si el valor de F es mayor que  $F_{\alpha}$  ( $F = CMT/CME > F_{\alpha}$ ) entonces la Hipótesis nula se rechaza. Esto indica que cuando el Valor de F es menor que  $F_{\alpha}$  entonces se dice que no existe suficiente evidencia a partir de los datos analizados para rechazar la hipótesis nula, por lo que se acepta como válida. (12)

## P. DEFINICIONES

Para resumir todo el marco conceptual y proseguir con el marco metodológico, se presentan a continuación las definiciones interpretadas por el autor y sobre las cuales se basa el diseño del estudio:

### 1. Biosponibilidad

Es un indicativo de la proporción y cinética por la que un principio activo llega a la circulación general respecto al total de la dosis administrada. Es

importante mencionar que es una característica intrínseca del medicamento cuando es administrado a un sistema biológico intacto, por lo tanto no es característica de la relación enfermo – medicamento. Los parámetros farmacocinéticos relacionados directamente con la biodisponibilidad son: Tiempo máximo, Concentración máxima y Area bajo la curva.

#### **1.1. Tiempo máximo (Tmax)**

Es el tiempo en el cual se alcanza la concentración máxima después de la administración del medicamento, generalmente se expresa en horas (Hr).

#### **1.2. Concentración máxima (Cmax)**

Es la concentración plasmática de mayor magnitud alcanzada después de la administración del medicamento, se alcanza cuando la velocidad de eliminación de la droga iguala a la velocidad de absorción, generalmente se expresa en microgramo por mililitro (ug/ml).

#### **1.3. Area bajo la curva (AUC)**

Se define como la medida del área bajo la curva de concentración – tiempo formada después de la administración del medicamento y es proporcional a la cantidad de droga inalterada en el organismo. Generalmente se calcula por el método de los trapecios y se expresa en microgramos por hora por mililitro (ug x Hr / ml). Según algunos autores es la medida más importante de la biodisponibilidad.

## 2. Bioequivalencia

Es la equivalencia existente entre dos o más medicamentos (medicamentos bajo estudio y medicamento de referencia) que, a la misma posología y según los niveles sanguíneos del principio activo, presentan criterios de biodisponibilidad idénticos en un mismo individuo.

### 2.1. Consideraciones Generales

Para establecer la bioequivalencia es necesario comparar estadísticamente las concentraciones de la droga a nivel sanguíneo y/o a nivel acumulativo de excreciones urinarias.

Para establecer la bioequivalencia entre dos productos, la absorción neta de ambos productos no debe presentar diferencias significativas, el protocolo para evaluar comparativamente productos existentes es mucho más sencillo que para drogas nuevas o formas farmacéuticas nuevas.

Para llevarlo a cabo se puede realizar un estudio cruzado, el cual permite reducir la importancia de la variación individual debido a que cada sujeto actúa como su propio blanco.

Las áreas totales bajo la curva de concentración plasmática – tiempo pueden ser utilizadas para comparar la absorción de la droga a partir del medicamento administrado, las cuales pueden ser comparadas estadísticamente utilizando el análisis de varianza (ANOVA) para establecer la significancia de la variación existente entre las mismas.

El producto bajo estudio debe ser comparado contra el producto de referencia, el cual servirá como patrón de lo que sería la biodisponibilidad idónea para el producto.

### 3. **Producto de Referencia**

Generalmente se define con este término al primer producto comercializado con la forma farmacéutica de marca, cuya casa sintetizó por primera vez la molécula del principio activo. Se le puede llamar el producto innovador.

### 4. **Producto bajo estudio**

Es el producto que se encuentra bajo evaluación para determinar la posible bioequivalencia con el producto de referencia. Generalmente pertenece a otra casa distinta a la que sintetizó por primera vez la molécula del principio activo.

## Q. **ULTIMAS TENDENCIAS PARA ESTABLECER BIOEQUIVALENCIA**

Los Doctores Laslo Endrenyi y Laslo Tothfalusi del Departamento de Farmacología y Bioestadística de la Universidad de Toronto, publicaron durante 1997 un artículo titulado: "Medidas secundarias para la evaluación de Bioequivalencia", en el cual establecen que la relación de concentración plasmática máxima dividido el área bajo la curva ( $C_{max} / AUC$ ) es el valor más confiable para comparar estadísticamente y determinar la bioequivalencia entre dos medicamentos. (21)

La principal razón para establecer la afirmación anterior se basa en que existe mucha variabilidad dentro de los valores de concentración máxima y área bajo la curva comparados tradicionalmente para establecer bioequivalencia. (21)

Estas variaciones detectadas en las muestras, al aplicar el ANOVA, se logran reducir al mínimo cuando se compara estadísticamente la relación  $C_{max}/AUC$ , por lo que el resultado del análisis estadístico será objetivo al establecer la significancia de la variabilidad a partir de los datos entre muestras y no dentro de las muestras.

(21)

#### IV. MARCO METODOLOGICO

##### A. OBJETIVOS

###### 1. OBJETIVO GENERAL

Determinar que la biodisponibilidad del principio activo a partir de DOLO-FENIL<sup>®</sup> 75 y de Producto R<sup>®</sup> no es significativamente diferente, luego de la administración de dosis únicas de 75 mg por vía intramuscular profunda a 8 sujetos clínica y biológicamente sanos.

###### 2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

2.1. Determinar los parámetros de biodisponibilidad de DOLO-FENIL<sup>®</sup> 75, inyectable al cuantificar muestras de plasma sanguíneo por Cromatografía Líquida de Alta Resolución luego de administrar en dosis únicas de 75 mg por vía intramuscular profunda a 8 sujetos clínica y biológicamente sanos.

2.2. Determinar los parámetros de biodisponibilidad de Producto R<sup>®</sup> inyectable al cuantificar muestras de plasma sanguíneo por Cromatografía Líquida de Alta Resolución luego de administrar en dosis únicas de 75 mg por vía intramuscular profunda a 8 sujetos clínica y biológicamente sanos.

2.3. Establecer la significancia de la diferencia entre las formas farmacéuticas inyectables, DOLO-FENIL<sup>®</sup> 75 y Producto R<sup>®</sup>, a través del análisis de varianza de los parámetros de biodisponibilidad obtenidos para cada uno de los productos en los 8 sujetos.

## **B. HIPOTESIS**

### **1. HIPOTESIS NULA**

Los parámetros de biodisponibilidad del principio activo de DOLO-FENIL<sup>®</sup> 75 y de Producto R<sup>®</sup> administrados en dosis únicas de 75 mg por vía intramuscular profunda a 8 pacientes clínica y biológicamente sanos comprendidos entre 18 y 40 años no son significativamente diferentes.

### **2. HIPOTESIS ALTERNA**

Los parámetros de biodisponibilidad del principio activo de DOLO-FENIL<sup>®</sup> 75 y de Producto R<sup>®</sup> administrados en dosis únicas de 75 mg por vía intramuscular profunda a 8 pacientes clínica y biológicamente sanos comprendidos entre 18 y 40 años son significativamente diferentes.

## **C. VARIABLES**

### **1. VARIABLES INDEPENDIENTES**

- Medicamentos a evaluarse: DOLO-FENIL<sup>®</sup> 75 y Producto R<sup>®</sup> inyectables.
- Sujetos de estudio: ocho sujetos clínica y biológicamente sanos.

### **2. VARIABLES DEPENDIENTES**

- La magnitud de la biodisponibilidad depende de los sujetos y los productos.
- La bioequivalencia depende de la biodisponibilidad de los productos.

## **D. POBLACION Y MUESTRA**

### **1. UNIVERSO**

Hombres y mujeres sanos que se encuentran en rango de edad de 18 a 40 años.

### **2. MUESTRA (Población)**

8 sujetos sanos, escogidos al azar que cumplieron con los parámetros clínicos, químicos y hematológicos establecidos para efectos de este estudio.

## **E. PROCEDIMIENTO**

### **1. CRITERIOS PARA LA SELECCION DE LOS SUJETOS:**

Los sujetos del estudio son humanos voluntarios, que cumplen con los siguientes requisitos:

- 1.1. Sujetos clínica y biológicamente sanos. Para comprobar el estado de salud se les realizará estudio clínico y examen médico (el formato de la Ficha Médica (ver en Anexos, Cuadro 1).  
Seleccionando los sujetos que se encuentren dentro de los parámetros establecidos, en lo que se refiere a funciones de excreción renal y biliar, sistema cardiovascular, exámenes químicos, bioquímicos y hematológicos.
- 1.2. Que al momento del estudio no se encuentren bajo régimen medicamentoso.
- 1.3. Que se encuentren dentro del rango de edad de 18 a 40 años, independiente del sexo, con morfología normal (en relación peso - talla). (Ver Anexos Cuadro 2).
- 1.4. Que no presenten reacciones alérgicas a medicamentos, especialmente a los salicilatos.

- 1.5. Los sujetos no deben ingerir ningún medicamento por lo menos 1 semana previa a la realización del estudio, para eliminar posible influencias inducidas por dicho medicamento sobre los sistemas hepático y renal del individuo.
- 1.6. Los sujetos durante el estudio se comprometerán a no ingerir bebidas alcohólicas, cigarro, café y la ingesta de medicamentos que aparentemente son inocuas. (por ejemplo: analgésicos, laxantes etc.) (Hoja de consentimiento ver Anexos Cuadro 3).

Cualquier sujeto que no llene los requisitos será excluido del estudio para no afectar los resultados experimentales.

## 2. SELECCION DE SUJETOS

Se seleccionan 8 sujetos que cumplen con los requisitos descritos en los criterios para selección (Ver figuras 1 y 2 en anexos) Las características de los sujetos seleccionados se presentan en la tabla 1:

**Tabla 1. Datos de los sujetos seleccionados**

Grupo	Sujeto	Edad	Peso (Kg)	Altura (cm)	Sexo
I	1	33	55.45	152	F
	2	23	63.18	162	M
II	1	27	70.45	150	F
	2	20	64.54	170	M
III	1	31	20.00	150	F
	2	24	64.54	165	M
IV	1	18	47.72	158	M
	2	33	66.82	158	M
Estadística	Promedio	26	57	158	
	Desv.Std.	6	16	7	

Los sujetos deben tener un ayuno de 12 horas previas a la administración de la dosis del medicamento, además de ingerir una alimentación balanceada durante los días de estudio.

### 3. ADMINISTRACION DE LOS MEDICAMENTOS

Los sujetos seleccionados se dividirán en 4 grupos de 2 sujetos, en forma aleatoria, a cada grupo se le asignará una número para identificarlos ( I, II, III y IV ).

Los medicamentos se administrarán en dosis única (75 mg) por día de estudio, cuyas fórmulas se describen a continuación:

#### Fórmula del DOLO-FENIL<sup>®</sup> 75 Inyectable ( C ) (22):

Diclofenaco Potásico	75.00	mg
Propilenglicol	625.00	mg
Alcohol Bencílico	120.00	mg
Sodio Bisulfito	9.00	mg
Hidróxido de Sodio	3.90	mg
Manitol	19.00	mg
Agua para inyección c.p.s.	3.00	mL

#### Fórmula del Producto R<sup>®</sup> Inyectable ( C ) (10):

Diclofenaco Potásico	75.00	mg
Propilenglicol	600.00	mg
Alcohol Bencílico	120.00	mg
Sodio Bisulfito	9.00	mg
Hidróxido de Sódio	3.90	mg
Manitol	18.00	mg
Agua para inyección c.p.s.	3.00	mL

**La administración de los medicamentos se llevará a cabo tomando en cuenta los siguientes parámetros:**

### 3.1. HORARIO

El estudio tendrá una duración de 4 semanas. De cada semana se elegirá un día en el cual se les administrarán los medicamentos a evaluar y serán extraídas las muestras de sangre a analizar. La forma en que estos serán administrados, se detalla en la tabla No.2:

**TABLA No 2. Secuencia de la administración de los medicamentos.**

Grupo De Sujetos		
	Ira. Semana	2da. Semana
1	A	B
2	A	B
3	A	B
4	A	B
5	B	A
6	B	A
7	B	A
8	B	A

Donde:

A = DOLO-FENIL<sup>®</sup>75 Inyectable ( Unipharm ) (anexos  
Figura 3)

B = Producto R<sup>®</sup> / Voltarén<sup>®</sup> Inyectable ( Novartis ) (anexos  
Figura 4)

Los medicamentos se administrarán por vía intramuscular profunda. La primer semana se les administrará el medicamento en el cuadrante superior externo del glúteo derecho, la segunda

semana del estudio se les administrará en el cuadrante superior externo del glúteo izquierdo.

### **3.2. INTERVALO DE TIEMPO ADMINISTRACION DEL MEDICAMENTO**

Se inyectará el medicamento a los sujetos en un intervalo de tiempo no mayor de 40 minutos.

## **4. ALIMENTACION**

Cada día de estudio a los sujetos se les dará una dieta balanceada baja en grasa, durante el transcurso del mismo (ver en Anexos el Cuadro 4 y las Figuras 5 y 6 )

## **5. EXTRACCION DE LAS MUESTRAS DE SANGRE**

- A. Preparar por sujeto dos ampollas que contengan la solución de heparina sódica e identificarlas como se indica en la Tabla No. 1.
- B. Verificar que los tubos cónicos de plástico se encuentren debidamente identificados por grupos de sujetos y la frecuencia de tiempo, en que serán extraídas las muestras de sangre.
- C. Agregar dos gotas de heparina solución anticoagulante a cada tubo.
- D. Colocar el catéter a cada paciente verificando que exista fluido de sangre en el mismo (Ver en Anexos Figuras 7 y 8).
- E. Colocar el sello de heparina en el catéter.

- F. Inyectar 1 mL de la solución de heparina sódica por el catéter (esto es necesario para evitar que se tape el catéter).
- G. Administrar por vía intramuscular profunda los medicamentos a evaluar, la forma en que serán administrados se indica en la Tabla No. 2.
- H. Extraer en un período de 0-10 horas después de la administración de una dosis única del medicamento, 13 muestras sanguíneas de 10 cc. cada una, a los 0, 10, 20, 30, 40, 60, 90 minutos, 2, 3, 4, 6, 8 y 10 horas. (Ver en Anexos Figuras 9 y 10). Nota: Para extraer las muestras de sangre se debe quitar el sello de heparina, rápidamente colocar la jeringa para extraer 10 mL de sangre, a continuación se coloca inmediatamente el sello de heparina. (Ver en anexos, Tablas No. 1 y 2).

## 6. TRATAMIENTO DE MUESTRAS

Las muestras de sangre obtenidas se tratarán de la siguiente forma:

- A. Introducir 10 cc. de sangre extraídos en frascos heparinizados, debidamente identificados, dejar reposar por 20 minutos.
- B. Centrifugar la sangre por 10 minutos a 1,500 RPM. Se forman tres capas principales: la masa de glóbulos rojos que queda en el fondo, la capa leucocítica en la interface de contacto y el plasma en la capa superior (Ver en anexos, Tabla No. 3 y Figura 11). (11)
- C. Extraer el plasma con una pipeta de 1000 uL, (el plasma se congela a - 6 °C para su posterior análisis si es necesario) (Ver en anexos, Tabla No. 4).

- D. Descongelar el plasma.
- E. Transferir 1 mL de plasma a un tubo de vidrio.
- F. Agregar 1 mL de agua.
- G. Acidificar con 2 mL de ácido fosfórico 0.83 M, para la extracción del Diclofenaco.
- H. Agitar por 30 segundos a 1200 RPM en Vortex.
- I. Agregar 4 mL de una mezcla de hexano-alcohol isopropílico (90:10).
- J. Tapar los tubos y agitar por 1 minuto a 1400 RPM en Vortex.
- K. Centrifugar a 1500 RPM por 10 minutos.
- L. Congelar la fase acuosa.
- M. Transferir la fase orgánica no congelada a un tubo de ensayo.
- N. Evaporar con corriente de nitrógeno a temperatura ambiente hasta sequedad.
- O. Redisolver el residuo con 2 mL de fase móvil, agitando en Vortex a 1800 RPM por 2 minutos.
- P. Filtrar a través de una membrana de 0.2  $\mu\text{m}$ .
- Q. Inyectar en el Cromatógrafo Líquido de Alta Resolución (HPLC) (Ver en anexos, Tabla No. 5).

## 7. ANALISIS CROMATOGRAFICO

La preparación del patrón de diclofenaco sódico se especifica en los anexos en el cuadro No. 5. Al tener completa la curva de calibración con los ocho patrones, se transfiere 1 ml de cada solución a un tubo de ensayo cónico, luego se le agrega 1 ml de plasma (extraído a los ocho pacientes previamente a cada día de muestreo). Luego los ocho patrones contaminados con plasma son tratados tal y como se realiza el tratamiento de las muestras.

Los patrones contaminados y las muestras reconstituidas y filtradas se inyectarán en el Cromatógrafo Líquido de Alta Resolución (Ver en Anexos Figura 12) con las condiciones siguientes:

Cromatógrafo:	Líquido de alta presión Merck Hitachi D-7000 .
Columna:	RP - 8 - 250 x 4 um.
Flujo:	1.3 mL/minutos.
Longitud de onda:	282 nm.
Tiempo de corrida:	7.0 minutos.
Eje de X:	0.5 mv.
Tiempo de retención:	5.0 minutos.
Inyector:	20 µL.
Fase móvil:	Metanol:Tampón de fosfatos pH 7.0 (60:40) filtrada y desgasificada.
Período de muestreo:	50.
Sensibilidad:	10.

La curva de patrones de diclofenaco sódico se inyecta una vez por pareja de muestras (Grupo I, Grupo II, Grupo III y Grupo IV), realizando cuatro corridas de la curva de calibración por día de análisis.

## F. ANALISIS ESTADISTICO

La comparación de las biodisponibilidades entre DOLO-FENIL<sup>®</sup> 75 inyectable y Producto R<sup>®</sup> inyectable, para determinar la significancia de su diferencia, se establece por análisis estadístico de los parámetros de biodisponibilidad ( T<sub>max</sub>, C<sub>max</sub>, AUC) y para la medida secundaria (C<sub>max</sub>/AUC ) obtenidos para cada uno de los medicamentos en los 8 sujetos, utilizando el análisis de varianza (ANOVA) que determina el Estadístico de Prueba *F*, factor utilizado para rechazar o aceptar la hipótesis nula.

## G. DISEÑO DEL ESTUDIO

El estudio se basa en un diseño de cuadrado latino 4 x 4 balanceado para efectos residuales. Ocho voluntarios sanos son informados de la droga y los procedimientos a realizar antes de firmar sus actas de consentimiento. El estudio con los sujetos divididos en cuatro grupos de dos sujetos cada uno tiene una duración de dos semanas.

Los productos reciben una designación de medicamento A y medicamento B de tal modo que quienes realizan la administración del medicamento y el tratamiento de las muestras desconozcan el origen de las mismas (doble ciego)

En la primera semana los grupos I y II reciben la administración del medicamento A y los grupos III y IV reciben la administración del medicamento B; en la segunda semana se invierte la administración de los medicamentos A/B a los grupos.

La secuencia de la administración de la droga a cada sujeto se realiza según el número de grupo y el número del sujeto, de modo que en ambas semanas se mantenga el orden de la administración.

Todos los sujetos llenan los requisitos establecidos al momento de la selección de los grupos.

Los requisitos de selección incluyen examinación física y valores de laboratorio normales, los sujetos no tienen historia de anemia, depresión de la médula ósea, desórdenes hemorrágicos, enfermedades cardiovasculares, enfermedades hepáticas o renales, asma, dependencia de drogas, alcoholismo y / o hipersensibilidad a medicamentos. Ningún tratamiento farmacológico es permitido durante 7 días antes del inicio del estudio ni durante el mismo.

La edad media de los sujetos es de  $26 \pm 5.82$  años, su peso promedio de  $57 \pm 16.41$  Kg y su altura promedio de  $158 \pm 7.30$  cm.

Los sujetos son cateterizados y les son extraídas trece muestras de sangre, una antes de la aplicación del medicamento y a 10, 20, 30, 40, 60, 90 minutos y 2, 3, 4, 6, 8 y 10 horas. Las muestras son centrifugadas y el plasma separado es congelado inmediatamente y mantenido a  $5^{\circ}\text{C}$  hasta el momento del análisis.

## V. MARCO OPERATIVO

### A. RECOPIACION Y TRATAMIENTO DE LOS DATOS

Los resultados obtenidos del análisis cromatográfico fueron tabulados en forma ordenada, llenando la tabla No. 6 (ver en anexos). La tabla incluye los parámetros de biodisponibilidad  $T_{max}$  y  $C_{max}$ , valores necesarios para poder calcular otros parámetros como el área bajo la curva AUC y la medida secundaria mas importante cuando se estudia bioequivalencia, la relación  $C_{max}/AUC$ .

Con los datos anteriores se grafican las curvas de biodisponibilidad de ambos medicamentos para los ocho sujetos para poder observar cualitativamente la influencia de la variación individual que caracteriza a la administración intramuscular.

Posteriormente se comparan estadísticamente los valores de Tiempo máximo ( $T_{max}$ ), Concentración máxima ( $C_{max}$ ), Area bajo la curva (AUC) y la relación de concentración plasmática / Area bajo la curva ( $C_{max}/AUC$ ), mediante el análisis de varianza, prueba estadística que permitirá establecer la equivalencia entre ambos productos.

#### 1. CALCULO DEL AREA BAJO LA CURVA (AUC)

- 1.1. Graficar cada tiempo de muestreo y su respectiva concentración a ese tiempo para observar la curva de biodisponibilidad de cada producto.
- 1.2. Trazar los trapecios que se forman entre los tiempos continuos y sus respectivas concentraciones, a lo largo del tiempo (de  $t_0$  hasta  $t_{10}$  horas). Nota: la primer figura que se forma es un triángulo,

debido a que la concentración inicial y el tiempo inicial es cero, y el Area se calcula por la fórmula:  $\frac{1}{2} (B \times h)$ .

- 1.3. Las líneas paralelas ( $B$  y  $b$ ) se obtienen de las concentraciones plasmáticas de diclofenaco a estos tiempos y la distancia entre tiempo y tiempo en el eje X ( $h$ ), calcular el área del trapecio mediante la formula:

$$A = \frac{1}{2} (B + b) \times (h)$$

Donde:

$B$  y  $b$  = las concentraciones de las líneas paralelas del trapecio.

$h$  = es el valor de la altura o diferencia entre dos tiempos .

- 1.4. Sumar las áreas de los trapecios y el triángulo obtenidos para cada gráfica para determinar el Area total bajo la curva.

**NOTA:** Los pasos anteriores ( 1.1 – 1.4 ) son realizados en una hoja electrónica mediante la aplicación de fórmulas que permiten obtener los resultados de forma rápida y precisa.

## 2. TRATAMIENTO ESTADISTICO

Los ocho valores de Tmax, Cmax, AUC y Cmax/AUC que se encuentran tabulados en la tabla No. 6 se comparan mediante la aplicación del Análisis de Varianza (ANOVA) para obtener la información necesaria que permita justificar el rechazo de la hipótesis nula.

## 2.1. ANOVA (Análisis de Varianza) (12)

El análisis de varianza (ANOVA) se utiliza para determinar el estadístico de prueba  $F$ , valor mediante el cual se puede establecer si la Hipótesis Nula se rechaza:

$F$  = Es el estadístico de prueba, se obtiene mediante la aplicación de una serie de fórmulas sencillas que involucran a los datos de ambas muestras bajo comparación.

$F_{(\alpha=0.01)}$  = Valor crítico de  $F$ , es un valor constante que se obtiene de tablas y se encuentra directamente relacionado a los grados de libertad de la muestras que se encuentran bajo comparación. En el presente estudio  $F_{(\alpha=0.01)} = 8.8617$  (1 % de límite de error - 99% límite de confianza para una muestra de 1 grado de libertad en el numerador y 14 grados de libertad en el denominador).

Al comparar  $F$  con  $F_{(\alpha=0.01)}$  se logra establecer si se puede rechazar la hipótesis nula mediante la siguiente condición:

Si  $F > F_{(\alpha=0.01)}$  la hipótesis nula se rechaza, en este caso el valor de  $F$  debería ser mayor de 8.8617 para poder concluir que la hipótesis nula es rechazada, o sea que los productos serían significativamente diferentes. Por el contrario, si el valor de  $F$  es menor que 8.8617, que no existe suficiente evidencia entre los datos para rechazar la hipótesis nula, por lo

que se concluye que los productos no son significativamente diferentes.

## 2.2. SECUENCIA DE FORMULAS QUE DETERMINA "F"

Se detalla a continuación la secuencia de fórmulas necesarias para determinar los valores de CMT y CME para calcular  $F$  a partir de los valores de áreas bajo la curva obtenidos anteriormente para cada producto:

$$\begin{aligned} \text{SCT} = & \text{Suma de Cuadrados Totales} = \\ & (\text{Suma total 8 áreas DOLO-FENIL}^{\text{®}} 75)^2/8 + \\ & (\text{Suma total 8 áreas de Producto R}^{\text{®}})^2/8 - \\ & \text{CM} \end{aligned}$$

Donde:

$$\text{CM} = \text{Cuadrados Medios} = (\text{Suma de 16 AUC})^2 / 16$$

$$\text{SCTotal} = \text{Suma Cuadrados Total} = (\text{AUC}_1)^2 + (\text{AUC}_2)^2 + \dots + (\text{AUC}_{16})^2 - \text{CM}$$

$$\text{SCE} = \text{Suma de Cuadrados de Error} = \text{SCTotal} - \text{SCT}$$

Obtenidos los resultados anteriores, se pueden aplicar a las fórmulas que determinan CMT y CME.

El cuadrado medio de los tratamientos tiene  $(p - 1)$  grados de libertad, esto es, uno menos que el número de medias, entonces:

$$\text{Cuadrado Medio de los Tratamientos (CMT)} = \frac{\text{SCT}}{(p - 1)}$$

Donde:

$$p = 2 \text{ medias.}$$

$$\text{Entonces } (p - 1) = 1$$

El cuadrado medio de error (CME) tiene  $(n - p)$  grados de libertad, esto es el número de muestras menos el número de medias.

$$\text{Cuadrado Medio de Error (CME)} = \frac{\text{SCE}}{(n - p)} \sim \frac{\text{SCE}}{(n_1 + n_2 - p)}$$

Donde:

$n_1 = 8$  valores de área para FDOLO-FENIL<sup>®</sup> 75 iny.

$n_2 = 8$  valores de área para Producto R<sup>®</sup> iny.

$P = 2$  medias

Entonces:

$$n_1 + n_2 - p = ((8 + 8) - 2)$$

Donde:

$$(\sum n - p) = 14$$

Entonces:

$$F = \frac{\text{CMT}}{\text{CME}}$$

### 3. PRUEBA DE HIPOTESIS

Al comparar  $F$  con  $F_{(\alpha = 0.01)}$  se logra establecer si se puede rechazar la hipótesis nula mediante la siguiente condición:

Si  $F > F_{(\alpha = 0.01)}$  la hipótesis nula se rechaza, en este caso el valor de  $F$  debería ser mayor de 8.8617 para poder concluir que la hipótesis nula es rechazada, o sea que los productos serían significativamente diferentes.

Por el contrario, si el valor de  $F$  es menor que 8.8617, que no existe suficiente evidencia entre los datos para rechazar la hipótesis nula, por lo que se podría concluir que los productos no serían significativamente diferentes.

## B. RECURSOS

### 1. RECURSOS HUMANOS

Autor: Br. Mario Emilio Ochoa Arango.

Asesor: Lic. Marco Antonio Ramos Midence.  
Químico Farmacéutico

Colaboradores:

Licda. Yara P. Hernández de Polanco.  
Químico Farmacéutico

Dr. Ramiro Paiz.  
Médico y Cirujano

Lic. Sergio Stuardo Sánchez Mendizabal.  
Químico Biólogo

Licda. Martha Eunice Ramos de Sánchez.  
Químico Biólogo

Dra. Ingrid Cotto de López.  
Médico y Cirujano.

## 2. RECURSOS MATERIALES

### 2.1. EQUIPO

Cromatógrafo Líquido de Alta Resolución Merck Hitachi D-7000.

Columna cromatográfica de acero inoxidable Lichrocart RP-8  
Inyector manual LC-organizer Merck Hitachi.

Detector UV L-7400, Merck Hitachi.

Bomba de inyección HPLC para gradientes, Merck Hitachi  
Modelo L-7100.

Impresora Epson LX-300.

VWR Vortex MV1 de 200A 2,500 RPM 115 W.

Brand Transferpette Digital 100 - 1000 UI.

Membranas de filtración 0.2 um de diametro.

Centrifugadora Damon/IEC División Modelo HNS-II.

Congelador Whirpool Modelo EHH-060 F.

Termo de 1 litro de capacidad.

Angiocat No. 16, No. 18 de 1 pulgada.

Jeringas de 5 mL calibre 21.

Jeringas de 10 mL calibre 21.

Sellos de heparina.

Gradillas para tubos.

Tips para pipetas Brands Transferpette

Ligaduras.

Heparina solución anticoagulante 10 mL (Arquisa).

Alcohol 70 %.

Algodón.

Micropore ½ pulgada.

Tijeras.

Papel bond tamaño carta para impresora.

Cinta para impresora Epson Stylus color 200

Rollo de Biofilm.

Etiquetas autoadhesivas.

## 2.2. REACTIVOS

Metanol HPLC grado cromatográfico.

Alcohol isopropílico.

n - Hexano

Nitrógeno líquido.

Nitrógeno gaseoso.

Acido Fosfórico 0.83 M: *Agregar a un balón volumétrico de 500 mL 100 mL de agua destilada, agregarle 40.67 mL de ácido fosfórico, mezclar y llevar a volumen con agua. Nota: trabajar con guantes y bajo la campana de flujo laminar.*

Mezcla de n-Hexano- Alcohol isopropílico: *Medir en una probeta graduada de 100 mL, 90 mL de n-Hexano y verterlos en un beaker de 250 mL, de la misma manera medir en una probeta de 10 mL, 10 mL de Alcohol Isopropílico y verterlos en el beaker que contiene los 90 mL de n-Hexano y mezclar.*

Tampón de fosfatos pH 7.0: *en un balón aforado de 500 mL verter el contenido de una ampolla de titrisol Merck pH 7.0 llevar a volumen con agua destilada y mezclar.*

Preparación de la Fase Móvil: (para 1,250 mL) *Medir 750 mL de metanol grado HPLC en una probeta, colocarlos en un frasco adecuado. Agregar 500 mL de Buffer de fosfatos pH*

7.0 al recipiente que contiene metanol y mezclar. Filtrar por filtros hidrofóbicos 0.45  $\mu$ m y desgasificar.

Solución de Heparina Sódica: En una jeringa de 10 mL medir 1 mL de heparina sódica, luego medir 9 mL de solución isotónica con la misma jeringa.

Estándar Secundario de Referencia de : Diclofenaco Sódico (Madex Farmacéutica)

### 2.3. CRISTALERIA

Balones aforados de 50, 100, 500 y 1000 mL.

Beacker de 50, 250 y 500 mL.

Kitazato de 1000 mL.

Frascos rouser de 500 y 1000 mL.

Probetas 10, 250, 500 y 1000 mL

Pipetas volumétricas de 1, 2, 3, 4, 5, 10, 20, 25 mL

Tubos de plástico con punta cónica de 15 mL.

Tubos de vidrio con punta cónica de 15 mL.

Tubos de vidrio de 15 mL, esterilizables con rosca.

Viales de vidrio 10 mL.

Cepillos para limpiar tubos de ensayo.

### 2.4. RECURSOS FISICOS

**Laboratorio del Departamento de Investigación y Desarrollo, Laboratorio Unipharm.**

Laboratorio Clínico La Villa.

Laboratorio Clínico Médica La Villa.

Sala de Reuniones Laboratorio Unipharm.

**2.5. ASPECTOS ECONOMICOS**

RECURSOS	COSTO EN QUETZALES
EQUIPO	
SUBTOTAL	Q24678.22
RECURSOS	
REACTIVOS	
SUBTOTAL	Q4946.34
RECURSOS	
CRISTALERIA	
SUBTOTAL	Q11340.71
RECURSOS	
FISICOS	
SUBTOTAL	Q16,496.0
GRAN TOTAL	Q. 57,431.27

El total de los aspectos económicos ha sido financiado por la compañía farmacéutica Unipharm, S.A., la cual inicia con este estudio una evaluación farmacocinética de los productos que por su naturaleza así lo requieren.

## VI. RESULTADOS

A continuación se presentan los resultados de las concentraciones plasmáticas obtenidas en cada semana de administración para ambos productos, las gráficas resultantes se encuentran en la sección de Anexos.

### Concentraciones plasmáticas DOLO-FENIL®75 – Semana 1

Tiempo ( Horas )	Grupo I		Grupo II	
	Medicamento A		Medicamento A	
	Sujeto 1 ug / ml	Sujeto 2 ug / ml	Sujeto 1 ug / ml	Sujeto 2 ug / ml
0.000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000
0.167	0.66195800	1.35852000	0.26941200	1.67895000
0.333	1.22943000	1.52119000	0.50901800	1.97772000
0.500	1.24960000	1.70115000	0.74202800	1.91041000
0.667	1.84341000	2.36324000	0.95415800	1.65684000
1.000	1.88969000	1.94247000	1.24614000	2.14125000
1.500	1.76915000	1.29401000	0.83192300	1.06028000
2.000	1.15373000	0.82629500	0.64524900	0.53683600
3.000	0.69927300	0.39785300	0.61028200	0.32212900
4.000	0.45087300	0.21606800	0.41542200	0.21341500
6.000	0.12696300	0.11408200	0.16295300	0.07892600
8.000	0.19821000	0.06430500	0.08193100	0.06047100
10.000	0.04682900	0.06351200	0.07204200	0.02283300

### Concentraciones plasmáticas DOLO-FENIL®75 – Semana 2

Tiempo ( Horas )	Grupo III		Grupo IV	
	Medicamento A		Medicamento A	
	Sujeto 1 ug / ml	Sujeto 2 ug / ml	Sujeto 1 ug / ml	Sujeto 2 ug / ml
0.000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000
0.167	0.75946700	1.02929000	1.19768000	0.91275500
0.333	1.25000000	1.40000000	1.40438000	1.10370000
0.500	1.40206000	1.16271000	1.51748000	0.91386400
0.667	1.36397000	0.99075600	1.68746000	1.09083000
1.000	1.35691000	0.82895600	1.63649000	0.95634700
1.500	0.96433500	0.64145800	1.19444000	1.10788000
2.000	0.73948800	0.38317800	0.85106600	0.46632700
3.000	0.42115300	0.01114500	0.44844600	0.28365400
4.000	0.24926100	0.10829300	0.28585700	0.20808800
6.000	0.08298000	0.04929200	0.14533200	0.10575900
8.000	0.03658400	0.02691900	0.08205700	0.06063400
10.000	0.01421400	0.02216900	0.04554700	0.05383500

## Concentraciones plasmáticas Producto R® – Semana 1

Tiempo ( Horas )	Grupo III		Grupo IV	
	Medicamento B		Medicamento B	
	Sujeto 1 ug / ml	Sujeto 2 ug / ml	Sujeto 1 ug / ml	Sujeto 2 ug / ml
0.000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000
0.167	0.43857800	0.55723300	4.23542000	1.33430000
0.333	0.81026800	0.91944900	<b>4.79087000</b>	2.04220000
0.500	0.94138200	<b>1.05056000</b>	4.52941000	1.64673000
0.667	1.09854000	1.02504000	3.23533000	<b>2.40272000</b>
1.000	1.15248900	0.94457400	3.03277000	1.59776000
1.500	<b>1.19563000</b>	0.70576700	1.34890000	0.93637600
2.000	1.03874000	0.38154400	0.85912400	0.48533400
3.000	0.46968600	0.19632200	0.44217000	0.20226400
4.000	0.32380500	0.12596000	0.25614800	0.11651900
6.000	0.21132100	0.05739500	0.08046900	0.11158100
8.000	0.12462200	0.01817100	0.05165100	0.05316600
10.000	0.07730300	0.01303800	0.01886800	0.02509100

## Concentraciones plasmáticas Producto R® – Semana 2

Tiempo ( Horas )	Grupo I		Grupo II	
	Medicamento B		Medicamento B	
	Sujeto 1 ug / ml	Sujeto 2 ug / ml	Sujeto 1 ug / ml	Sujeto 2 ug / ml
0.000	0.00000000	0.00000000	0.00000000	0.00000000
0.167	0.59987400	0.90000000	0.46991800	1.24556000
0.333	0.88214400	2.00586000	0.76628500	<b>1.84465000</b>
0.500	1.13764000	<b>2.05128000</b>	1.11949000	1.50854000
0.667	1.30584000	2.01346000	1.03976000	1.21900000
1.000	<b>1.73216000</b>	1.54101000	<b>1.19935000</b>	0.89823000
1.500	1.14310000	1.02527000	0.66055500	0.41966600
2.000	0.59488300	0.62539500	0.54738900	0.35677400
3.000	0.38994300	0.39416300	0.26165500	0.16723900
4.000	0.27873100	0.26194300	0.13487900	0.10234400
6.000	0.12723700	0.24632300	0.05609600	0.06097600
8.000	0.06693400	0.06865300	0.03931100	0.03665300
10.000	0.02115600	0.02003900	0.02191700	0.01777700

### Datos Farmacocinéticos de DOLO-FENIL® 75

Grupo	Sujeto	Tmax	Cmax	AUC	Cmax / ABC
		horas	ug / ml	ug x h / ml	
I	1	1.000	1.889690	5.5941377	0.33779826
	2	0.667	2.363240	4.5723798	0.51685120
II	1	1.000	1.246140	3.7062073	0.33623052
	2	1.000	2.141250	4.1723315	0.51320227
III	1	0.500	1.402060	3.5600358	0.39383312
	2	0.333	1.400000	2.1478865	0.65180353
IV	1	0.667	1.687460	4.4032012	0.38323482
	2	0.500	1.372564	3.0621495	0.44823546
Estadística	Promedio	0.708375	1.6878005	3.9022912	0.44764865
	Desv. Std.	0.263576	0.407345	1.040231	0.108425

### Datos Farmacocinéticos de Producto R®

Grupo	Sujeto	Tmax	Cmax	AUC	Cmax / ABC
		horas	ug / ml	ug x h / ml	
I	1	1.000	1.732160	3.7198963	0.46564739
	2	0.500	2.051280	4.3903349	0.46722632
II	1	1.000	1.199350	2.5996907	0.46134334
	2	0.333	1.844650	2.4565124	0.75092232
III	1	1.500	1.195630	4.1989921	0.28474214
	2	0.500	1.050560	2.2594596	0.46496074
IV	1	0.333	4.790870	6.7595630	0.70875440
	2	0.667	2.402720	3.7633011	0.63846074
Estadística	Promedio	0.729125	2.0334025	3.7684688	0.53025717
	Desv. Std.	0.407726	1.208908	1.458251	0.155701

Donde:

Tmax: Tiempo máximo  
 Cmax: Concentración máxima  
 AUC: Area bajo la curva

**Análisis de Varianza: Comparación de Tmax DOLO-FENIL®75 vrs. Tmax Producto R®.**

Análisis de varianza de T max entre DOLO-FENIL® 75 y Producto R®						
RESUMEN						
Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Producto R®	8	5.833	0.729125	0.166240125		
DOLO-FENIL® 75	8	5.667	0.708375	0.069472268		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de variaciones	SC	G.L.	CM	F	Prob.	Valor crítico F
Entre grupos	0.00172225	1	0.00172225	0.014613148	0.905500069	8.861661627
Dentro de los grupos	1.64998675	14	0.117856196			
Total	1.651709	15				

**Análisis de Varianza: Comparación de Cmax DOLO-FENIL®75 vrs. Cmax Producto R®.**

Análisis de varianza de C max entre DOLO-FENIL® 75 y Producto R®						
RESUMEN						
Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
Producto R®	8	16.26722	2.0334025	1.461457471		
DOLO-FENIL® 75	8	13.5024	1.6878005	0.165929895		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de variaciones	SC	G.L.	CM	F	Prob.	Valor crítico F
Entre grupos	0.47776297	1	0.47776297	0.587153347	0.456248554	8.861661627
Dentro de los grupos	11.39171156	14	0.813693683			
Total	11.86947453	15				

Donde:

SCT: Suma de cuadrados totales      G.L.: Grados de libertad  
 CM: Cuadrados medios                  F: Estadístico de prueba  
 Prob.: Probabilidad de cometer un error de tipo I.

**Análisis de Varianza: Comparación de AUC DOLO-FENIL®75 vrs. AUC Producto R®.**

<b>Análisis de varianza de AUC entre DOLO-FENIL® 75 y Producto R®</b>						
<b>RESUMEN</b>						
<i>Grupos</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>		
Producto R®	8	30.14775	3.768468763	2.126496982		
DOLO-FENIL® 75	8	31.21833	3.902291163	1.082079641		
<b>ANÁLISIS DE VARIANZA</b>						
<i>Origen de variaciones</i>	<i>SC</i>	<i>G.L.</i>	<i>CM</i>	<i>F</i>	<i>Prob.</i>	<i>Valor crítico F</i>
Entre grupos	0.071633739	1	0.071633739	0.044651412	0.835691349	8.861661627
Dentro de los grupos	22.46003636	14	1.604288311			
Total	22.5316701	15				

**Análisis de Varianza: Comparación de Cmax/AUC DOLO-FENIL®75 vrs Cmax/AUC Producto R®**

<b>Análisis de varianza de C max / AUC entre DOLO-FENIL® 75 y Producto R®</b>						
<b>RESUMEN</b>						
<i>Grupos</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>		
Producto R®	8	4.242057	0.530257173	0.024242866		
DOLO-FENIL® 75	8	3.581189	0.447648648	0.011756027		
<b>ANÁLISIS DE VARIANZA</b>						
<i>Origen de variaciones</i>	<i>SC</i>	<i>G.L.</i>	<i>CM</i>	<i>F</i>	<i>Prob.</i>	<i>Valor crítico F</i>
Entre grupos	0.027296674	1	0.027296674	1.516528501	0.238431555	8.861661627
Dentro de los grupos	0.251992255	14	0.017999447			
Total	0.279288929	15				

Donde:

SCT: Suma de cuadrados totales      G.L.: Grados de libertad  
 CM: Cuadrados medios      F: Estadístico de prueba  
 Prob.: Probabilidad de cometer un error de tipo I .

A continuación se presentan los valores del estadístico de prueba F determinados a partir de los parámetros farmacocinéticos obtenidos para cada uno de los productos y sus respectivos valores críticos:

PRUEBA DE HIPOTESIS NULA ( DOLOFENIL® 75 y Producto R® son Bioequivalentes )					
Parámetro Comparado	Estadístico de Prueba F	Valor Crítico alfa = 0.01	Probabilidad Error Tipo I	Rechazo Hipótesis Nula	Condición de Bioequivalentes
T max	0.014613148	8.861661627	0.906500069	No hay suficiente evidencia	SI
C max	0.587153347	8.861661627	0.456248554	No hay suficiente evidencia	SI
AUC	0.044651412	8.861661627	0.835691349	No hay suficiente evidencia	SI
C max / AUC	1.516228501	8.861661627	0.23841555	No hay suficiente evidencia	SI

Donde:

Tmax: Tiempo máximo

Cmax: Concentración máxima

AUC: Area bajo la curva

Cmax/AUC: Medida secundaria establecida por Endreyi y Tothfalusi (21)

## VII. DISCUSION DE RESULTADOS

Como se observa en los valores de estadístico F (prueba de hipótesis), cuando se comparan con el valor crítico de  $F_{(\alpha=0.01)}$  (8.86166) se puede notar la gran diferencia existente entre ambos valores, en todos los casos, sin considerar qué parámetro es utilizado para comparar, se mantiene la relación en la que el estadístico de prueba F es menor que su valor crítico.

Lo anterior permite establecer que no se encuentran suficientes evidencias dentro de las muestras para rechazar que, el producto A y B, no son significativamente diferentes (son equivalentes) según el análisis de varianza. Cuando esta información obtenida a partir de la estadística se extrapola al objeto de estudio, se interpreta que con ambos productos se obtienen parámetros de biodisponibilidad equivalentes ya que no existe suficiente evidencia entre ellos que permita establecer que no lo son.

Para muchos autores la validez de un estudio de bioequivalencia se basa en comparar la concentración máxima alcanzada ( $C_{max}$ ) luego de la administración de cada uno de los productos, ya que consideran este parámetro más representativo y confiable del índice de exposición sistémica que el área bajo la curva (AUC) o la relación de concentración máxima / área bajo la curva ( $C_{max}/AUC$ ), sin embargo todos los valores de F obtenidos a partir de cualquiera de los parámetros de biodisponibilidad evaluados en los productos A y B, demuestran que F es menor que su valor crítico establecido en las tablas. (20)

Otros autores consideran que la relación de concentración máxima / área bajo la curva ( $C_{max}/AUC$ ) es una medida secundaria en la determinación de bioequivalencia que presenta menos variabilidad, ya que incluye las variabilidades de ambos parámetros de biodisponibilidad al mismo tiempo. Lo anterior permite utilizar estas medidas secundarias como factores más precisos en el control rutinario de la biodisponibilidad de

los medicamentos, ya que disminuye las frecuentes variaciones en los valores de concentración máxima y área bajo la curva. (21)

Debido a lo anterior se compararon estadísticamente y analizaron los tres parámetros de biodisponibilidad obtenidos a partir de la administración de los medicamentos ( $T_{max}$ ,  $C_{max}$  y AUC) y también se comparó la medida secundaria ( $C_{max}/AUC$ ) establecida por Endrenyi y Tothfalusi como menos variable y más confiable. (22)

Los resultados fueron muy ilustrativos de cómo existe una equivalencia biológica entre ambos medicamentos estudiados (DOLO-FENIL® 75 y Producto R®), ya que en todos los casos el análisis de varianza demostró que no existen suficientes evidencias para rechazar que son bioequivalentes ( $F < F_{\alpha}$ ).

Existen muchos factores que deben mencionarse y que influyeron en los resultados obtenidos, por ejemplo la variabilidad individual presentada en los resultados demostró que las características de cada individuo no fueron un factor tan estable como se esperaba, los sujetos que alcanzaron las concentraciones plasmáticas más altas con ambos productos no siempre mantuvieron relación directa con sus características individuales (sujeto 1 - Grupo IV). Se esperaba que las personas que tenían mayor cantidad de tejido adiposo en los glúteos tendrían tiempos máximos muy prolongados y concentraciones máximas muy bajas, ya que existe una pobre irrigación sanguínea en estos tejidos, sin embargo la experiencia demostró que lo anterior no es una constante cuando se trabaja con administraciones intramusculares profundas.

Un caso que se comportó de una forma típica, fue el del sujeto 1 del Grupo II, caracterizado por alto volumen de tejido adiposo en los glúteos, en la semana 1 se le administró DOLO-FENIL® 75 y presentó la absorción mas baja en relación a los ocho pacientes (1.2461400 ug/ml); en la semana 2, el comportamiento fue totalmente normal, ya que se obtuvieron valores de concentración plasmática máxima por debajo de la media de la totalidad de la muestra (1.199350 ug/ml).

De forma inesperada el caso del sujeto 1 del Grupo I, caracterizado también como de alto volumen de tejido adiposo, fué contradictorio, en la semana 1 se le administró DOLO-FENIL® 75, sus concentraciones plasmáticas máximas fueron mayores que las de la media de la totalidad de la muestra (1.889690 ug/ml); no así en la semana 2 en la que se le administró Producto R® presentó una concentración plasmática máxima por debajo de la media de la totalidad de la muestra (1.732160 ug/ml), teniendo valores mucho menores a los presentados con la administración de DOLO-FENIL® 75.

Las variaciones presentadas en un mismo individuo demuestran que aunque cada sujeto es su propia referencia, existen factores que pueden afectar la velocidad e intensidad de la absorción del diclofenaco sódico. Entre otros se debe mencionar que la cercanía de vascularización sanguínea al lugar de aplicación puede disminuir los tiempos de absorción y aumentar las concentraciones plasmáticas máximas del activo bajo estudio. Lo anterior se marca aún más cuando se rompe algún vaso sanguíneo al introducir la aguja en un lugar inadecuado o una profundidad diferente a la especificada (intramuscular profunda).

Dentro de los resultados se encontraron otros valores individuales que mantuvieron una relación lógica en ambas administraciones, por ejemplo el sujeto 2 del grupo I tuvo valores un poco arriba de la media en ambas semanas de aplicación con DOLO-FENIL® 75 (2.363240 ug/ml) y Producto R® (2.051280 ug/ml).

De los datos anteriores que son un ejemplo típico de la variabilidad de la velocidad y magnitud de absorción de un principio activo luego de la administración intramuscular, se demostró que hacer afirmaciones concluyentes, a partir de estudios de biodisponibilidad de principios activos administrados por vía intramuscular no es posible.

Como puede observarse en las gráficas 1 y 6 presentadas en los anexos, ambos productos presentan amplia variación individual al ser aplicados a los ocho individuos, en el caso del DOLO-FENIL®75 inyectable (gráfico 1), se observa que las variaciones individuales son menos marcadas que las observadas en el caso de Producto R® inyectable (Gráfico 6).

Lo anterior denota que a partir de la administración intramuscular de diclofenaco sódico se obtienen parámetros de biodisponibilidad muy variables, los cuales son atribuidos a las características individuales de los sujetos seleccionados para el estudio, a los niveles de vascularización en el lugar de aplicación y no a las características del producto como tal.

En las figuras 1 y 2 se muestran las características fisiológicas de los ocho sujetos seleccionados para el estudio, se puede observar que las variaciones de altura son mínimas entre los mismos y las variaciones en la morfología general de éstos no es evidente.

Un factor importante que se debe mencionar es que el análisis de varianza permite identificar el origen de las variaciones, mediante la cuantificación de la variación interna de cada grupo de datos (Dentro de Grupos), y la variación de un grupo de datos respecto al otro (Entre Grupos). La variabilidad que se ha discutido se manifiesta claramente cuando se observa la variación dentro de grupos para los parámetros de biodisponibilidad de  $C_{max}$  y AUC (11.3917 y 22.4600 respectivamente), mientras que los valores obtenidos entre grupos no denotan mayor variación (0.4777 y 0.0716 respectivamente).

Considerando lo anterior se observa la razón por la cual Endrenyi y Tothfalusi han justificado el uso de la razón  $C_{max}/AUC$  para establecer la bioequivalencia entre dos productos, ya que al observar las variaciones dentro de grupos obtenidos para esta medida secundaria, se nota que el valor de las mismas es mucho menor ( 0.251992 ) que el obtenido a partir de la comparación de  $C_{max}$  ( 11.3917 ) o de la comparación de AUC ( 22.4600 ). De la misma forma el valor de las variaciones entre grupos también se ve disminuido al utilizar  $C_{max}/AUC$  ( 0.02730 ) respecto al obtenido de la comparación de  $C_{max}$  ( 0.4777 ) ó de AUC ( 0.0716 ) (22).

Independientemente de la reducción de las variaciones dentro de grupos que presenta la relación  $C_{max}/AUC$ , se debe notar que siempre se mantiene la relación en la que la variación dentro de grupos es mayor a la variación entre grupos, lo anterior es un

indicativo de que la variación individual obtenida a partir de la administración intramuscular siempre es un factor a considerar antes de realizar afirmaciones acerca de la posible bioequivalencia de productos con formas farmacéuticas y concentraciones iguales pero con marcas comerciales diferentes.

A partir de lo discutido hasta el momento, se analizaron los resultados del análisis de varianza obtenidos al comparar las relaciones de concentración máxima / área bajo la curva (Cmax/AUC). EL valor del estadístico de prueba F para la comparación ( 1.5165 ) fué menor que el valor crítico establecido para esta muestra cuando se trabaja con un 1 % de alfa (8.8617), y según los resultados obtenidos, la probabilidad de cometer un error de tipo I (rechazo de una hipótesis nula que es verdadera) es demasiado grande como para rechazar la hipótesis nula ( 0.2384 ).

Lo anterior demuestra que no existe suficiente evidencia para rechazar la hipótesis nula del estudio, la cual afirma que los parámetros de biodisponibilidad de DOLO-FENIL®75 y Producto R® no son significativamente diferentes. Sin embargo para poder concluir en la bioequivalencia entre ambos se debería profundizar más en el estudio farmacocinético de los preparados administrándolos por vía intravenosa con el fin de establecer el volumen de distribución, el factor de absorción, el número de compartimientos de la cinética de eliminación de la droga, las constantes de absorción y eliminación, etc.

## VIII. CONCLUSIONES

- ◆ Los tiempos máximos ( $T_{max}$ ) obtenidos después de la administración de DOLO-FENIL®75 y Producto R® no presentan diferencia significativa según lo indica el análisis de varianza realizado.
- ◆ Las concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{max}$ ) obtenida después de la administración de DOLO-FENIL® 75 y Producto R® no presentan diferencia significativa según lo indica el análisis de varianza realizado.
- ◆ Las áreas bajo la curva (AUC) obtenidas después de la administración de DOLO-FENIL® 75 y Producto R® no presentan diferencia significativa según lo indica el análisis de varianza realizado.
- ◆ Las relaciones de concentración máxima / área bajo la curva ( $C_{max}/AUC$ ) obtenida para cada paciente después de la administración de DOLO-FENIL®75 y Producto R® no presentan diferencia significativa según lo indica el análisis de varianza realizado.
- ◆ La cuantificación de los parámetros de biodisponibilidad después de una administración intramuscular es afectada directamente por la variación individual según lo indica el valor de la variación entre los grupos obtenida en el análisis de varianza.

- ◆ La medida secundaria  $C_{max}/AUC$  es un valor fiel para realizar comparaciones de bioequivalencia ya que reduce la significancia de las variaciones individuales según lo indica el valor de la variación entre los grupos obtenida en el análisis de varianza.
- ◆ No se determinó diferencia significativa entre los parámetros de biodisponibilidad evaluados ( $T_{max}$ ,  $C_{max}$ ,  $AUC$ ) según el análisis de varianza que permita rechazar que DOLO-FENIL® 75 y Producto R® son bioequivalentes.
- ◆ No se encontró diferencia significativa entre la métrica secundaria aplicada ( $C_{max}/AUC$ ) según el análisis de varianza que permita rechazar que los parámetros de biodisponibilidad de DOLO-FENIL®75 inyectable y Producto R® inyectable no son significativamente diferentes.

## IX. RECOMENDACIONES

- ◆ Realizar estudios de farmacocinética de diclofenaco sódico inyectable por vía intravenosa, ya que permite obtener otros parámetros de biodisponibilidad no determinados en el presente estudio (Volumen de distribución, Tiempo de tránsito medio, constante de eliminación, constante de absorción, biodisponibilidad relativa, aclaramiento renal, etc.)
- ◆ Desarrollar otros estudios de biodisponibilidad para diferentes formas farmacéuticas de diclofenaco sódico, ya que la vía de administración intramuscular es la que puede presentar mayor variabilidad individual en los valores de los parámetros biodisponibilidad.
- ◆ Utilizar programas de computación especialmente diseñados para análisis farmacocinético de drogas a partir de concentraciones plasmáticas ya que proveen la información necesaria de forma rápida y precisa.
- ◆ Realizar estudios que permitan establecer los rangos terapéuticos del diclofenaco sódico, ya que de este modo se pueden realizar modificaciones a las fórmulas que permitan mejorar los regímenes y dosificaciones actuales.
- ◆ Utilizar patrones primarios del principio activo y de los metabolitos hidroxilados del diclofenaco, a modo de verificar la selectividad de la metodología y de observar las concentraciones de estos durante la cinética de degradación.

## X. BIBLIOGRAFIA

1. Litter, Manuel. **Farmacología, Experimental y Clínica**. 7a. edición. El Ateneo. Argentina. 1986. Pág. 136-139.
2. Aiache J.M., Devissaguet J. Ph., Guyot A.M., Guyot-Hermann A.M. **Biofarmacia**. Editorial El Manual Moderno. México D.F. 1983. Pág. 86 - 125.
3. **El Manual Merck de Diagnóstico y Terapéutica**. Octava edición. Ediciones Dogma. Merck & Co. Inc. España. 1989. pág. 2679-2681.
4. Kurowski M. **Pharmacokinetics and biological availability of diclofenac preparations following intramuscular injection of 75 mg and oral administration of 150 mg de active drug**. Z Rheumatol. 1988; 47 (1) : 37-42.
5. Goodman y Gilman. **Bases Farmacológicas**. 9 edición. Editorial el Manual Moderno. México D.F. 1996. Pág. 652-653.
6. The Extra Pharmacopoeia. **Martindale**. 31th edition. Royal Pharmaceutical Society. London. 1996. Pág. 36-37.
7. **USP DI**. Approved Drug Products and Legal Requeriments. 17 th edition. 1997. pág. 119-123.
8. Jerrold B.L. MD y PharmD F.P.P. **Poisoning & Toxicology Handbook**. American Pharmaceutical Association. Canada. 1995-1996 pág. 233-234.
9. **Drug Information**. By American Society of Hospital Pharmacists, Inc. 1994. pág. 1219-1225.

10. Associazione Nazionale dell'Industria Farmaceutica. **Repertorio Farmacéutico Italiano**. Farmaindustria. 3ª Edizione. Cedof Editore-Milano. 1989. Pág. A-1651-A-1652.
11. Leonard Joret. **Métodos y Diagnósticos del Laboratorio Clínico**. 8a. edición. Editorial Médica Panamericana. Argentina Buenos Aires. 1986. Tomo I. Pág. 584.
12. Mendenhall W. **Introducción a la probabilidad y la Estadística**. Editorial Iberoamerica. México. 1982. Pág. 299 - 303.
13. Matute J. Msc. Estadístico. **Nutrición al Día**. INCAP. Vol. IV No.1 Enero-Junio. 1990. Pág. 17 - 41.
14. Godbillon J., Gauron S. **High-Performance Liquid Chromatographic determination of Diclofenac and its monohydroxylated metabolites in biological fluids**. 1985; 338: 151-159.
15. **Vademecun Farmacológico 1994**. 28 Edición. Argentina. 1994. Pág. 148.
16. USP 23. **Validation of Compendial Methods**. **Pharmaceutical Technology**. January 1995. Pág. 1982-1983.
17. Valdés E. **Validación de Métodos Analíticos**. II Congreso Nacional del Colegio de Farmacéuticos y Químicos de Guatemala. Abril 1996.
18. G. Zill Dennis. **Cálculo con Geometría Analítica**. Editorial Iberoamericana. México D.F. 1987. Pág. 225.
19. Abdou, H. **Dissolution, Bioavailability & Bioequivalence**. Mack Printing Company, Easton, Pennsylvania, United States.

20. Endrenyi, L; Tothfalusi, L. **Secondary metrics for the assessment of bioequivalence.** Journal of Pharmaceutical Sciences. 1997 Vol. 86. Pages. 401 – 402.
21. Rostami – Hodjegan, A; Tucker, G. **Is Cmax / AUC Useful for Bioequivalence Testing? OPEN FORUM.** Journal of Pharmaceutical Sciences 1997 Vol 86 No. 12 December 1997. Pages. 1504 – 1505.
22. Endrenyi, L; Tothfalusi, L.. **Response to: Is Cmax / AUC Useful for Bioequivalence Testing? OPEN FORUM.** Journal of Pharmaceutical Sciences 1997 Vol 86 No. 12 December 1997. Pages. 1504 – 1505.
23. Rostami – Hodjegan, A; Jackson, P.; Tucker, G. **Sensitivity of indirect metrics for assessing “rate” in bioequivalence studies – Moving the “goalposts” or changing the “game”.** Journal of Pharmaceutical Sciences 1994 Vol 83. Pages. 1554 – 1557.

## INDICE DE ANEXOS

- Cuadro 1: Ficha Médica.
- Cuadro 2: Relación Peso - Talla.
- Cuadro 3: Hoja de Consentimiento.
- Cuadro 4: Menú estandar de Alimentación.
- Cuadro 5: Preparación del estandar de diclofenaco sódico.
- 
- Tabla 1: Control de Aplicación del Medicamento y Tiempos de Extracción de Sangre por Sujeto.
- Tabla 2: Control de Aplicación del Medicamento y Tiempos de Extracción de Sangre.
- Tabla 3: Control de Extracción de plasma por sujeto y por medicamento.
- Tabla 4: Recepción y Análisis de Muestras de Plasma por medicamento.
- Tabla 5: Recepción y análisis de muestras de plasma por tiempo de extracción.
- 
- Figura 1: Sujetos clínica y biológicamente sanos seleccionados para el estudio.
- Figura 2: Sujetos clínica y biológicamente sanos seleccionados para el estudio.
- Figura 3: Medicamento A.
- Figura 4: Medicamento B.
- Figura 5: Desayuno estandar.
- Figura 6: Almuerzo estandar.
- Figura 7: Sujetos Cateterizados.
- Figura 8: Sujetos Cateterizados.
- Figura 9: Extracción de muestras sanguíneas.
- Figura 10: Remoción del catéter.
- Figura 11: Extracción del plasma.
- Figura 12: Cromatógrafo Líquido de Alta Resolución.

- Gráfico 1: Curva de Concentración - Tiempo de los ocho sujetos (DOLO-FENIL<sup>®</sup>75)
- Gráfico 2: Curva de Concentración - Tiempo de los sujetos del Grupo I
- Gráfico 3: Curva de Concentración - Tiempo de los sujetos del Grupo II
- Gráfico 4: Curva de Concentración - Tiempo de los sujetos del Grupo III
- Gráfico 5: Curva de Concentración - Tiempo de los sujetos del Grupo IV
- Gráfico 6: Curva de Concentración - Tiempo de los ocho sujetos (Producto R<sup>®</sup>)
- Gráfico 7: Curva de Concentración - Tiempo de los sujetos del Grupo I
- Gráfico 8: Curva de Concentración - Tiempo de los sujetos del Grupo II
- Gráfico 9: Curva de Concentración - Tiempo de los sujetos del Grupo III
- Gráfico 10: Curva de Concentración - Tiempo de los sujetos del Grupo IV

Documentación Adicional:

En esta sección se incluye parte de la documentación obtenida a lo largo del estudio, incluye las actas de consentimiento de los pacientes, un ejemplo de las tablas de recepción y tratamiento de muestras, un ejemplo de curva de calibración realizada por grupo de muestras y el ejemplo de los cromatogramas obtenidos a lo largo de los análisis (dos sujetos).

## Cuadro 1

<b>FICHA MEDICA</b>
---------------------

No. de Registro : \_\_\_\_\_

No. de Sujeto : \_\_\_\_\_ Edad (años): \_\_\_\_\_ Sexo: M / F  
 Estatura (cms): \_\_\_\_\_ Peso (lbs.): \_\_\_\_\_

	EVALUACION	SI	NO
1	Enfermedades renales		
2	Enfermedades endocrinas		
3	Enfermedades cardiovasculares		
4	Hepatitis		
5	Embarazo		
6	Convulsiones o desmayos		
7	Enfermedades Venéreas		
8	Fiebre reumática		
9	Tuberculosis		
10	Enfermedades pancreáticas		
11	Alérgico a algún medicamento		
	Especifique:		
12	Discracias sanguíneas		
13	Accidentes		
14	Cirugías previas (especifique) :		

**Antecedentes familiares:**

---



---



---

**Conclusiones de la evaluación:**

---



---



---

\_\_\_\_\_  
 Lic. Sergio Sanchez  
 Químico Biologo

\_\_\_\_\_  
 Dr. Ingrid Cotto  
 Médico y Cirujano

## PRUEBAS DE LABORATORIO

No. de Registro: \_\_\_\_\_

No. de Sujeto: \_\_\_\_\_

Sexo:        M / F

### A. HEMATOLOGIA

<b>SERIE ROJA</b>		
<b>TIPO DE ANALISIS</b>	<b>VALORES NORMALES UNIDADES CONVENCIONALES</b>	<b>RESULTADO</b>
<b>Hematíes:</b>		
Varón	4.5 - 5 millones/ mm <sup>3</sup>	
Mujer	4.4 - 5 millones/ mm <sup>3</sup>	
<b>Hemoglobina (Hb)</b>		
Varón	13 -18 g/100 mL(90 - 120 %)	
Mujer	12 -16 g/100 mL(85 - 110 %)	
Clasificación de anemia	Presente/ausente	
<b>Valor hematocrito (Hto)</b>		
Varón	42-52 %	
Mujer	37-48 %	
<b>Velocidad de sedimentación globular</b>		
Varón	1-13 mm/h	
Mujer	1-12 mm/h	

<b>SERIE BLANCA</b>		
<b>TIPO DE ANALISIS</b>	<b>VALORES NORMALES UNIDADES CONVENCIONALES</b>	<b>RESULTADO</b>
<b>LEUCOCITOS</b>		
5,000 - 10,000/mm <sup>3</sup>		
Linfocitos	23-35 %	
Monocitos	4-8 %	
Neutrófilos segmentados	55-65 %	
Neutrófilos encayados	0-5 %	
Eosinófilos	0.5-4%	
Basófilos	0-2 %	
Trombocitos	150,000 - 400,000/mm <sup>3</sup>	
<b>PRUEBAS DE COAGULACION</b>		
Tiempo de protombina	10-20 seg (85-110%); < 2 seg de diferencia con el control.	
Tiempo parcial de tromboplastina (PTT o de cefalina)	25-38 segundos	

## PRUEBAS DE LABORATORIO

No. de Registro: \_\_\_\_\_

No. de Sujeto: \_\_\_\_\_

Sexo: M / F

### B. ORINA

TIPO DE ANALISIS	VALORES NORMALES UNIDADES CONVENCIONALES	RESULTADO
Análisis de orina completo	Cumple	

### C. HECES

TIPO DE ANALISIS	VALORES NORMALES UNIDADES CONVENCIONALES	RESULTADO
Análisis de heces completo	Cumple	

### D. INMUNOLOGIA Y SEROLOGIA

HIV 1+2	Negativo	
---------	----------	--

### E. QUIMICA SANGUINEA

Glucosa (métodos clásicos)	80-110 mg/100mL	
<b>PRUEBAS RENALES</b>		
Acido úrico	3-6 mg/100 mL	
Creatinina	0.5-1.3 mg/100 mL	
Urea	20-40 mg/100 mL	
<b>PRUEBAS HEPATICAS:</b>		
Albúmina	3.5 - 5 g/100 mL	
Globulina	1.9 - 2.7 g/100 mL	
Bilirrubina ( T/D )	0.2-1 mg/100 mL	
Proteínas totales	6.5-7.9 g/100 mL	
Transaminasa pirúvica ALAT-TGP	7-33 mU/mL	
Gamma glutamil transferasa	10-41 mU/mL	
<b>LIPIDOS</b>		
Colesterol total	150-250 mg/100 mL	
Lípidos totales	450-850 mg/100 mL	
Triglicéridos	40-170 mg/100 mL	

## Cuadro 2

### *RELACION PESO - TALLA*

*(MEDIDAS EN SISTEMA METRICO)*

PESO EN HOMBRES (Libras)		
ALTURA	PROMEDIO	RANGO ACEPTABLE
1.58	55.8	112.43 - 141.09
1.60	57.6	114.64 - 143.30
1.62	58.6	116.84 - 145.50
1.64	59.6	119.05 - 147.71
1.66	60.6	121.25 - 152.12
1.68	61.7	123.46 - 156.53
1.70	63.5	127.87 - 160.94
1.72	65.0	130.07 - 163.14
1.74	66.5	132.28 - 165.35
1.76	68.0	136.68 - 169.75
1.78	69.4	141.09 - 174.16
1.80	71.0	143.30 - 174.16
1.82	72.6	145.50 - 180.78
1.84	74.2	147.71 - 180.78
1.86	75.8	152.12 - 189.60
1.88	77.6	156.53 - 194.09
1.90	79.3	160.93 - 198.41
1.92	81.0	165.34 - 205.03

PESO EN MUJERES (Libras)		
ALTURA	PROMEDIO	RANGO ACEPTABLE
1.45	46.0	92.59 - 116.84
1.48	46.5	92.59 - 119.05
1.50	47.0	94.80 - 121.25
1.52	48.5	97.00 - 125.66
1.54	49.5	97.00 - 127.87
1.56	50.4	99.21 - 127.87
1.58	51.3	101.41 - 130.07
1.60	52.6	105.82 - 134.48
1.62	54.0	108.02 - 136.68
1.64	55.4	110.23 - 141.09
1.66	56.8	112.43 - 143.30
1.68	58.1	114.64 - 145.50
1.70	60.0	116.84 - 147.71
1.72	61.3	121.25 - 152.12
1.74	62.6	123.46 - 154.32
1.76	64.0	141.09 - 157.73
1.78	65.3	130.07 - 163.14

Lawrence M. Tierney, Jr. Stephen J. McPhee Diagnóstico Clínico y Tratamiento.  
32 edición. Editorial el Manual Moderno. pág 1110.

### Cuadro 3

# ACTA DE CONSENTIMIENTO

Por este medio, Yo: \_\_\_\_\_, que me identifico con Cédula de Vecindad No. de Registro \_\_\_\_\_ y No. de Orden \_\_\_\_\_ doy mi consentimiento para formar parte del **Estudio comparativo de biodisponibilidad de DOLO-FENIL<sup>®</sup>75 y Producto R<sup>®</sup> (Voltaren<sup>®</sup>) administrados por vía intramuscular profunda**, el cual será desarrollado por el Depto. de Investigación y Desarrollo Unipharm, S.A.

Durante la etapa experimental de este estudio, me será administrado por vía intramuscular profunda en diferentes días los 2 medicamentos siguientes:

DOLO-FENIL <sup>®</sup> 75 Inyectable	Lote NHN
Producto R (Voltaren <sup>®</sup> )Inyectable	Batch 310600

y me serán extraídas muestras sanguíneas en volúmenes descritos en el procedimiento.

Comprendiendo el propósito de dicha investigación, que me fué explicada por el Lic. Mario Emilio Ochoa, me comprometo a participar durante todo el período que dure el estudio, no fumar cigarrillos, no ingerir bebidas alcohólicas o algún medicamento (como analgésicos, laxantes, etc.) todo lo anterior es necesario para no afectar el estudio. Al finalizar seré informado de los resultados del mismo.

Firma del Sujeto: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

## Cuadro 4

### MENU ESTANDAR ALIMENTACION

---

#### DESAYUNO 8:00 AM

- Panqueques
  - Jalea
  - Pan tostado
  - Jugo de naranja
  - Fruta (manzana)
- 

#### REFACCION 10:30 AM

- Refresco
  - Fruta (manzana)
- 

#### ALMUERZO 13:00 PM

- Pollo cocido
  - Verduras cocidas
  - Arroz
  - Tortillas
  - Ensalada de lechuga
  - Fruta
  - Fresco
- 

#### REFACCION 16:00 PM

- Atol (incaparina)
- 

#### CENA 18:00 PM

- Frijoles colados
  - Plátano cocido
  - Queso fresco
  - Pan francés
  - Fresco o leche
-

## CUADRO 5

Preparación del estándar de diclofenaco sódico						
Solución madre						
$\frac{15.1 \text{ mg}}{50 \text{ ml}}$	x	$\frac{99.86 \text{ mg}}{100.00 \text{ mg}}$	x	$\frac{296.12 \text{ mg Diclofenaco Libre}}{318.10 \text{ mg Diclofenaco Sódico}}$	=	$\frac{0.28073889 \text{ mg / ml}}{280.738889 \text{ ug / ml}}$
Solución hija						
$280.738889 \text{ ug / ml}$	x	$\frac{1.0 \text{ ml}}{100.0 \text{ ml}}$	=	$2.807388886 \text{ ug / ml}$		
Soluciones netas ( curva de calibración )						
$2.80738889 \text{ ug / ml}$	x	$\frac{0.5 \text{ ml}}{50.0 \text{ ml}}$	=	$0.028073889 \text{ ug / ml}$		1
$2.80738889 \text{ ug / ml}$	x	$\frac{1.0 \text{ ml}}{50.0 \text{ ml}}$	=	$0.056147778 \text{ ug / ml}$		2
$2.80738889 \text{ ug / ml}$	x	$\frac{2.0 \text{ ml}}{50.0 \text{ ml}}$	=	$0.112295555 \text{ ug / ml}$		3
$2.80738889 \text{ ug / ml}$	x	$\frac{3.0 \text{ ml}}{50.0 \text{ ml}}$	=	$0.168443333 \text{ ug / ml}$		4
$2.80738889 \text{ ug / ml}$	x	$\frac{4.0 \text{ ml}}{50.0 \text{ ml}}$	=	$0.224591111 \text{ ug / ml}$		5
$2.80738889 \text{ ug / ml}$	x	$\frac{5.0 \text{ ml}}{50.0 \text{ ml}}$	=	$0.280738889 \text{ ug / ml}$		6
$2.80738889 \text{ ug / ml}$	x	$\frac{10.0 \text{ ml}}{50.0 \text{ ml}}$	=	$0.561477777 \text{ ug / ml}$		7
$2.80738889 \text{ ug / ml}$	x	$\frac{20.0 \text{ ml}}{50.0 \text{ ml}}$	=	$1.122955554 \text{ ug / ml}$		8
$2.80738889 \text{ ug / ml}$	x	$\frac{25.0 \text{ ml}}{50.0 \text{ ml}}$	=	$1.403694443 \text{ ug / ml}$		9
$2.80738889 \text{ ug / ml}$	x	$\frac{50.0 \text{ ml}}{50.0 \text{ ml}}$	=	$2.807388886 \text{ ug / ml}$		10





TABLA No. 3

"Estudio comparativo de biodisponibilidad de preparados inyectables de diclofenaco sódico

TABLA DE CONTROL DE EXTRACCION DE PLASMA, POR SUJETO Y POR MEDICAMENTO

Día de Experimento No.: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_ de 1998.

No.	IDENTIFICACION DEL SUJETO	Hora	0:00	0:10	0:20	0:30	0:40	1:00	1:30	2:00	3:00	4:00	6:00	8:00	10:00
1	I.1.														
2	I.2.														
3	II.1.														
4	II.2.														
5	III.1.														
6	III.2.														
7	IV.1.														
8	IV.2.														

Observaciones:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Hora de Inicio: \_\_\_\_\_

Hora de Finalización: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
 Lic. Sergio Sánchez  
 Químico Biólogo

\_\_\_\_\_  
 Lic. Marco Antonio Ramos M.  
 Asesor del Estudio

TABLA No. 4

"Estudio comparativo de biodisponibilidad de preparados inyectables de diclofenaco sódico

TABLA DE CONTROL DE RECEPCION DE MUESTRAS DE PLASMA, POR MEDICAMENTO

Día de Experimento No.: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_ de 1998.

No.	IDENTIFICACION DEL SUJETO	Hora 0:00	0:10	0:20	0:30	0:40	1:00	1:30	2:00	3:00	4:00	6:00	8:00	10:00
1	I.1.													
2	I.2.													
3	II.1.													
4	II.2.													
5	III.1.													
6	III.2.													
7	IV.1.													
8	IV.2.													

Observaciones:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Hora de Inicio: \_\_\_\_\_

Hora de Finalización: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Lic. Sergio Sánchez  
Químico Biólogo

\_\_\_\_\_  
Mario Ochoa  
Químico Farmacéutico

\_\_\_\_\_  
Lic. Marco A. Ramos M.  
Asesor del Estudio

TABLA No. 4

"Estudio comparativo de biodisponibilidad de preparados inyectables de diclofenaco sódico"

TABLA DE CONTROL DE RECEPCION DE MUESTRAS DE PLASMA, POR MEDICAMENTO

Día de Experimento No.: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 1998.

MEDICAMENTO INYECTADO:		A	B
GRUPO DE SUJETOS		I	II III IV
IDENTIFICACION DE LOS SUJETOS:		1	2

SUJETO C.1.				SUJETO C.2.			
No.	Muestra	Entrega de Plasma	Recepción de Plasma	No.	Muestra	Entrega de Plasma	Recepción de Plasma
1	0:00			1	0:00		
2	0:10			2	0:10		
3	0:20			3	0:20		
4	0:30			4	0:30		
5	0:40			5	0:40		
6	1:00			6	1:00		
7	1:30			7	1:30		
8	2:00			8	2:00		
9	3:00			9	3:00		
10	4:00			10	4:00		
11	6:00			11	6:00		
12	8:00			12	8:00		
13	10:00			13	10:00		

OBSERVACIONES:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Fecha de Entrega: \_\_\_\_\_

Hora de Entrega: \_\_\_\_\_

Lic. Sergio Sánchez  
Químico Biólogo

Lic. Marco A. Ramos M.  
Asesor del Estudio

TABLA No. 5

"Estudio comparativo de biodisponibilidad de preparados inyectables de diclofenaco sódico"

Día de Experimento No. : \_\_\_\_\_ Fecha : \_\_\_\_\_ de 1998

TABLA DE RECEPCION Y ANALISIS DE MUESTRAS DE PLASMA POR TIEMPO DE EXTRACCION

\*TIEMPO DE EXTRACCION: 00:00 - 00:10 - 00:20 - 00:30 - 00:40 - 00:50 - 01:00 - 01:10 - 01:20 - 01:30 - 01:40 - 01:50 - 02:00 - 02:10 - 02:20 - 02:30 - 02:40 - 02:50 - 03:00 - 03:10 - 03:20 - 03:30 - 03:40 - 03:50 - 04:00 - 04:10 - 04:20 - 04:30 - 04:40 - 04:50 - 05:00 - 05:10 - 05:20 - 05:30 - 05:40 - 05:50 - 06:00 - 06:10 - 06:20 - 06:30 - 06:40 - 06:50 - 07:00 - 07:10 - 07:20 - 07:30 - 07:40 - 07:50 - 08:00 - 08:10 - 08:20 - 08:30 - 08:40 - 08:50 - 09:00 - 09:10 - 09:20 - 09:30 - 09:40 - 09:50 - 10:00 Hrs.

TUBO	Recibido Hora	Medir 1 mL de plasma en un tubo de ensayo	Agregar: 1 mL de agua destilada	2 mL de Acido Fosfórico 0.85 M	Agitar en Vortex a 1200 rpm. X 30 segundos	Agregar 4 mL de una mezcla de Hexano-isopropanol (90:10)	Agitar en Vortex a 1400 rpm. X 1 minuto.
GI-1							
GI-2							
GII-1							
GII-2							
GIII-1							
GIII-2							
GIV-1							
GIV-2							
TUBO	Centrifugar a 1500 rpm. X 10 minutos.	Congelar la fase acuosa a -6 ° C.	Extraer la fase orgánica a un tubo de ensayo	Desecar a sequedad la fase orgánica con corriente de Nitrógeno	Agregar al residuo 2 mL de Fase Móvil	Agitar en Vortex a 1800 rpm. X 2 minutos	Injectar el reconstituido al HPLC
GI-1							
GI-2							
GII-1							
GII-2							
GIII-1							
GIII-2							
GIV-1							
GIV-2							

\*: Encierre con un círculo el tiempo de extracción de las muestras a analizar

OBSERVACIONES:

\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Mario Ochoa  
 Químico Farmacéutico

Vo. Bo. Lic. Marco A. Ramos M.  
 Asesor del Estudio

FIGURA 1: Sujetos clínica y biologicamente sanos seleccionados para el estudio

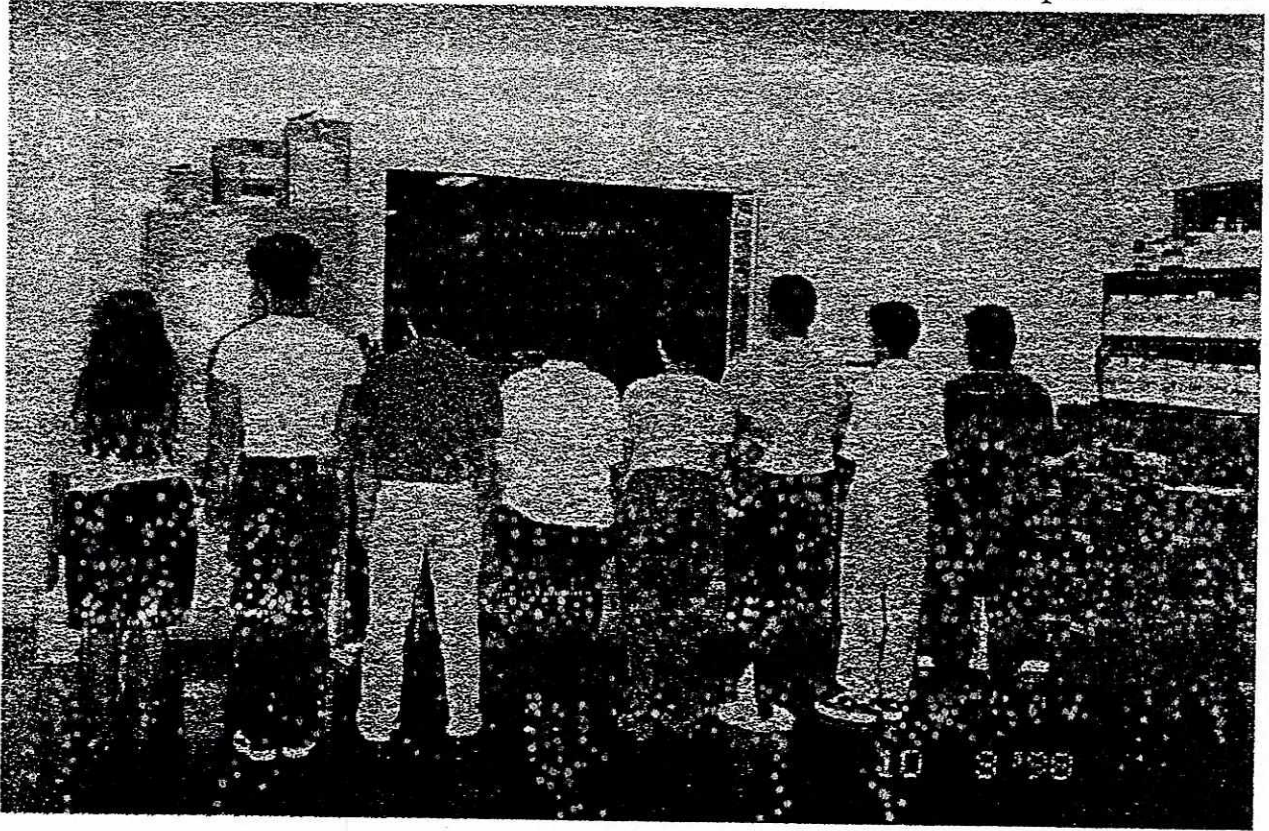


FIGURA 2: Sujetos clínica y biologicamente sanos seleccionados para el estudio

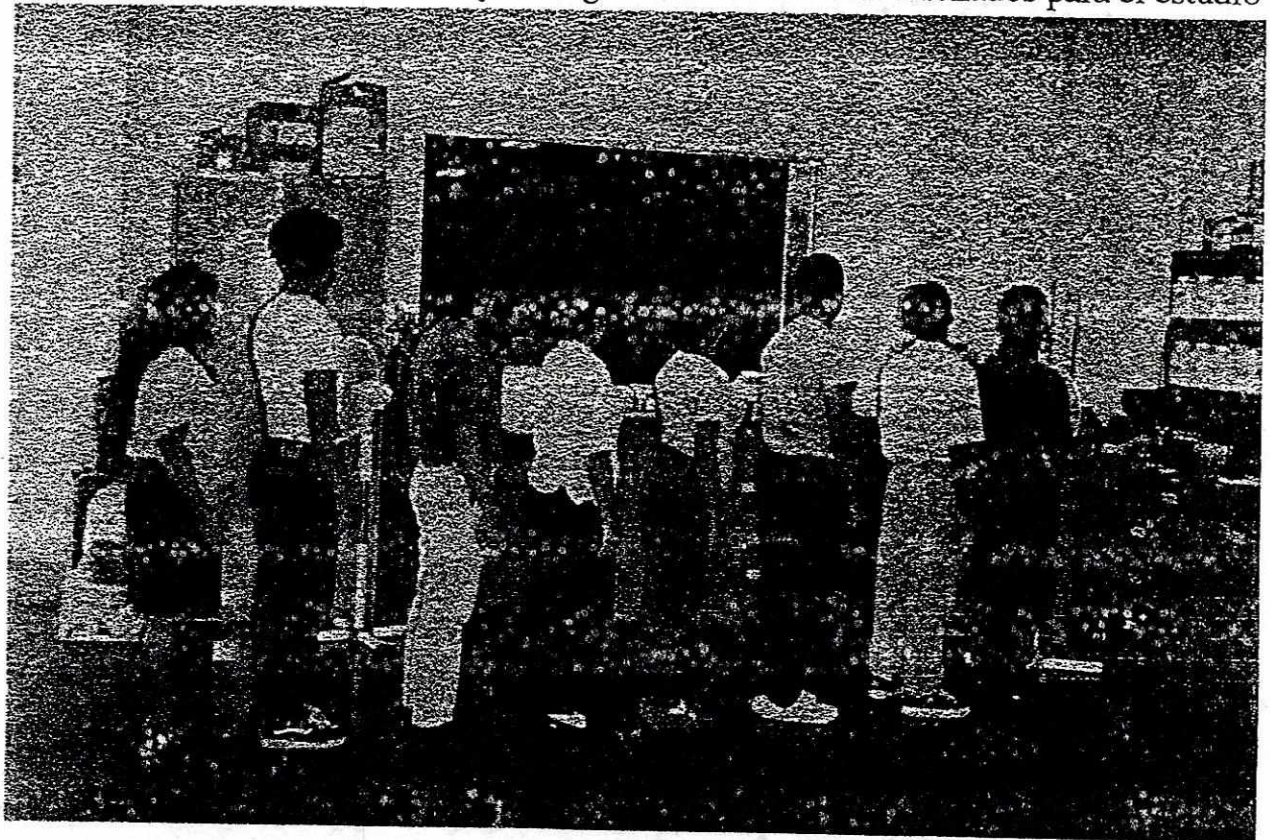


FIGURA 3: Medicamento "A"

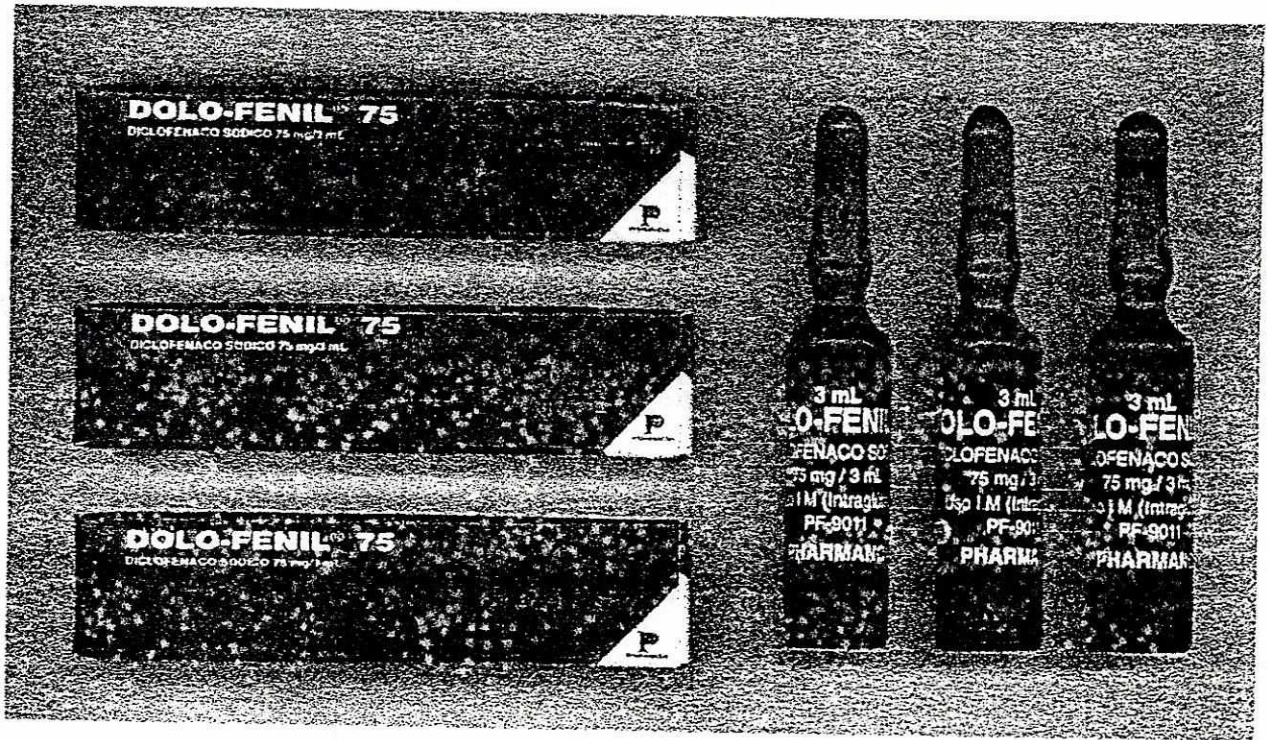


FIGURA 4: Medicamento "B"

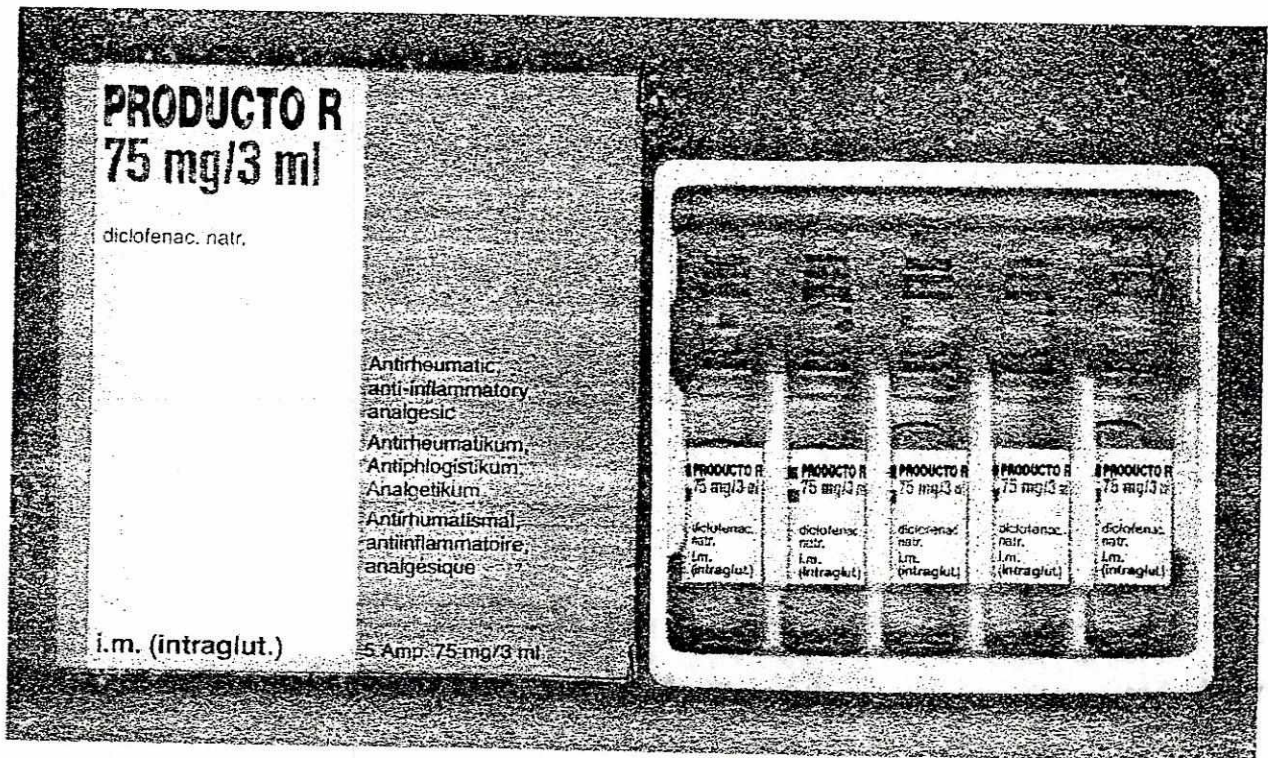


FIGURA 5: Desayuno estandar

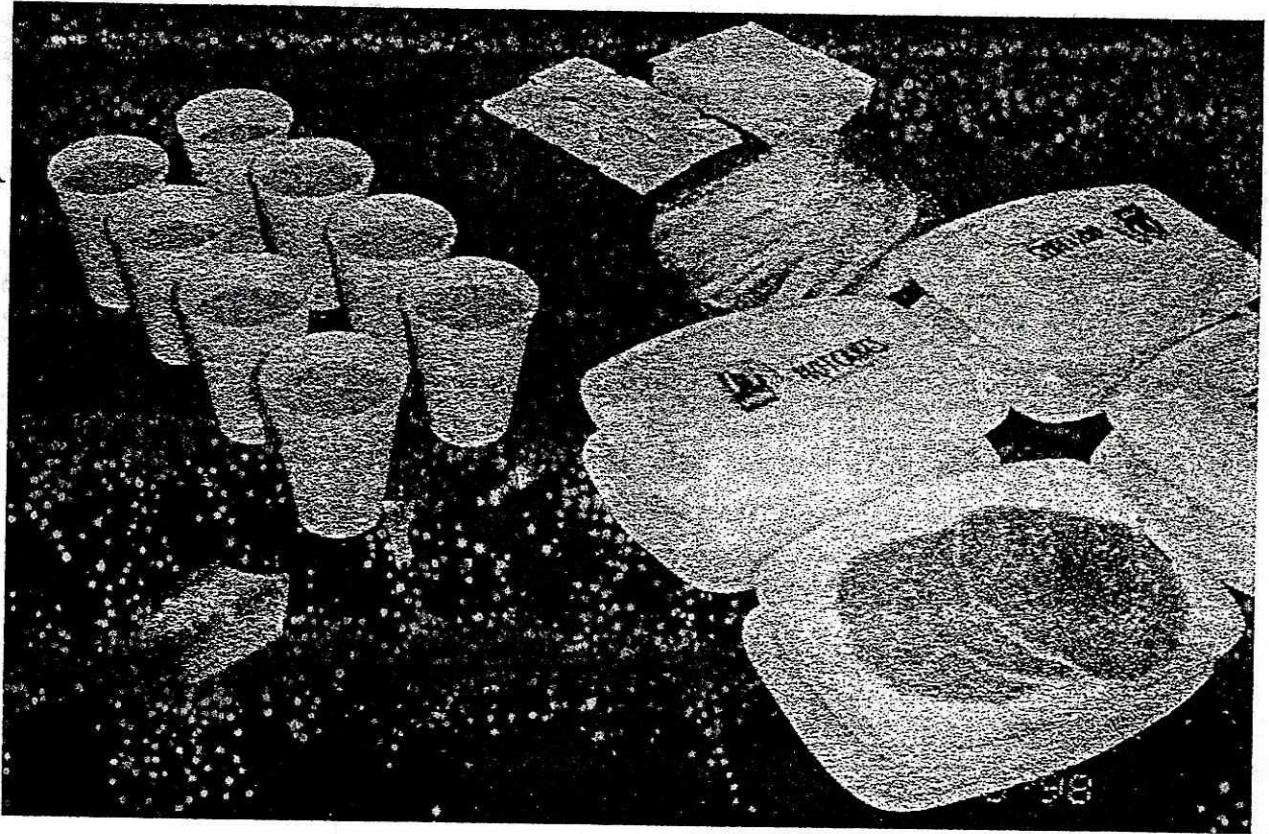


FIGURA 6: Almuerzo estandar

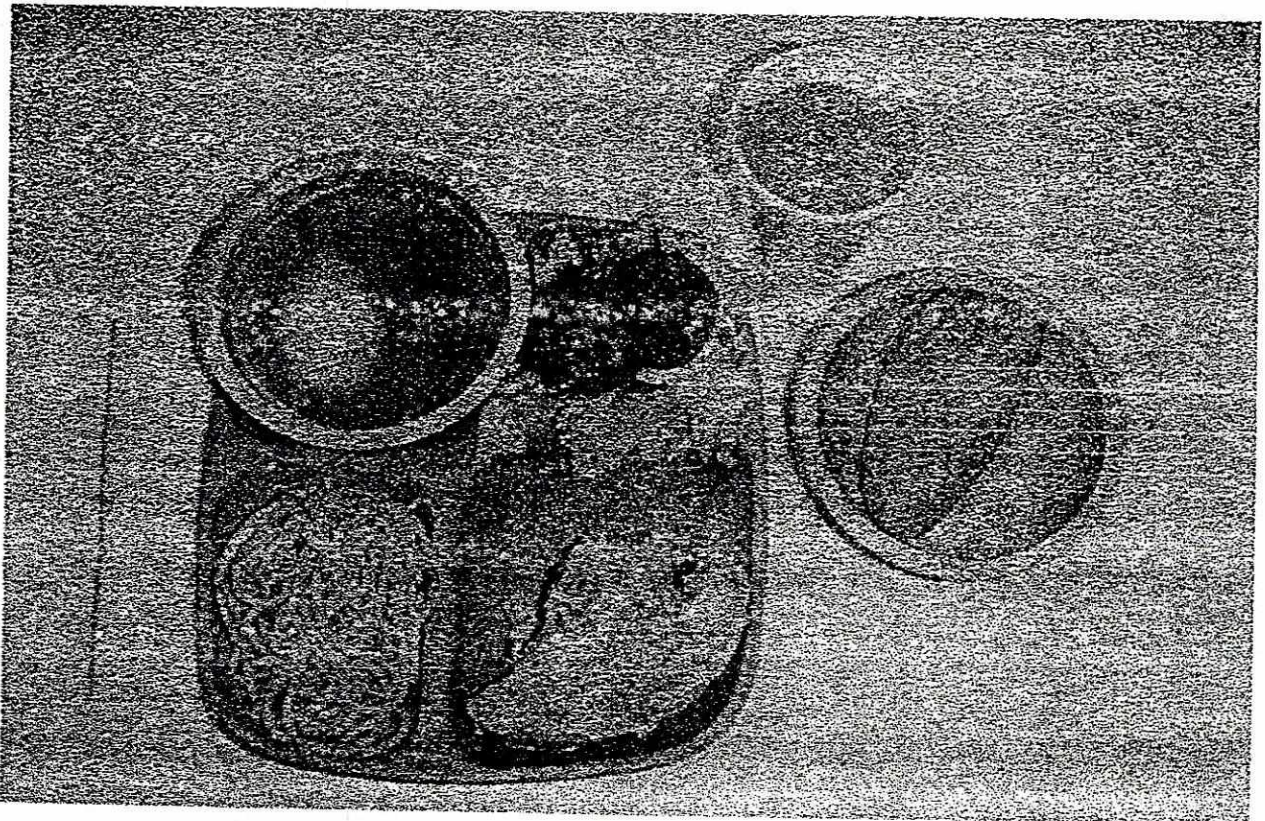


FIGURA 7: Sujetos canalizados



FIGURA 8: Sujetos canalizados

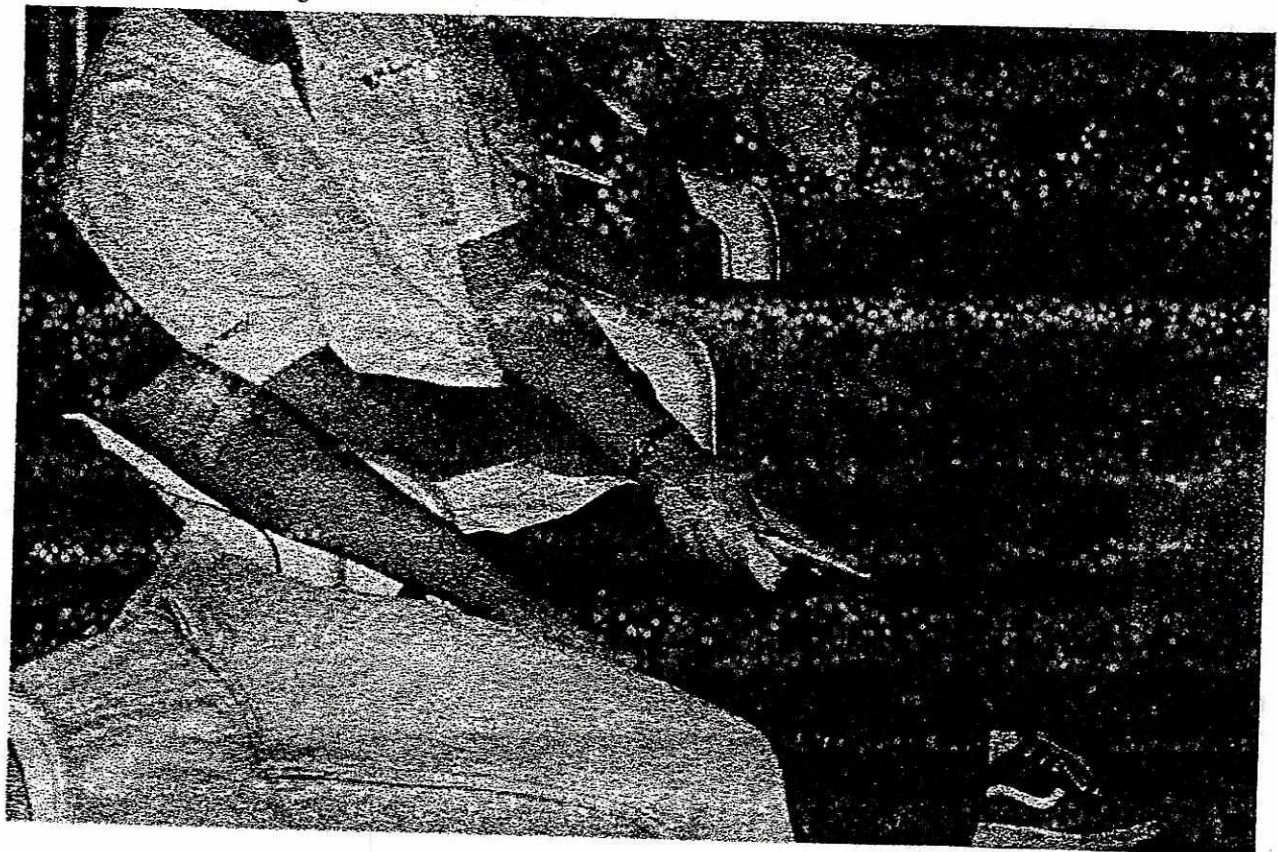


FIGURA 9: Extracción de muestras sanguíneas

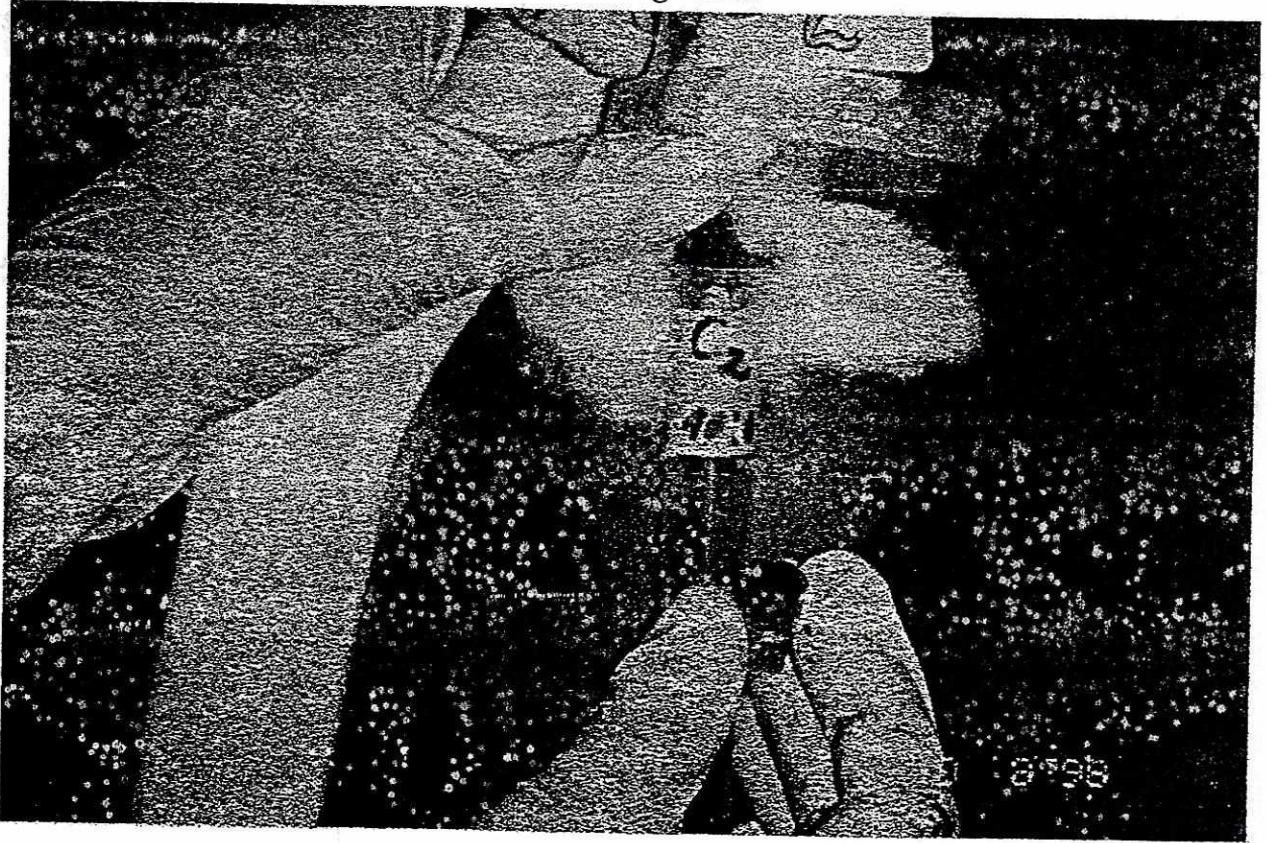


FIGURA 10: Extracción del catéter



FIGURA 11: Extracción de plasma



FIGURA 12: Equipo de Cromatografía Líquida de Alta Resolución

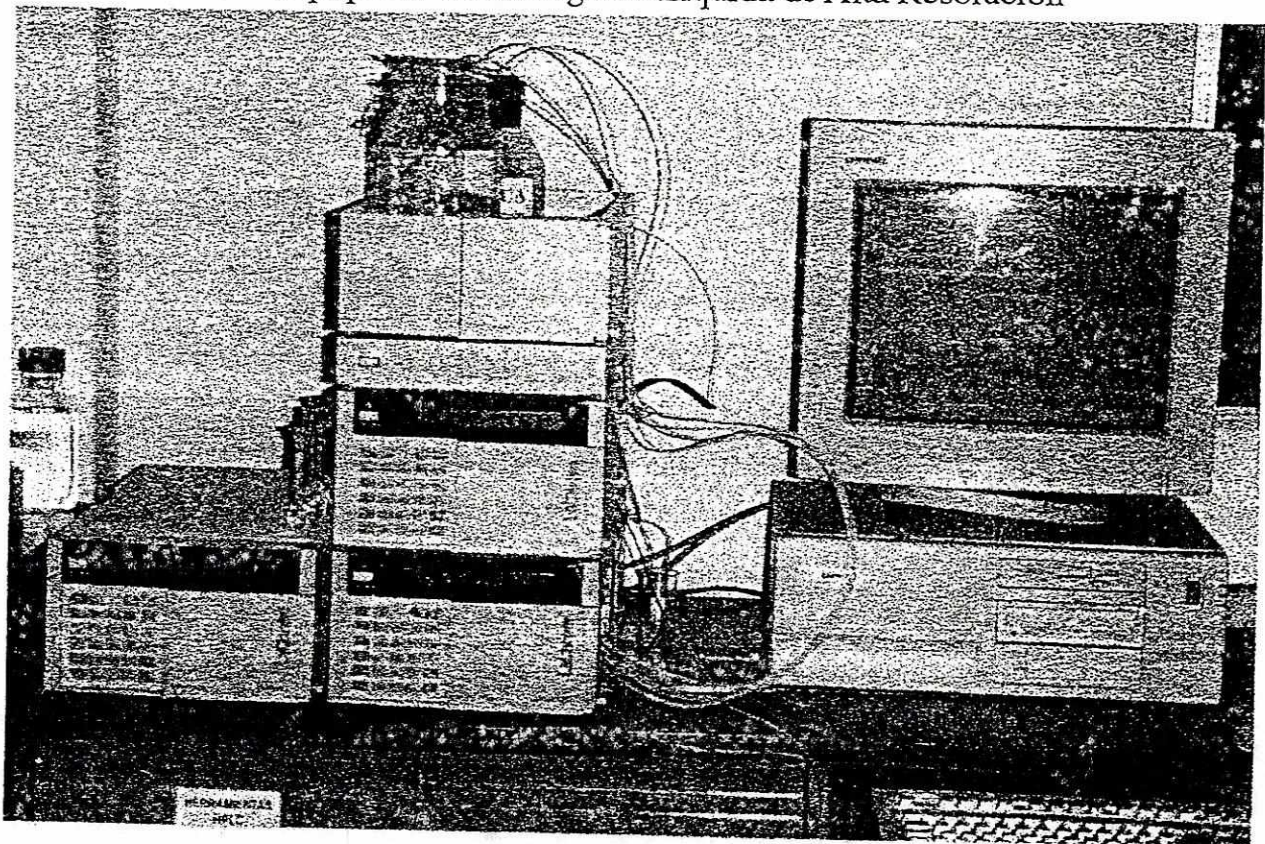


Gráfico No. 1 ( General )  
 Curvas de Concentración Plasmática - Tiempo  
 DOLO-FENIL® 75

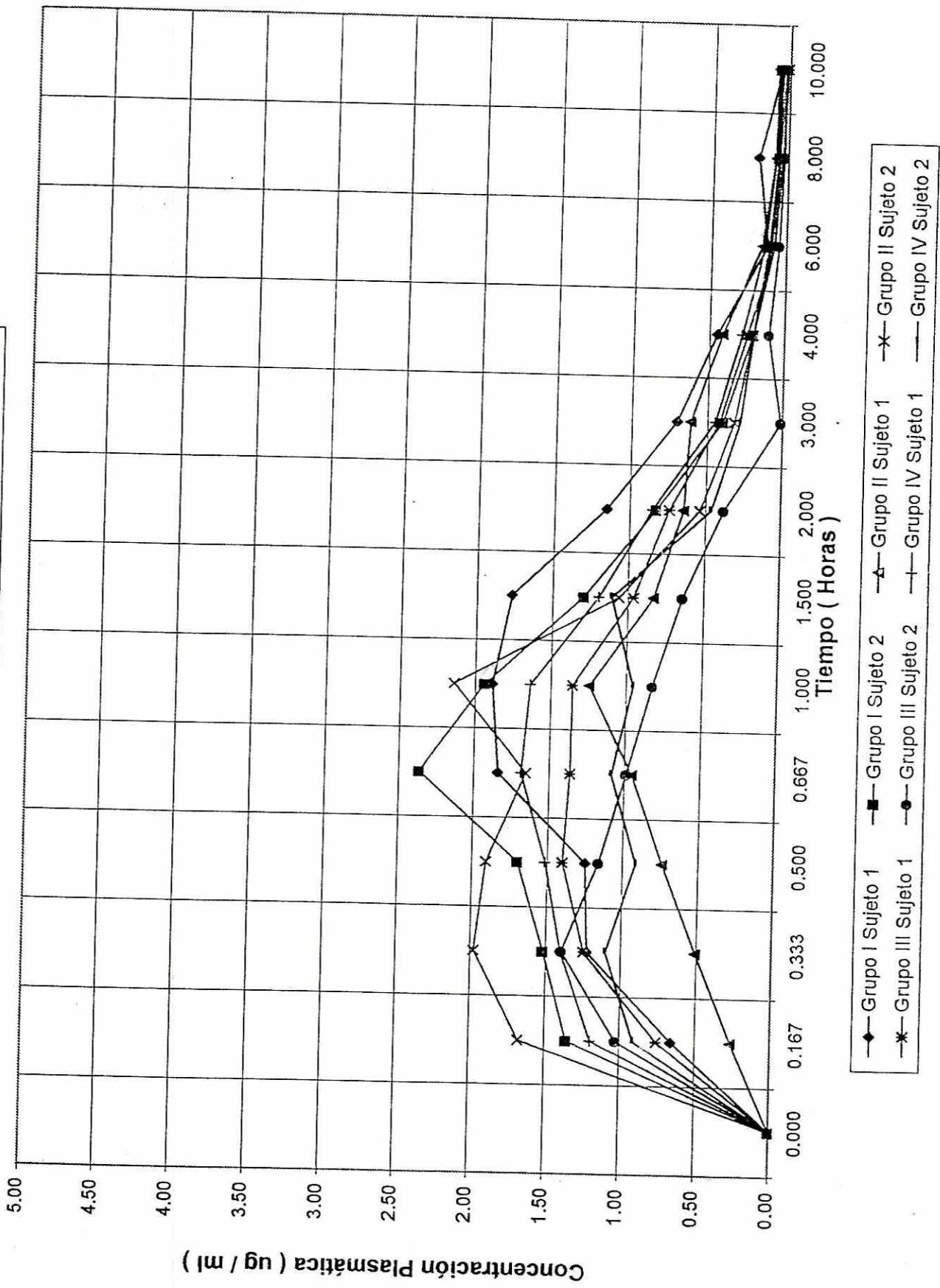


Gráfico No. 2 ( Grupo I )  
 Curvas de Concentración Plasmática - Tiempo  
 DOLO-FENIL® 75

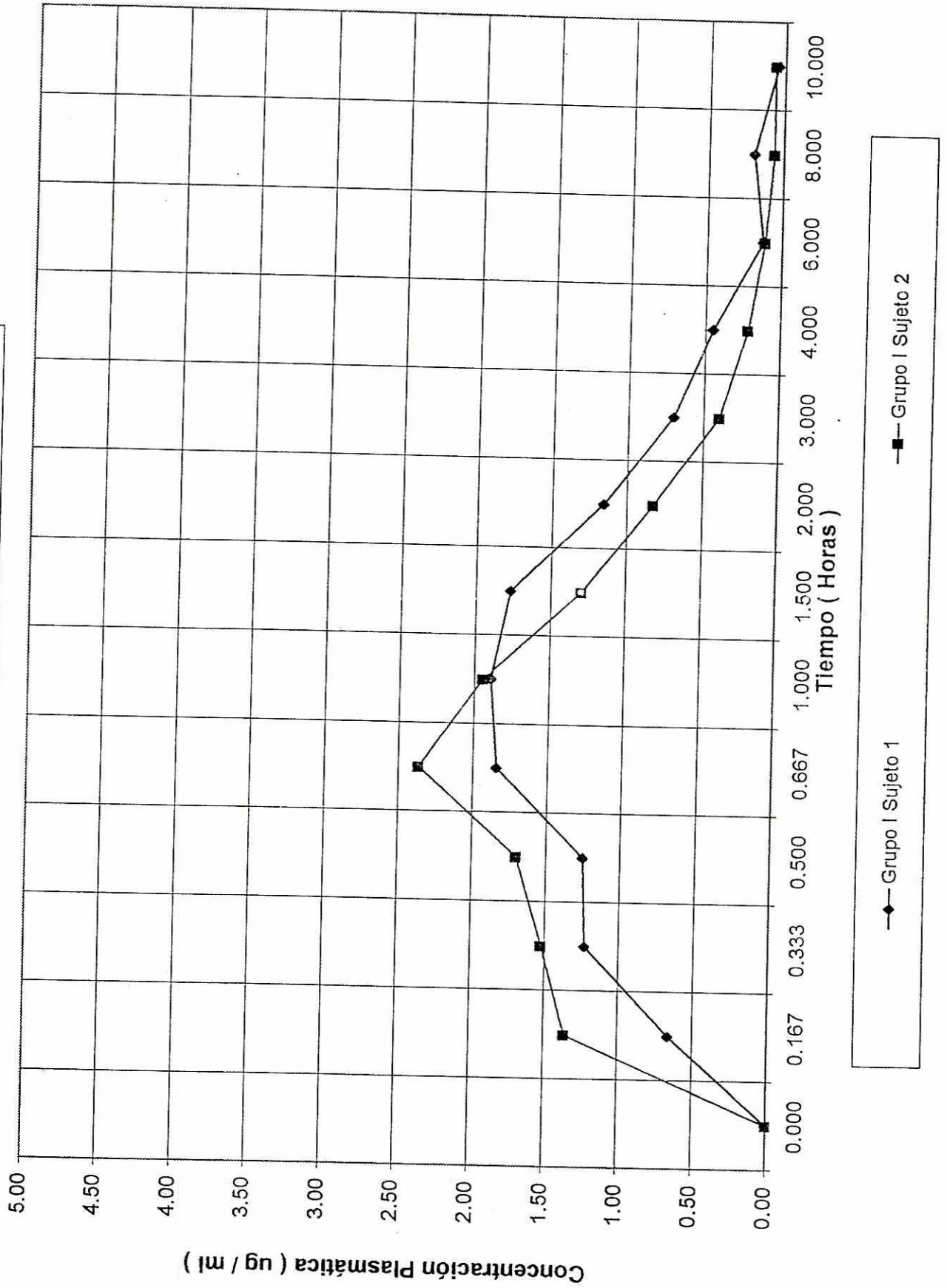
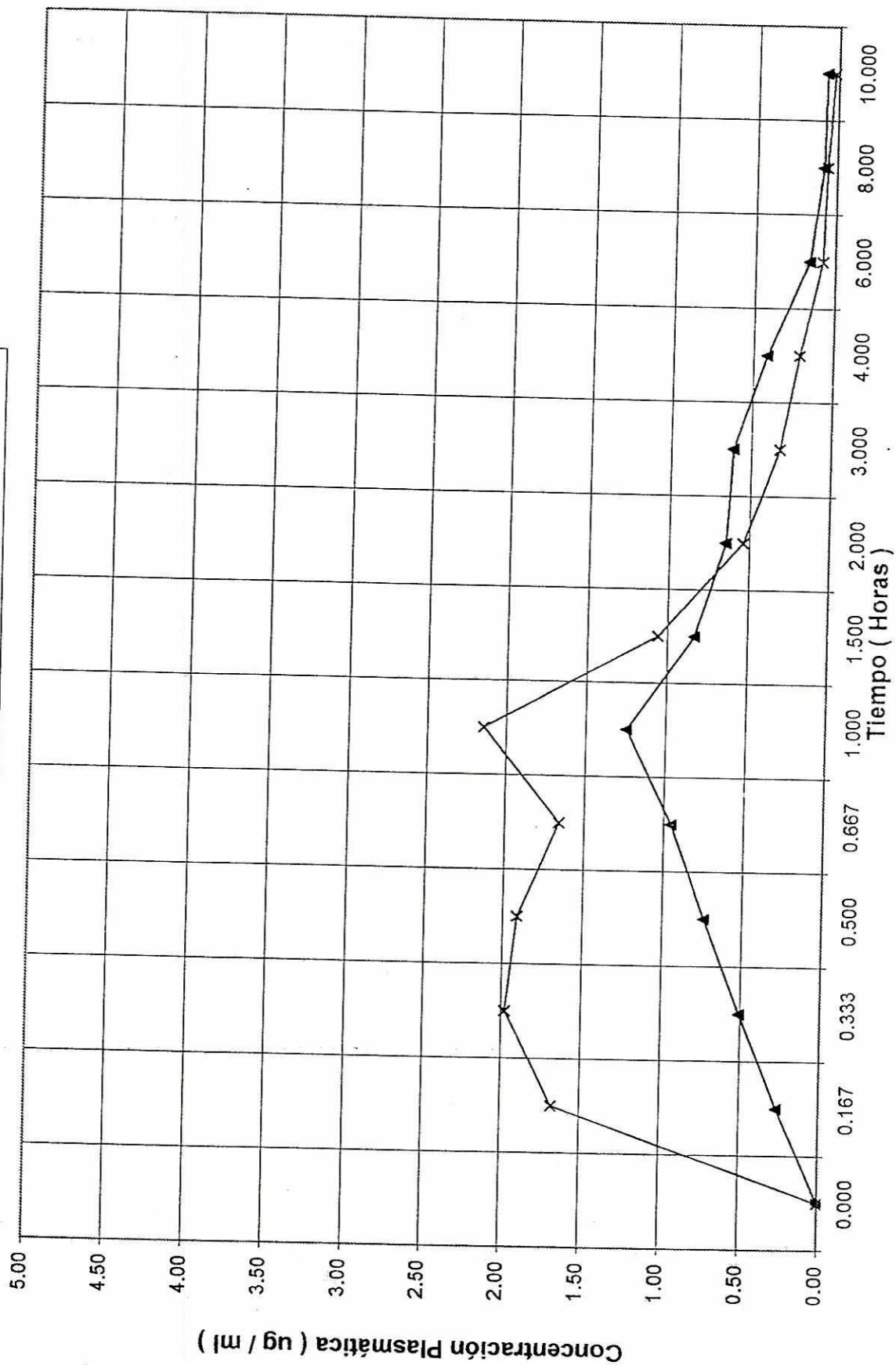


Gráfico No. 3 ( Grupo II )  
 Curvas de Concentración Plasmática - Tiempo  
 DOLO-FENIL® 75



—▲— Grupo II Sujeto 1  
 —x— Grupo II Sujeto 2

Gráfico No. 4 ( Grupo III )  
 Curvas de Concentración Plasmática - Tiempo  
 DOLC-FENIL® 75

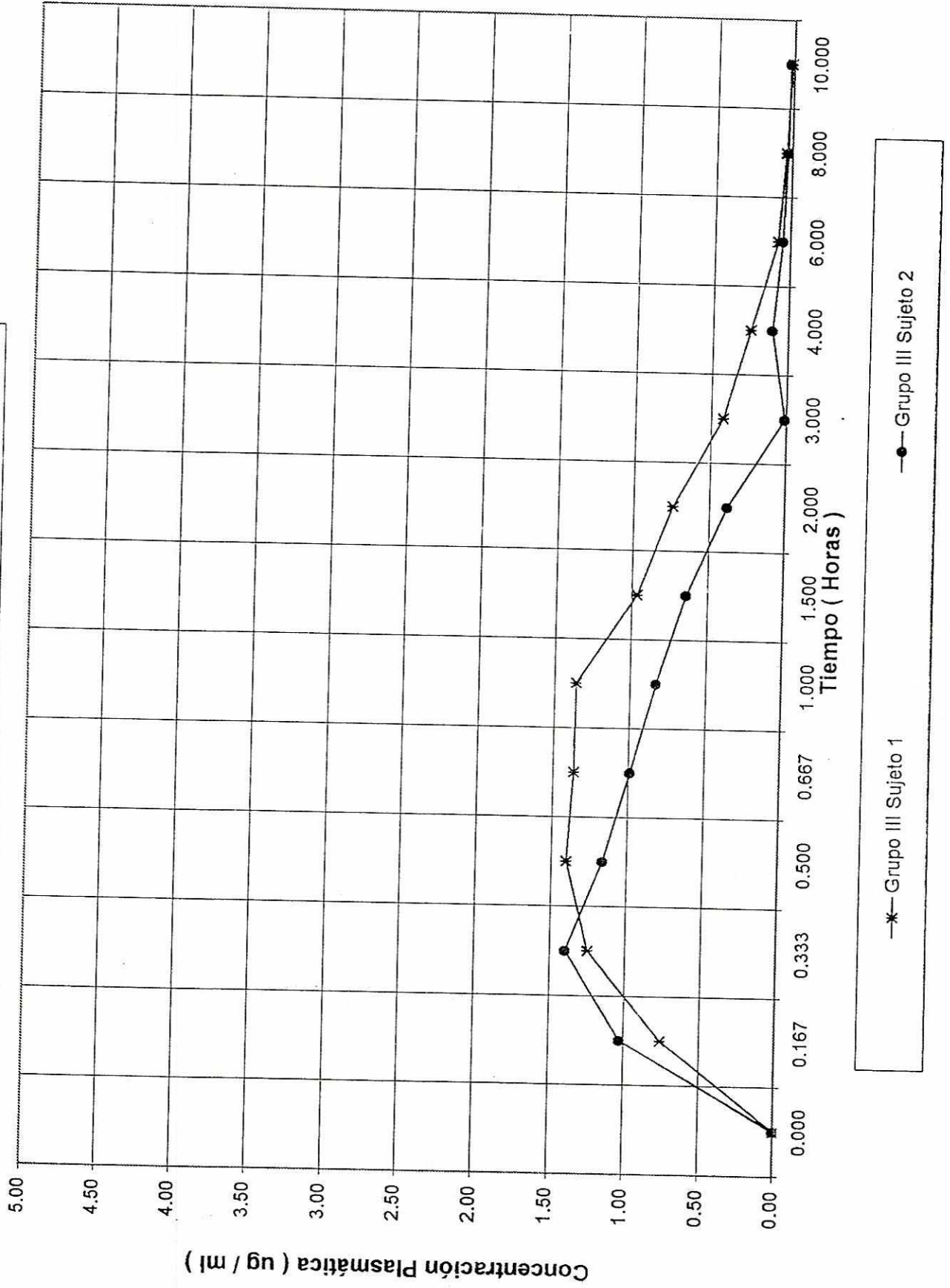


Gráfico No. 5 ( Grupo IV )  
Curvas de Concentración Plasmática - Tiempo  
DOLO-FENIL® 75

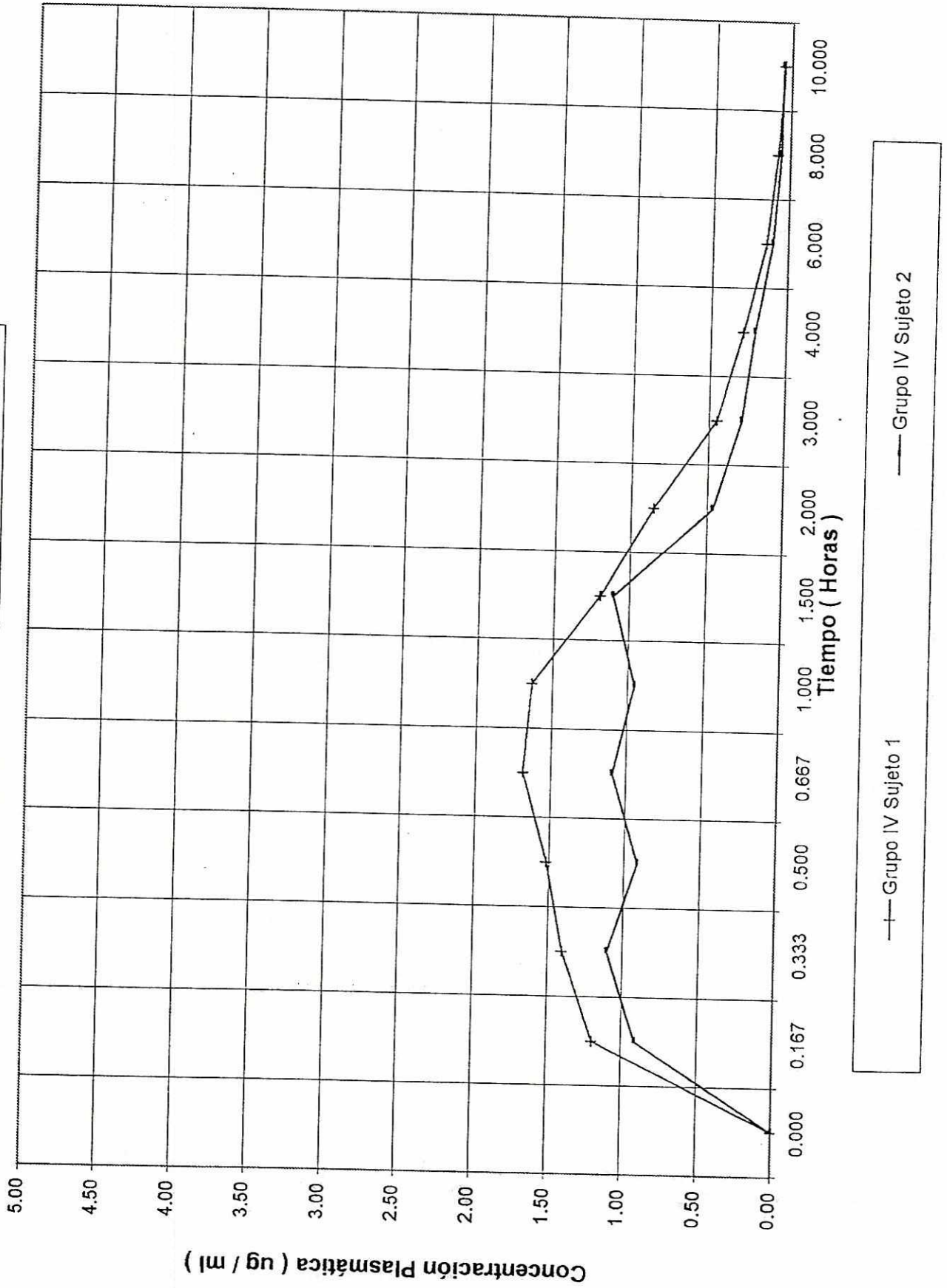




Gráfico No. 7 ( Grupo I )  
 Curvas de Concentración Plasmática - Tiempo  
 Producto R®

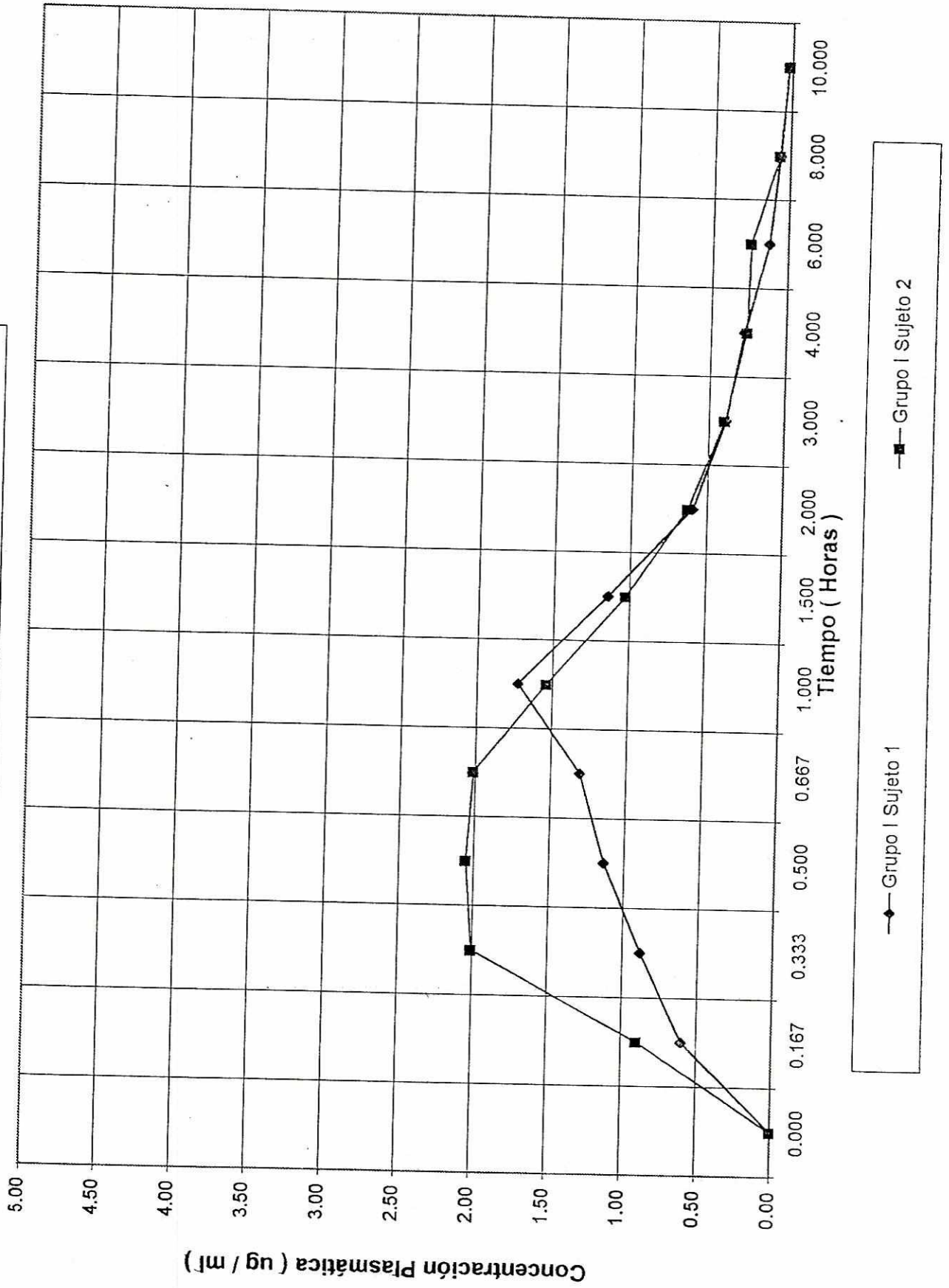


Gráfico No. 8 ( Grupo II )  
Curvas de Concentración Plasmática - Tiempo  
Producto R®

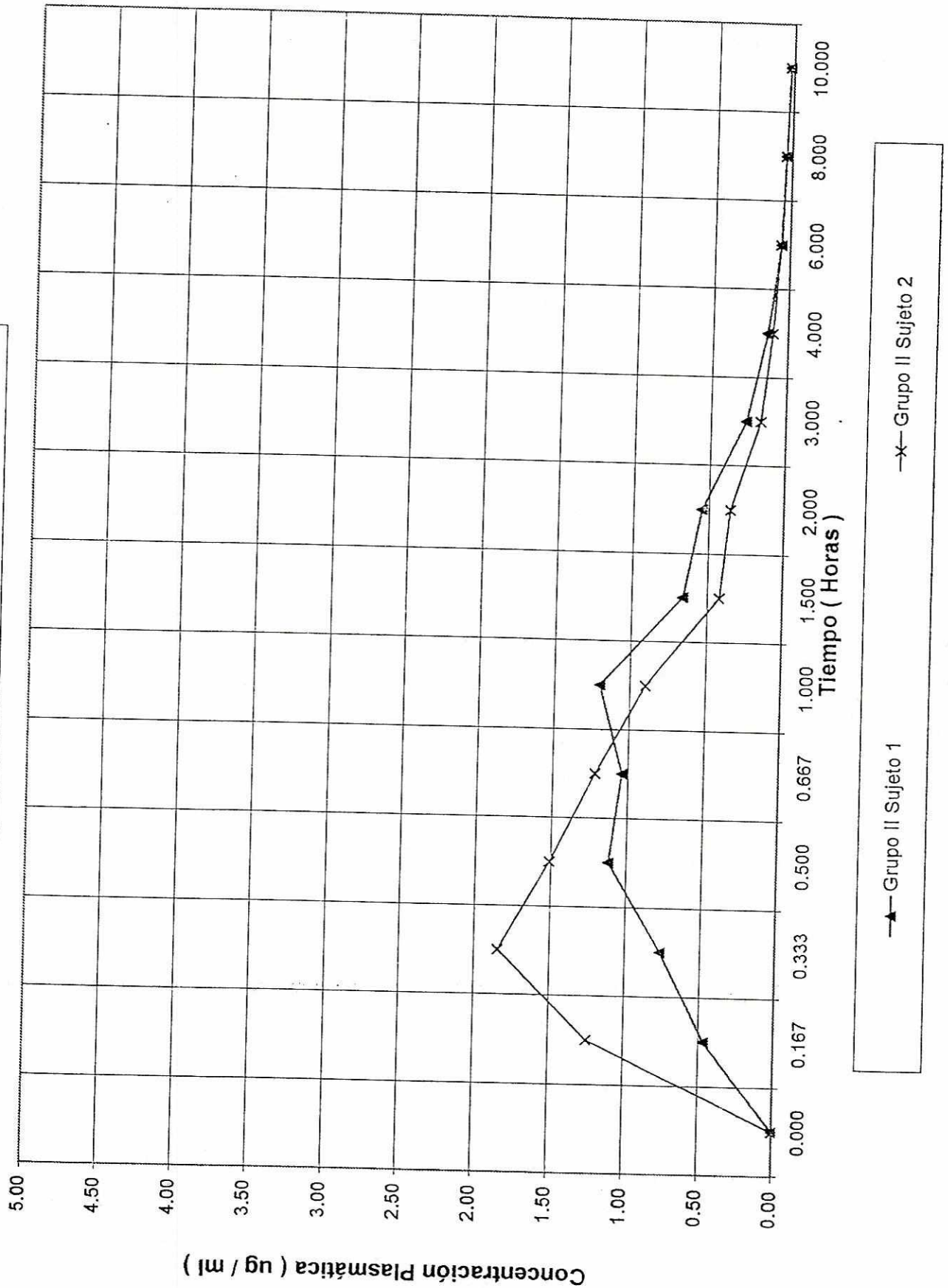


Gráfico No. 9 ( Grupo III )  
 Curvas de Concentración Plasmática - Tiempo  
 Producto R®

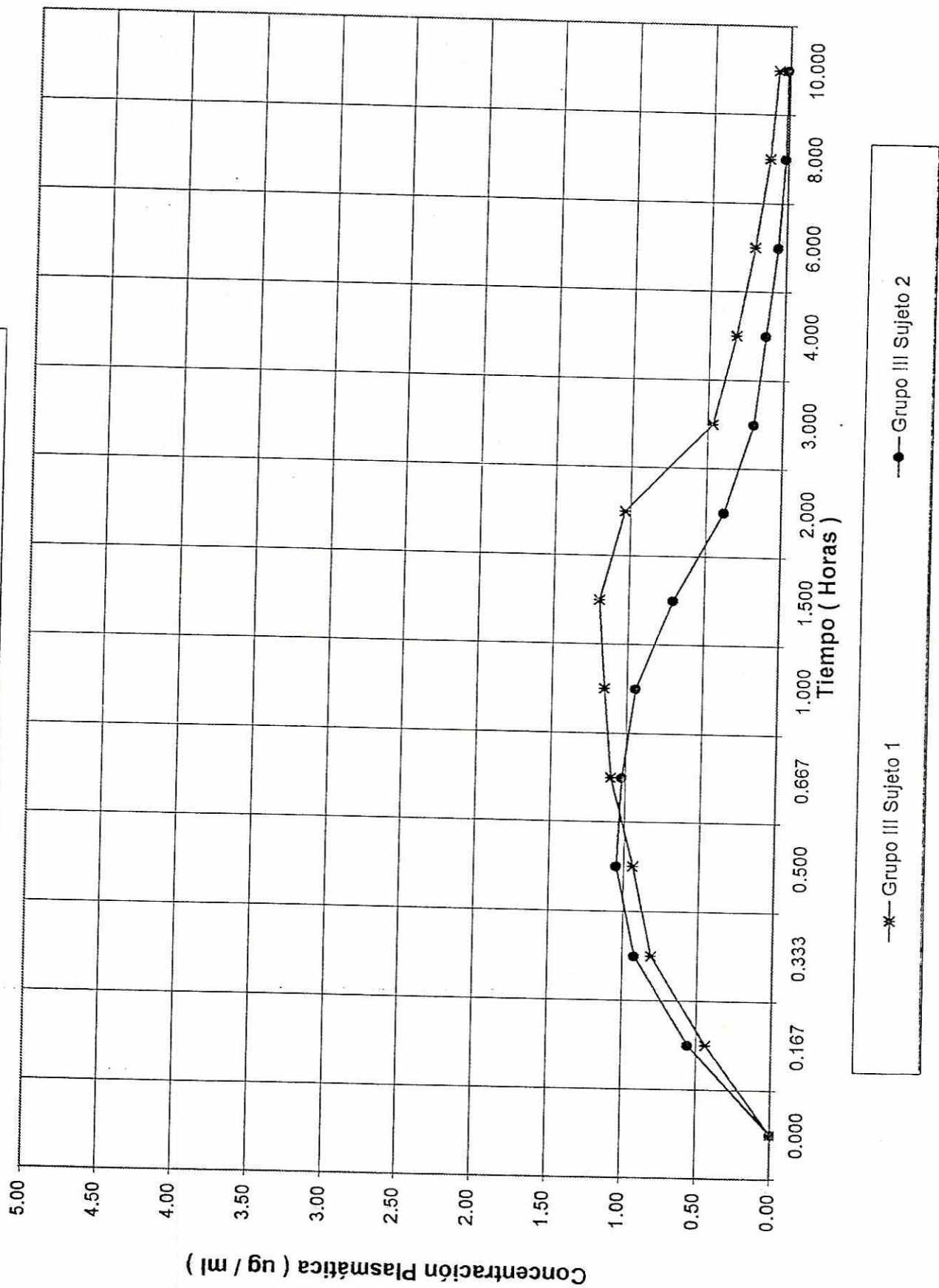
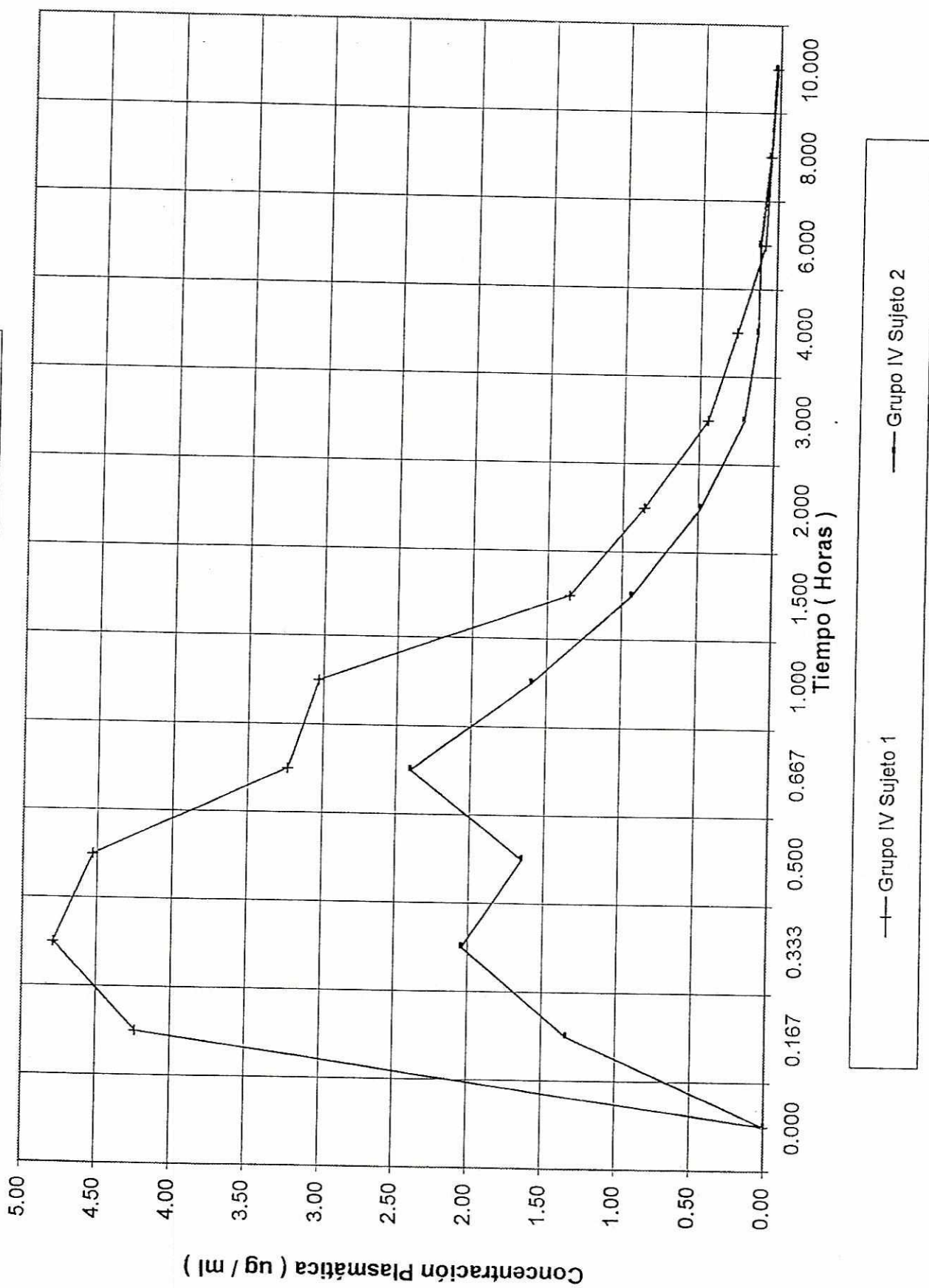


Gráfico No. 10 ( Grupo IV )  
Curvas de Concentración Plasmática - Tiempo  
Producto R®



**DOCUMENTACIÓN ADICIONAL**

Cuadro 1

LABORATORIO UNIPHARM, S.A.  
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACION Y DESARROLLO

**FICHA MEDICA**

No. de Registro : \_\_\_\_\_

No. de Sujeto : \_\_\_\_\_ Edad (años): 23 Sexo:  M  F  
 Estatura (cms): 1.62 Peso (lbs.): 139

EVALUACION		SI	NO
1	Enfermedades renales		X
2	Enfermedades endocrinas		X
3	Enfermedades cardiovasculares		X
4	Hepatitis		X
5	Embarazo		---
6	Convulsiones o desmayos		X
7	Enfermedades Venéreas		X
8	Fiebre reumática		X
9	Tuberculosis		X
10	Enfermedades pancreáticas		X
11	Alérgico a algún medicamento		X
	Especifique:		---
12	Discracias sanguíneas		X
13	Accidentes		X
14	Cirugías previas (especifique) :		X

Antecedentes familiares:

NINGUNO

Conclusiones de la evaluación:

APTO PARA ESTUDIO

Lic. Sergio S. Sanchez M.

QUIMICO BIOLOGO  
COLEGIADO 4.220

Lic. Sergio Sanchez  
Químico Biologo

Dr. Ingrid Cotto de Lopez

Médico y Cirujano

EPS. 18.100

Df. Ingrid Cotto

Médico y Cirujano

**PRUEBAS DE LABORATORIO**

No. de Registro: \_\_\_\_\_

No. de Sujeto: \_\_\_\_\_

Sexo: (M) F

**B. ORINA**

TIPO DE ANALISIS	VALORES NORMALES UNIDADES CONVENCIONALES	RESULTADO
Análisis de orina completo	Cumple	CUMPLE

**C. HECES**

TIPO DE ANALISIS	VALORES NORMALES UNIDADES CONVENCIONALES	RESULTADO
Análisis de heces completo	Cumple	CUMPLE

**D. INMUNOLOGIA Y SEROLOGIA**

HIV 1+2	Negativo	NEGATIVO
VDRL		NO REACTIVO

**E. QUIMICA SANGUINEA**

Glucosa (métodos clásicos)	80-110 mg/100mL	110
<b>PRUEBAS RENALES</b>		
Acido úrico	3-6 mg/100 mL	6
Creatinina	0.5-1.3 mg/100 mL	1.0
Urea	20-40 mg/100 mL	24
<b>PRUEBAS HEPATICAS:</b>		
Albúmina	3.5 - 5 g/100 mL	5.3
Globulina	1.9 - 2.7 g/100 mL	1.4
Bilirrubina ( T/D )	0.2-1 mg/100 mL	0.8 / 0.1
Proteínas totales	6.5-7.9 g/100 mL	6.1
Transaminasa pirúvica ALAT-TGP	7-33 mU/mL	20
Gamma glutamil transferasa	10-41 mU/mL	13
<b>LIPIDOS</b>		
Colesterol total	150-250 mg/100 mL	165
Lípidos totales	450-850 mg/100 mL	--
Triglicéridos	40-170 mg/100 mL	119

**PRUEBAS DE LABORATORIO**

No. de Registro: \_\_\_\_\_

No. de Sujeto: \_\_\_\_\_ Sexo: (M) F

**A. HEMATOLOGIA**

<b>SERIE ROJA</b>		
<b>TIPO DE ANALISIS</b>	<b>VALORES NORMALES UNIDADES CONVENCIONALES</b>	<b>RESULTADO</b>
Hematies:		
Varón	4.5 - 5 millones/ mm <sup>3</sup>	5.0
Mujer	4.4 - 5 millones/ mm <sup>3</sup>	---
Hemoglobina (Hb)		
Varón	13 -18 g/100 mL(90 - 120 %)	15.6
Mujer	12 -16 g/100 mL(85 - 110 %)	----
Clasificación de anemia	Presente/ausente	AUSENTE
Valor hematocrito (Hto)		
Varón	42-52 %	47
Mujer	37-48 %	---
Velocidad de sedimentación globular		
Varón	1-13 mm/h	23
Mujer	1-12 mm/h	--

<b>SERIE BLANCA</b>		
<b>TIPO DE ANALISIS</b>	<b>VALORES NORMALES UNIDADES CONVENCIONALES</b>	<b>RESULTADO</b>
<b>LEUCOCITOS</b>	5,000 - 10,000/mm <sup>3</sup>	8000
Linfocitos	23-35 %	29
Monocitos	4-8 %	0
Neutrófilos segmentados	55-65 %	10
Neutrófilos encayados	0-5 %	0
Eosinófilos	0.5-4%	1
Basófilos	0-2 %	0
Trombocitos	150,000 - 400,000/mm <sup>3</sup>	0
<b>PRUEBAS DE COAGULACION</b>		
Tiempo de protombina	10-20 seg (85-110%); < 2 seg de diferencia con el control.	15.5
Tiempo parcial de tromboplastina (PTT o de cefalina)	25-38 segundos	38

Cuadro 1

LABORATORIO UNIPHARM, S.A.  
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACION Y DESARROLLO

**FICHA MEDICA**

No. de Registro : \_\_\_\_\_

No. de Sujeto : \_\_\_\_\_ Edad (años): 27 Sexo: M  F  
Estatura (cms): 1.50 Peso (lbs.): 155

**EVALUACION**

1	Enfermedades renales		X
2	Enfermedades endocrinas		X
3	Enfermedades cardiovasculares		X
4	Hepatitis		X
5	Embarazo		X
6	Convulsiones o desmayos		X
7	Enfermedades Venéreas		X
8	Fiebre reumática		X
9	Tuberculosis		X
10	Enfermedades pancreáticas		X
11	Alérgico a algún medicamento		X
	Especifique:		---
12	Discracias sanguíneas		X
13	Accidentes		X
14	Cirugías previas (especifique) :		X

Antecedentes familiares:

NINGUNO

Conclusiones de la evaluación:

APTO PARA ESTUDIO

Lic. Sergio S. Sanchez M.

QUIMICO BIOLOGO  
COLEGIADO 1-220

Lic. Sergio Sanchez  
Químico Biólogo

Impresión de la Firma

Médico y Cirujano

Dr. Ingrid Cotto  
Médico y Cirujano

**PRUEBAS DE LABORATORIO**

No. de Registro: \_\_\_\_\_

No. de Sujeto: \_\_\_\_\_

Sexo: M (F)

**B. ORINA**

TIPO DE ANALISIS	VALORES NORMALES UNIDADES CONVENCIONALES	RESULTADO
Análisis de orina completo	Cumple	CUMPLE
PRUEBA DE EMBARAZO		NEGATIVO

**C. HECES**

TIPO DE ANALISIS	VALORES NORMALES UNIDADES CONVENCIONALES	RESULTADO
Análisis de heces completo	Cumple	CUMPLE

**D. INMUNOLOGIA Y SEROLOGIA**

HIV 1+2	Negativo	NEGATIVO
VDRL		NO REACTIVO

**E. QUIMICA SANGUINEA**

Glucosa (métodos clásicos)	80-110 mg/100mL	79
<b>PRUEBAS RENALES</b>		
Acido úrico	3-6 mg/100 mL	4.5
Creatinina	0.5-1.3 mg/100 mL	0.1
Urea	20-40 mg/100 mL	27
<b>PRUEBAS HEPATICAS:</b>		
Albúmina	3.5 - 5 g/100 mL	4.7
Globulina	1.9 - 2.7 g/100 mL	3.1
Bilirrubina ( T/D )	0.2-1 mg/100 mL	0.9 / 0.2
Proteínas totales	6.5-7.9 g/100 mL	7.8
Transaminasa pirúvica ALAT-TGP	7-33 mU/mL	15
Gamma glutamil transferasa	10-41 mU/mL	10
<b>LIPIDOS</b>		
Colesterol total	150-250 mg/100 mL	156
Lípidos totales	450-850 mg/100 mL	---
Triglicéridos	40-170 mg/100 mL	107

**PRUEBAS DE LABORATORIO**

No. de Registro: \_\_\_\_\_

No. de Sujeto: \_\_\_\_\_ Sexo: M (F)

**A. HEMATOLOGIA**

<b>SERIE ROJA</b>		
<b>TIPO DE ANALISIS</b>	<b>VALORES NORMALES UNIDADES CONVENCIONALES</b>	<b>RESULTADO</b>
Hematies:		
Varón	4.5 - 5 millones/ mm <sup>3</sup>	
Mujer	4.4 - 5 millones/ mm <sup>3</sup>	4.3
Hemoglobina (Hb)		
Varón	13 -18 g/100 mL(90 - 120 %)	
Mujer	12 -16 g/100 mL(85 - 110 %)	14
Clasificación de anemia	Presente/ausente	AUSENTE
Valor hematocrito (Hto)		
Varón	42-52 %	
Mujer	37-48 %	41
Velocidad de sedimentación globular		
Varón	1-13 mm/h	
Mujer	1-12 mm/h	55

<b>SERIE BLANCA</b>		
<b>TIPO DE ANALISIS</b>	<b>VALORES NORMALES UNIDADES CONVENCIONALES</b>	<b>RESULTADO</b>
<b>LEUCOCITOS</b>	5,000 - 10,000/mm <sup>3</sup>	10550
Linfocitos	23-35 %	25
Monocitos	4-8 %	0
Neutrófilos segmentados	55-65 %	75
Neutrófilos encayados	0-5 %	0
Eosinófilos	0.5-4%	0
Basófilos	0-2 %	0
Trombocitos	150,000 - 400,000/mm <sup>3</sup>	250000
<b>PRUEBAS DE COAGULACION</b>		
Tiempo de protombina	10-20 seg (85-110%); < 2 seg de diferencia con el control.	15
Tiempo parcial de tromboplastina (PTT o de cefalina)	25-38 segundos	35

Cuadro 1

LABORATORIO UNIPHARM, S.A.  
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACION Y DESARROLLO

**FICHA MEDICA**

No. de Registro : \_\_\_\_\_

No. de Sujeto : \_\_\_\_\_ Edad (años): 31 Sexo: M (F)  
Estatura (cms): 1.50 Peso (lbs.): 110

EVALUACION		SI	NO
1	Enfermedades renales		X
2	Enfermedades endocrinas		X
3	Enfermedades cardiovasculares		X
4	Hepatitis		X
5	Embarazo		X
6	Convulsiones o desmayos		X
7	Enfermedades Venéreas		X
8	Fiebre reumática		X
9	Tuberculosis		X
10	Enfermedades pancreáticas		X
11	Alérgico a algún medicamento		X
	Especifique:		---
12	Discracias sanguíneas		X
13	Accidentes		X
14	Cirugías previas (especifique) :		X

Antecedentes familiares:

PAPA DIABETICO

Conclusiones de la evaluación:

APTO PARA ESTUDIO

Lic. Sergio S. Sanchez M.  
QUIMICO BILOGO  
COLEGIADO 7.220

Lic. Sergio Sanchez  
Químico Biologo

Dra. Ingrid Cotto de Lopez  
Médico y Cirujano  
Dra. Ingrid Cotto  
Médico y Cirujano

**PRUEBAS DE LABORATORIO**

No. de Registro: \_\_\_\_\_

No. de Sujeto: \_\_\_\_\_

Sexo: M (  ) F (  )

**B. ORINA**

TIPO DE ANALISIS	VALORES NORMALES UNIDADES CONVENCIONALES	RESULTADO
Análisis de orina completo	Cumple	CUMPLE
PRUEBA DE EMBARAZO		NEGATIVO

**C. HECES**

TIPO DE ANALISIS	VALORES NORMALES UNIDADES CONVENCIONALES	RESULTADO
Análisis de heces completo	Cumple	CUMPLE

**D. INMUNOLOGIA Y SEROLOGIA**

HIV 1+2	Negativo	NEGATIVO
VDRL		NO REACTIVO

**E. QUIMICA SANGUINEA**

Glucosa (métodos clásicos)	80-110 mg/100mL	83
<b>PRUEBAS RENALES</b>		
Acido úrico	3-6 mg/100 mL	4.4
Creatinina	0.5-1.3 mg/100 mL	0.7
Urea	20-40 mg/100 mL	25
<b>PRUEBAS HEPATICAS:</b>		
Albúmina	3.5 - 5 g/100 mL	4.8
Globulina	1.9 - 2.7 g/100 mL	3.1
Bilirrubina ( T/D )	0.2-1 mg/100 mL	0.9 / 0.1
Proteínas totales	6.5-7.9 g/100 mL	1.9
Transaminasa pirúvica ALAT-TGP	7-33 mU/mL	17
Gamma glutamil transferasa	10-41 mU/mL	10
<b>LIPIDOS</b>		
Colesterol total	150-250 mg/100 mL	154
Lípidos totales	450-850 mg/100 mL	---
Triglicéridos	40-170 mg/100 mL	128

**PRUEBAS DE LABORATORIO**

No. de Registro: \_\_\_\_\_

No. de Sujeto: \_\_\_\_\_ Sexo: M (F)

**A. HEMATOLOGIA**

<b>SERIE ROJA</b>		
<b>TIPO DE ANALISIS</b>	<b>VALORES NORMALES UNIDADES CONVENCIONALES</b>	<b>RESULTADO</b>
Hematíes:		
Varón	4.5 - 5 millones/ mm <sup>3</sup>	4.3
Mujer	4.4 - 5 millones/ mm <sup>3</sup>	4.3
Hemoglobina (Hb)		
Varón	13 -18 g/100 mL(90 - 120 %)	
Mujer	12 -16 g/100 mL(85 - 110 %)	13
Clasificación de anemia	Presente/ausente	AUSENTE
Valor hematocrito (Hto)		
Varón	42-52 %	
Mujer	37-48 %	40
Velocidad de sedimentación globular		
Varón	1-13 mm/h	
Mujer	1-12 mm/h	25

<b>SERIE BLANCA</b>		
<b>TIPO DE ANALISIS</b>	<b>VALORES NORMALES UNIDADES CONVENCIONALES</b>	<b>RESULTADO</b>
<b>LEUCOCITOS</b>	5,000 - 10,000/mm <sup>3</sup>	11700
Linfocitos	23-35 %	35
Monocitos	4-8 %	
Neutrófilos segmentados	55-65 %	65
Neutrófilos encayados	0-5 %	
Eosinófilos	0.5-4%	
Basófilos	0-2 %	
Trombocitos	150,000 - 400,000/mm <sup>3</sup>	200000
<b>PRUEBAS DE COAGULACION</b>		
Tiempo de protombina	10-20 seg (85-110%); < 2 seg de diferencia con el control.	- 17
Tiempo parcial de tromboplastina (PTT o de cefalina)	25-38 segundos	30

Cuadro 1

LABORATORIO UNIPHARM, S.A.  
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACION Y DESARROLLO

**FICHA MEDICA**

No. de Registro : \_\_\_\_\_

No. de Sujeto : \_\_\_\_\_ Edad (años): 20 Sexo:  M  F  
Estatura (cms): 1.70 Peso (lbs.): 142

EVALUACION		SI	NO
1	Enfermedades renales		X
2	Enfermedades endocrinas		X
3	Enfermedades cardiovasculares		X
4	Hepatitis		X
5	Embarazo		---
6	Convulsiones o desmayos		X
7	Enfermedades Venéreas		X
8	Fiebre reumática		X
9	Tuberculosis		X
10	Enfermedades pancreáticas		X
11	Alérgico a algún medicamento	X	
	Especifique: <u>PENICILINA</u>		
12	Discracias sanguíneas		X
13	Accidentes		X
14	Cirugías previas (especifique) :		X

Antecedentes familiares:

NINGUNO

Conclusiones de la evaluación:

APTO PARA ESTUDIO

Lic. Sergio S. Sanchez M.

QUÍMICO BIÓLOGO  
COLEGIADO 1,220

Lic. Sergio Sanchez  
Químico Biólogo

*Dra. Ingrid Cotto de Lopez*  
*Medico y Cirujano*

Dra. Ingrid Cotto  
Médico y Cirujano

**PRUEBAS DE LABORATORIO**

No. de Registro: \_\_\_\_\_

No. de Sujeto: \_\_\_\_\_

Sexo:  M  F**B. ORINA**

TIPO DE ANALISIS	VALORES NORMALES UNIDADES CONVENCIONALES	RESULTADO
Análisis de orina completo	Cumple	CUMPLE

**C. HECES**

TIPO DE ANALISIS	VALORES NORMALES UNIDADES CONVENCIONALES	RESULTADO
Análisis de heces completo	Cumple	CUMPLE

**D. INMUNOLOGIA Y SEROLOGIA**

HIV 1+2	Negativo	NEGATIVO
VDRL		NO REACTIVO

**E. QUIMICA SANGUINEA**

Glucosa (métodos clásicos)	80-110 mg/100mL	100
<b>PRUEBAS RENALES</b>		
Acido úrico	3-6 mg/100 mL	6.6
Creatinina	0.5-1.3 mg/100 mL	1.2
Urea	20-40 mg/100 mL	38
<b>PRUEBAS HEPATICAS:</b>		
Albúmina	3.5 - 5 g/100 mL	5.1
Globulina	1.9 - 2.7 g/100 mL	1.7
Bilirrubina ( T/D )	0.2-1 mg/100 mL	0.9 / 0.1
Proteínas totales	6.5-7.9 g/100 mL	6.8
Transaminasa pirúvica ALAT-TGP	7-33 mU/mL	15
Gamma glutamil transferasa	10-41 mU/mL	25
<b>LIPIDOS</b>		
Colesterol total	150-250 mg/100 mL	177
Lípidos totales	450-850 mg/100 mL	---
Triglicéridos	40-170 mg/100 mL	84

**PRUEBAS DE LABORATORIO**

No. de Registro: \_\_\_\_\_

No. de Sujeto: \_\_\_\_\_

Sexo: (M) F

**A. HEMATOLOGIA****SERIE ROJA**

TIPO DE ANALISIS	VALORES NORMALES UNIDADES CONVENCIONALES	RESULTADO
Hematies:		
Varón	4.5 - 5 millones/ mm <sup>3</sup>	5.3
Mujer	4.4 - 5 millones/ mm <sup>3</sup>	---
Hemoglobina (Hb)		
Varón	13 -18 g/100 mL(90 - 120 %)	16.5
Mujer	12 -16 g/100 mL(85 - 110 %)	----
Clasificación de anemia	Presente/ausente	AUSENTE
Valor hematocrito (Hto)		
Varón	42-52 %	50
Mujer	37-48 %	--
Velocidad de sedimentación globular		
Varón	1-13 mm/h	10
Mujer	1-12 mm/h	--

**SERIE BLANCA**

TIPO DE ANALISIS	VALORES NORMALES UNIDADES CONVENCIONALES	RESULTADO
<b>LEUCOCITOS</b>	5,000 - 10,000/mm <sup>3</sup>	6650
Linfocitos	23-35 %	50
Monocitos	4-8 %	0
Neutrófilos segmentados	55-65 %	46
Neutrófilos encayados	0-5 %	0
Eosinófilos	0.5-4%	4
Basófilos	0-2 %	0
Trombocitos	150,000 - 400,000/mm <sup>3</sup>	340000
<b>PRUEBAS DE COAGULACION</b>		
Tiempo de protombina	10-20 seg (85-110%); < 2 seg de diferencia con el control.	13.5
Tiempo parcial de tromboplastina (PTT o de cefalina)	25-38 segundos	40

Cuadro 1

LABORATORIO UNIPHARM, S.A.  
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACION Y DESARROLLO

**FICHA MEDICA**

No. de Registro : \_\_\_\_\_

No. de Sujeto : \_\_\_\_\_ Edad (años): 18 Sexo:  M  F  
Estatura (cms): 1.58 Peso (lbs.): 105

EVALUACION		SI	NO
1	Enfermedades renales		X
2	Enfermedades endocrinas		X
3	Enfermedades cardiovasculares		X
4	Hepatitis		X
5	Embarazo		---
6	Convulsiones o desmayos		X
7	Enfermedades Venéreas		X
8	Fiebre reumática		X
9	Tuberculosis		X
10	Enfermedades pancreáticas		X
11	Alérgico a algún medicamento		X
	Especifique:		---
12	Discracias sanguíneas		X
13	Accidentes		X
14	Cirugías previas (especifique) :		X

**Antecedentes familiares:**

MADRE: LA TRATAN POR PRESION ARTERIAL ALTA.

**Conclusiones de la evaluación:**

APTO PARA ESTUDIO

Lic. Sergio S. Sanchez M.

QUIMICO BIOLOGO  
COLEGIADO 2000

Lic. Sergio Sanchez  
Químico Biólogo

Mrs. Ingrid Cotto de Lopez

Médica y Cirujana

Dr. Ingrid Cotto

Médico y Cirujano

**PRUEBAS DE LABORATORIO**

No. de Registro: \_\_\_\_\_

No. de Sujeto: \_\_\_\_\_

Sexo:  M  F**B. ORINA**

TIPO DE ANALISIS	VALORES NORMALES UNIDADES CONVENCIONALES	RESULTADO
Análisis de orina completo	Cumple	CUMPLE

**C. HECES**

TIPO DE ANALISIS	VALORES NORMALES UNIDADES CONVENCIONALES	RESULTADO
Análisis de heces completo	Cumple	CUMPLE

**D. INMUNOLOGIA Y SEROLOGIA**

HIV 1+2	Negativo	NEGATIVO
VDRL		NO REACTIVO

**E. QUIMICA SANGUINEA**

Glucosa (métodos clásicos)	80-110 mg/100mL	100
<b>PRUEBAS RENALES</b>		
Acido úrico	3-6 mg/100 mL	4.7
Creatinina	0.5-1.3 mg/100 mL	0.8
Urea	20-40 mg/100 mL	32.1
<b>PRUEBAS HEPATICAS:</b>		
Albúmina	3.5 - 5 g/100 mL	4.6
Globulina	1.9 - 2.7 g/100 mL	1.9
Bilirrubina ( T/D )	0.2-1 mg/100 mL	0.9 / 0.2
Proteínas totales	6.5-7.9 g/100 mL	6.5
Transaminasa pirúvica ALAT-TGP	7-33 mU/mL	12
Gamma glutamil transferasa	10-41 mU/mL	11
<b>LIPIDOS</b>		
Colesterol total	150-250 mg/100 mL	153
Lípidos totales	450-850 mg/100 mL	---
Triglicéridos	40-170 mg/100 mL	92

**PRUEBAS DE LABORATORIO**

No. de Registro: \_\_\_\_\_

No. de Sujeto: \_\_\_\_\_

Sexo: (M) F

**A. HEMATOLOGIA****SERIE ROJA**

TIPO DE ANALISIS	VALORES NORMALES UNIDADES CONVENCIONALES	RESULTADO
Hematies:		
Varón	4.5 - 5 millones/ mm <sup>3</sup>	5.1
Mujer	4.4 - 5 millones/ mm <sup>3</sup>	---
Hemoglobina (Hb)		
Varón	13 -18 g/100 mL(90 - 120 %)	16
Mujer	12 -16 g/100 mL(85 - 110 %)	--
Clasificación de anemia	Presente/ausente	AUSENTE
Valor hematocrito (Hto)		
Varón	42-52 %	48
Mujer	37-48 %	--
Velocidad de sedimentación globular		
Varón	1-13 mm/h	6
Mujer	1-12 mm/h	-

**SERIE BLANCA**

TIPO DE ANALISIS	VALORES NORMALES UNIDADES CONVENCIONALES	RESULTADO
<b>LEUCOCITOS</b>	5,000 - 10,000/mm <sup>3</sup>	
Linfocitos	23-35 %	35
Monocitos	4-8 %	0
Neutrófilos segmentados	55-65 %	65
Neutrófilos encayados	0-5 %	0
Eosinófilos	0.5-4%	0
Basófilos	0-2 %	0
Trombocitos	150,000 - 400,000/mm <sup>3</sup>	300.000
<b>PRUEBAS DE COAGULACION</b>		
Tiempo de protombina	10-20 seg (85-110%); < 2 seg de diferencia con el control.	20.2
Tiempo parcial de tromboplastina (PTT o de cefalina)	25-38 segundos	37.5

Cuadro 1

LABORATORIO UNIPHARM, S.A.  
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACION Y DESARROLLO

**FICHA MEDICA**

No. de Registro : \_\_\_\_\_

No. de Sujeto : \_\_\_\_\_ Edad (años): 33 Sexo: M  F  
Estatura (cms): 1.52 Peso (lbs.): 122

EVALUACION		SI	NO
1	Enfermedades renales		X
2	Enfermedades endocrinas		X
3	Enfermedades cardiovasculares		X
4	Hepatitis		X
5	Embarazo		X
6	Convulsiones o desmayos		X
7	Enfermedades Venéreas		X
8	Fiebre reumática		X
9	Tuberculosis		X
10	Enfermedades pancreáticas		X
11	Alérgico a algún medicamento		X
	Especifique:		---
12	Discracias sanguíneas		X
13	Accidentes		X
14	Cirugías previas (especifique) :		X

Antecedentes familiares:

NINGUNO

Conclusiones de la evaluación:

APTO PARA ESTUDIO

Lic. Sergio S. Sanchez M.

QUIMICO BILOGO  
COLEGIADO 1 220

Lic. Sergio Sanchez  
Químico Biologo

Dra. Ingrid Cotto de Lopez

Medico y Cirujano

Dr. Ingrid Cotto  
Médico y Cirujano

**PRUEBAS DE LABORATORIO**

No. de Registro: \_\_\_\_\_

No. de Sujeto: \_\_\_\_\_

Sexo: M (F)

**B. ORINA**

TIPO DE ANALISIS	VALORES NORMALES UNIDADES CONVENCIONALES	RESULTADO
Análisis de orina completo	Cumple	CUMPLE
PRUEBA DE EMBARAZO		NEGATIVO

**C. HECES**

TIPO DE ANALISIS	VALORES NORMALES UNIDADES CONVENCIONALES	RESULTADO
Análisis de heces completo	Cumple	CUMPLE

**D. INMUNOLOGIA Y SEROLOGIA**

HIV 1+2	Negativo	NEGATIVO
VDRL		NO REACTIVO

**E. QUIMICA SANGUINEA**

Glucosa (métodos clásicos)	80-110 mg/100mL	82
<b>PRUEBAS RENALES</b>		
Acido úrico	3-6 mg/100 mL	4.7
Creatinina	0.5-1.3 mg/100 mL	0.5
Urea	20-40 mg/100 mL	17
<b>PRUEBAS HEPATICAS:</b>		
Albúmina	3.5 - 5 g/100 mL	5.9
Globulina	1.9 - 2.7 g/100 mL	1.1
Bilirrubina ( T/D )	0.2-1 mg/100 mL	0.9 / 0.2
Proteínas totales	6.5-7.9 g/100 mL	7.0
Transaminasa pirúvica ALAT-TGP	7-33 mU/mL	40
Gamma glutamil transferasa	10-41 mU/mL	35
<b>LIPIDOS</b>		
Colesterol total	150-250 mg/100 mL	185
Lípidos totales	450-850 mg/100 mL	---
Triglicéridos	40-170 mg/100 mL	144

**PRUEBAS DE LABORATORIO**

No. de Registro: \_\_\_\_\_

No. de Sujeto: \_\_\_\_\_ Sexo: M  F

**A. HEMATOLOGIA**

<b>SERIE ROJA</b>		
<b>TIPO DE ANALISIS</b>	<b>VALORES NORMALES UNIDADES CONVENCIONALES</b>	<b>RESULTADO</b>
Hematíes:		
Varón	4.5 - 5 millones/ mm <sup>3</sup>	
Mujer	4.4 - 5 millones/ mm <sup>3</sup>	4.9
Hemoglobina (Hb)		
Varón	13 -18 g/100 mL(90 - 120 %)	
Mujer	12 -16 g/100 mL(85 - 110 %)	13.7
Clasificación de anemia	Presente/ausente	AUSENTE
Valor hematocrito (Hto)		
Varón	42-52 %	
Mujer	37-48 %	42
Velocidad de sedimentación globular		
Varón	1-13 mm/h	
Mujer	1-12 mm/h	12

<b>SERIE BLANCA</b>		
<b>TIPO DE ANALISIS</b>	<b>VALORES NORMALES UNIDADES CONVENCIONALES</b>	<b>RESULTADO</b>
<b>LEUCOCITOS</b>	5,000 - 10,000/mm <sup>3</sup>	9900
Linfocitos	23-35 %	40
Monocitos	4-8 %	0
Neutrófilos segmentados	55-65 %	60
Neutrófilos encayados	0-5 %	0
Eosinófilos	0.5-4%	0
Basófilos	0-2 %	0
Trombocitos	150,000 - 400,000/mm <sup>3</sup>	300000
<b>PRUEBAS DE COAGULACION</b>		
Tiempo de protombina	10-20 seg (85-110%); < 2 seg de diferencia con el control.	12
Tiempo parcial de tromboplastina (PTT o de cefalina)	25-38 segundos	27

Cuadro 1

LABORATORIO UNIPHARM, S.A.  
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACION Y DESARROLLO

**FICHA MEDICA**

No. de Registro : \_\_\_\_\_

No. de Sujeto : \_\_\_\_\_ Edad (años): 24 Sexo:  M  F  
 Estatura (cms): 1.65 Peso (lbs.): 142

EVALUACION		SI	NO
1	Enfermedades renales		X
2	Enfermedades endocrinas		X
3	Enfermedades cardiovasculares		X
4	Hepatitis		X
5	Embarazo		---
6	Convulsiones o desmayos		X
7	Enfermedades Venéreas		X
8	Fiebre reumática		X
9	Tuberculosis		X
10	Enfermedades pancreáticas		X
11	Alérgico a algún medicamento		X
	Especifique:		---
12	Discracias sanguíneas		X
13	Accidentes		X
14	Cirugías previas (especifique) :		X

Antecedentes familiares:

NINGUNO

Conclusiones de la evaluación:

APTO PARA ESTUDIO

Lic. Sergio S. Sanchez M.  
QUIMICO BIÓLOGO  
COLEGIADO 1.220

Lic. Sergio Sánchez  
Químico Biólogo

*Ingrid Cotto de Lopez*  
*Medico y Cirujano*

Dr. Ingrid Cotto  
Médico y Cirujano

**PRUEBAS DE LABORATORIO**

No. de Registro: \_\_\_\_\_

No. de Sujeto: \_\_\_\_\_

Sexo:  M  F

**B. ORINA**

TIPO DE ANALISIS	VALORES NORMALES UNIDADES CONVENCIONALES	RESULTADO
Análisis de orina completo	Cumple	CUMPLE

**C. HECES**

TIPO DE ANALISIS	VALORES NORMALES UNIDADES CONVENCIONALES	RESULTADO
Análisis de heces completo	Cumple	CUMPLE

**D. INMUNOLOGIA Y SEROLOGIA**

HIV 1+2	Negativo	NEGATIVO
VDRL		NO REACTIVO

**E. QUIMICA SANGUINEA**

Glucosa (métodos clásicos)	80-110 mg/100mL	91
<b>PRUEBAS RENALES</b>		
Acido úrico	3-6 mg/100 mL	5.5
Creatinina	0.5-1.3 mg/100 mL	0.8
Urea	20-40 mg/100 mL	31
<b>PRUEBAS HEPATICAS:</b>		
Albúmina	3.5 - 5 g/100 mL	4.4
Globulina	1.9 - 2.7 g/100 mL	3.4
Bilirrubina ( T/D )	0.2-1 mg/100 mL	1.0 / 0.2
Proteínas totales	6.5-7.9 g/100 mL	7.8
Transaminasa pirúvica ALAT-TGP	7-33 mU/mL	27
Gamma glutamil transferasa	10-41 mU/mL	25
<b>LIPIDOS</b>		
Colesterol total	150-250 mg/100 mL	161
Lípidos totales	450-850 mg/100 mL	---
Triglicéridos	40-170 mg/100 mL	129

**PRUEBAS DE LABORATORIO**

No. de Registro: \_\_\_\_\_

No. de Sujeto: \_\_\_\_\_ Sexo: (M) F

**A. HEMATOLOGIA****SERIE ROJA**

TIPO DE ANALISIS	VALORES NORMALES UNIDADES CONVENCIONALES	RESULTADO
Hematíes:		
Varón	4.5 - 5 millones/ mm <sup>3</sup>	5.1
Mujer	4.4 - 5 millones/ mm <sup>3</sup>	---
Hemoglobina (Hb)		
Varón	13 -18 g/100 mL(90 - 120 %)	16
Mujer	12 -16 g/100 mL(85 - 110 %)	--
Clasificación de anemia	Presente/ausente	AUSENTE
Valor hematocrito (Hto)		
Varón	42-52 %	48
Mujer	37-48 %	--
Velocidad de sedimentación globular		
Varón	1-13 mm/h	8
Mujer	1-12 mm/h	-

**SERIE BLANCA**

TIPO DE ANALISIS	VALORES NORMALES UNIDADES CONVENCIONALES	RESULTADO
<b>LEUCOCITOS</b>	5,000 - 10,000/mm <sup>3</sup>	11500
Linfocitos	23-35 %	24
Monocitos	4-8 %	0
Neutrófilos segmentados	55-65 %	75
Neutrófilos encayados	0-5 %	0
Eosinófilos	0.5-4%	1
Basófilos	0-2 %	0
Trombocitos	150,000 - 400,000/mm <sup>3</sup>	270000
<b>PRUEBAS DE COAGULACION</b>		
Tiempo de protombina	10-20 seg (85-110%); < 2 seg de diferencia con el control.	17
Tiempo parcial de tromboplastina (PTT o de cefalina)	25-38 segundos	27

Cuadro 1

LABORATORIO UNIPHARM, S.A.  
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACION Y DESARROLLO

**FICHA MEDICA**

No. de Registro : \_\_\_\_\_

No. de Sujeto : \_\_\_\_\_ Edad (años): 33 Sexo:  M  F  
Estatura (cms): 1.58 Peso (lbs.): 147

EVALUACION		SI	NO
1	Enfermedades renales		X
2	Enfermedades endocrinas		X
3	Enfermedades cardiovasculares		X
4	Hepatitis		X
5	Embarazo		---
6	Convulsiones o desmayos		X
7	Enfermedades Venéreas		X
8	Fiebre reumática		X
9	Tuberculosis		X
10	Enfermedades pancreáticas		X
11	Alérgico a algún medicamento		X
	Especifique:		---
12	Discracias sanguíneas		X
13	Accidentes		X
14	Cirugías previas (especifique) :		X

Antecedentes familiares:

NINGUNO

Conclusiones de la evaluación:

APTO PARA ESTUDIO

Lic. Sergio S. Sanchez M.

QUIMICO BIOLOGO  
COLEGIADO 1220

Lic. Sergio Sanchez  
Químico Biologo

Dr. Ingrid Cotto de Lopez

Médico y Cirujano

Dr. Ingrid Cotto  
Médico y Cirujano

**PRUEBAS DE LABORATORIO**

No. de Registro: \_\_\_\_\_

No. de Sujeto: \_\_\_\_\_

Sexo:  M  F**B. ORINA**

TIPO DE ANALISIS	VALORES NORMALES UNIDADES CONVENCIONALES	RESULTADO
Análisis de orina completo	Cumple	CUMPLE

**C. HECES**

TIPO DE ANALISIS	VALORES NORMALES UNIDADES CONVENCIONALES	RESULTADO
Análisis de heces completo	Cumple	CUMPLE

**D. INMUNOLOGIA Y SEROLOGIA**

HIV 1+2	Negativo	NEGATIVO
VDRL		NO REACTIVO

**E. QUIMICA SANGUINEA**

Glucosa (métodos clásicos)	80-110 mg/100mL	86
<b>PRUEBAS RENALES</b>		
Acido úrico	3-6 mg/100 mL	4.6
Creatinina	0.5-1.3 mg/100 mL	0.9
Urea	20-40 mg/100 mL	15
<b>PRUEBAS HEPATICAS:</b>		
Albúmina	3.5 - 5 g/100 mL	4.0
Globulina	1.9 - 2.7 g/100 mL	3.0
Bilirrubina ( T/D )	0.2-1 mg/100 mL	0.81 / 0.2
Proteínas totales	6.5-7.9 g/100 mL	7.0
Transaminasa pirúvica ALAT-TGP	7-33 mU/mL	32
Gamma glutamil transferasa	10-41 mU/mL	27
<b>LIPIDOS</b>		
Colesterol total	150-250 mg/100 mL	252
Lípidos totales	450-850 mg/100 mL	---
Triglicéridos	40-170 mg/100 mL	300

**PRUEBAS DE LABORATORIO**

No. de Registro: \_\_\_\_\_

No. de Sujeto: \_\_\_\_\_ Sexo:  M  F

**A. HEMATOLOGIA**

<b>SERIE ROJA</b>		
<b>TIPO DE ANALISIS</b>	<b>VALORES NORMALES UNIDADES CONVENCIONALES</b>	<b>RESULTADO</b>
Hematies:		
Varón	4.5 - 5 millones/ mm <sup>3</sup>	5.0
Mujer	4.4 - 5 millones/ mm <sup>3</sup>	---
Hemoglobina (Hb)		
Varón	13 -18 g/100 mL(90 - 120 %)	16
Mujer	12 -16 g/100 mL(85 - 110 %)	--
Clasificación de anemia	Presente/ausente	AUSENTE
Valor hematocrito (Hto)		
Varón	42-52 %	48
Mujer	37-48 %	--
Velocidad de sedimentación globular		
Varón	1-13 mm/h	15
Mujer	1-12 mm/h	--

<b>SERIE BLANCA</b>		
<b>TIPO DE ANALISIS</b>	<b>VALORES NORMALES UNIDADES CONVENCIONALES</b>	<b>RESULTADO</b>
<b>LEUCOCITOS</b>	5,000 - 10,000/mm <sup>3</sup>	7800
Linfocitos	23-35 %	33
Monocitos	4-8 %	0
Neutrófilos segmentados	55-65 %	67
Neutrófilos encayados	0-5 %	0
Eosinófilos	0.5-4%	0
Basófilos	0-2 %	0
Trombocitos	150,000 - 400,000/mm <sup>3</sup>	325000
<b>PRUEBAS DE COAGULACION</b>		
Tiempo de protombina	10-20 seg (85-110%); < 2 seg de diferencia con el control.	12
Tiempo parcial de tromboplastina (PTT o de cefalina)	25-38 segundos	25

"Estudio comparativo de biodisponibilidad de preparados inyectables de diclofenaco sódico"

TABLA DE CONTROL DE EXTRACCION DE PLASMA, POR SUJETO Y POR MEDICAMENTO

Día de Experimento No.: 1 Fecha: 12 de FEBRERO de 1998.

No.	IDENTIFICACION DEL SUJETO	Hora	0:00	0:10	0:20	0:30	0:40	1:00	1:30	2:00	3:00	4:00	6:00	8:00	10:00
1	I.1.		/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
2	I.2.		/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
3	II.1.		/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
4	II.2.		/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
5	III.1.		/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
6	III.2.		/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
7	IV.1.		/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
8	IV.2.		/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/

Observaciones:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Hora de Inicio: \_\_\_\_\_

Hora de Finalización: \_\_\_\_\_

Lic. Sergio S. Sanchez M.  
 QUIMICO BIOLÓGO  
 COLEGIADO 220

Lic. Sergio Sánchez  
 Químico Biólogo



Lic. Marco Antonio Ramos M.  
 Asesor del Estudio

TABLA No. 4

"Estudio comparativo de biodisponibilidad de preparados inyectables de diclofenaco sódico

TABLA DE CONTROL DE RECEPCION DE MUESTRAS DE PLASMA, POR MEDICAMENTO

Día de Experimento No.: 1 Fecha: 12 de FEBRERO de 1998.

No.	IDENTIFICACION DEL SUJETO	Hora 0:00	0:10	0:20	0:30	0:40	1:00	1:30	2:00	3:00	4:00	6:00	8:00	10:00
1	I.1.	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
2	I.2.	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
3	II.1.	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
4	II.2.	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
5	III.1.	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
6	III.2.	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
7	IV.1.	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
8	IV.2.	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/

Observaciones:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

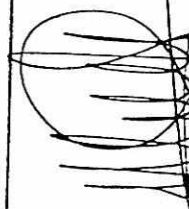
\_\_\_\_\_

Hora de Inicio: \_\_\_\_\_

Hora de Finalización: \_\_\_\_\_

Lic. Sergio S. Sanchez M.  
QUIMICO BIÓLOGO  
COLEGIADO 1,200

Lic. Sergio Sánchez  
Químico Biólogo

  
Mario Ochoa  
Químico Farmacéutico

  
Lic. Marco A. Ramos M.  
Asesor del Estudio

TABLA No. 5

"Estudio comparativo de biodisponibilidad de preparados inyectables de diclofenaco sódico

Día de Experimento No. : 1 Fecha : 12 de FEBRERO de 1998

TABLA DE RECEPCION Y ANALISIS DE MUESTRAS DE PLASMA POR TIEMPO DE EXTRACCION

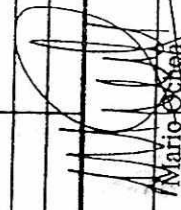
\*TIEMPO DE EXTRACCION: 00:00 - 00:10 - 00:20 - 00:30 - 00:40 - 00:50 - 01:00 - 01:10 - 01:20 - 01:30 - 01:40 - 01:50 - 02:00 - 02:10 - 02:20 - 02:30 - 02:40 - 02:50 - 03:00 - 03:10 - 03:20 - 03:30 - 03:40 - 03:50 - 04:00 - 04:10 - 04:20 - 04:30 - 04:40 - 04:50 - 05:00 - 05:10 - 05:20 - 05:30 - 05:40 - 05:50 - 06:00 - 06:10 - 06:20 - 06:30 - 06:40 - 06:50 - 07:00 - 07:10 - 07:20 - 07:30 - 07:40 - 07:50 - 08:00 - 08:10 - 08:20 - 08:30 - 08:40 - 08:50 - 09:00 - 09:10 - 09:20 - 09:30 - 09:40 - 09:50 - 10:00 Hrs.

TUBO	Recibido Hora	Medir 1 mL de plasma en un tubo de ensayo	Agregar: 1 mL de agua destilada	2 mL de Acido Fosforico 0.83 M	Agitar en Vortex a 1200 rpm. X 30 segundos	Agregar 4 mL de una mezcla de Hexano-isopropanol (90:10)	Agitar en Vortex a 1400 rpm. X 1 minuto.
GI-1	/	/	/	/	/	/	/
GI-2	/	/	/	/	/	/	/
GII-1	/	/	/	/	/	/	/
GII-2	/	/	/	/	/	/	/
GIII-1	/	/	/	/	/	/	/
GIII-2	/	/	/	/	/	/	/
GIV-1	/	/	/	/	/	/	/
GIV-2	/	/	/	/	/	/	/
TUBO	Centrifugar a 1500 rpm. X 10 minutos.	Congelar la fase acuosa a -6 ° C.	Extraer la fase orgánica a un tubo de ensayo	Desecar a sequedad la fase orgánica con corriente de Nitrógeno	Agregar al residuo 2 mL de Fase Móvil	Agitar en Vortex a 1800 rpm. X 2 minutos	Injectar el reconstituido al HPLC
GI-1	/	/	/	/	/	/	/
GI-2	/	/	/	/	/	/	/
GII-1	/	/	/	/	/	/	/
GII-2	/	/	/	/	/	/	/
GIII-1	/	/	/	/	/	/	/
GIII-2	/	/	/	/	/	/	/
GIV-1	/	/	/	/	/	/	/
GIV-2	/	/	/	/	/	/	/

\*: Encierre con un círculo el tiempo de extracción de las muestras a analizar

OBSERVACIONES:

\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

  
 Mario Ochoa  
 Químico Farmacéutico

  
 Vo. Bo. Lic. Margo A. Ramos M.  
 Asesor del Estudio

TABLA No. 2

"Estudio comparativo de biodisponibilidad de preparados inyectables de diclofenaco sódico

TABLA DE CONTROL DE APLICACION DEL MEDICAMENTO Y TIEMPOS DE EXTRACCION DE SANGRE

Día de Experimento No. : 2 de FEBRERO de 1998

No.	Identificación de los Sujetos	Hora	Tiempo Inyección	0:10	0:20	0:30	0:40	1:00	1:30	2:00	3:00	4:00	6:00	8:00	10:00
1	S-1	7:45	8:05	8:15	8:25	8:35	8:45	9:05	9:35	10:05	11:05	12:05	14:05	16:05	18:05
2	S-2	7:40	8:10	8:20	8:30	8:40	8:50	9:10	9:40	10:10	11:10	12:10	14:10	16:10	18:10
3															
4															
5															
6															
7															
8															

Observaciones:

---



---



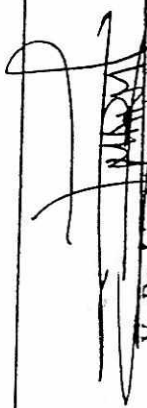
---



---



---

  
 Vo.Bo. Lic. Marco A. Ramos M.  
 Coordinador del Proyecto

### Cuadro 3

# ACTA DE CONSENTIMIENTO

Por este medio, Yo: GENARO ALBERTO GOMEZ PEREZ, que me identifico con Cédula de Vecindad No. de Registro A-1 y No. de Orden 674,206 doy mi consentimiento para formar parte del **Estudio comparativo de biodisponibilidad de DOLO-FENIL<sup>®</sup>75 y Producto R<sup>®</sup> (Voltaren<sup>®</sup>) administrados por vía intramuscular profunda**, el cual será desarrollado por el Depto. de Investigación y Desarrollo Unipharm, S.A.

Durante la etapa experimental de este estudio, me será administrado por vía intramuscular profunda en diferentes días los 2 medicamentos siguientes:

DOLO-FENIL <sup>®</sup> 75 Inyectable	Lote NHN
Producto R (Voltaren <sup>®</sup> )Inyectable	Batch 310600

y me serán extraídas muestras sanguíneas en volúmenes descritos en el procedimiento.

Comprendiendo el propósito de dicha investigación, que me fué explicada por el Lic. Mario Emilio Ochoa, me comprometo a participar durante todo el período que dure el estudio, no fumar cigarrillos, no ingerir bebidas alcohólicas o algún medicamento (como analgésicos, laxantes, etc.) todo lo anterior es necesario para no afectar el estudio. Al finalizar seré informado de los resultados del mismo.

Firma del Sujeto: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

30/01/98

### Cuadro 3

# ACTA DE CONSENTIMIENTO

Por este medio, Yo: MIRNA PATRICIA RUSTRIAN MOLINA, que me identifico con Cédula de Vecindad No. de Registro A-18 y No. de Orden 18,356 doy mi consentimiento para formar parte del Estudio comparativo de biodisponibilidad de DOLO-FENIL<sup>®</sup>75 y Producto R<sup>®</sup> (Voltaren<sup>®</sup>) administrados por vía intramuscular profunda, el cual será desarrollado por el Depto. de Investigación y Desarrollo Unipharm, S.A.

Durante la etapa experimental de este estudio, me será administrado por vía intramuscular profunda en diferentes días los 2 medicamentos siguientes:

DOLO-FENIL <sup>®</sup> 75 Inyectable	Lote NHN
Producto R (Voltaren <sup>®</sup> )Inyectable	Batch 310600

y me serán extraídas muestras sanguíneas en volúmenes descritos en el procedimiento.

Comprendiendo el propósito de dicha investigación, que me fué explicada por el Lic. Mario Emilio Ochoa, me comprometo a participar durante todo el período que dure el estudio, no fumar cigarrillos, no ingerir bebidas alcohólicas o algún medicamento (como analgésicos, laxantes, etc.) todo lo anterior es necesario para no afectar el estudio. Al finalizar seré informado de los resultados del mismo.

Firma del Sujeto:

\_\_\_\_\_

Fecha:

30/01/98

### Cuadro 3

# ACTA DE CONSENTIMIENTO

Por este medio, Yo: THELMA CASTELLANOS MACHIC, que me identifico con Cédula de Vecindad No. de Registro A-1 y No. de Orden 32,546 doy mi consentimiento para formar parte del Estudio comparativo de biodisponibilidad de DOLO-FENIL<sup>®</sup>75 y Producto R<sup>®</sup> (Voltaren<sup>®</sup>) administrados por vía intramuscular profunda, el cual será desarrollado por el Depto. de Investigación y Desarrollo Unipharm, S.A.

Durante la etapa experimental de este estudio, me será administrado por vía intramuscular profunda en diferentes días los 2 medicamentos siguientes:

DOLO-FENIL <sup>®</sup> 75 Inyectable	Lote NHN
Producto R (Voltaren <sup>®</sup> )Inyectable	Batch 310600

y me serán extraídas muestras sanguíneas en volúmenes descritos en el procedimiento.

Comprendiendo el propósito de dicha investigación, que me fué explicada por el Lic. Mario Emilio Ochoa, me comprometo a participar durante todo el período que dure el estudio, no fumar cigarrillos, no ingerir bebidas alcohólicas o algún medicamento (como analgésicos, laxantes, etc.) todo lo anterior es necesario para no afectar el estudio. Al finalizar seré informado de los resultados del mismo.

Firma del Sujeto: \_\_\_\_\_

Fecha: 30/01/98

### Cuadro 3

# ACTA DE CONSENTIMIENTO

Por este medio, Yo: GABRIEL ERNESTO CIFUENTES RUIZ, que me identifico con Cédula de Vecindad No. de Registro A-1 y No. de Orden 74,152 doy mi consentimiento para formar parte del **Estudio comparativo de biodisponibilidad de DOLO-FENIL<sup>®</sup>75 y Producto R<sup>®</sup> (Voltaren<sup>®</sup>) administrados por vía intramuscular profunda**, el cual será desarrollado por el Depto. de Investigación y Desarrollo Unipharm, S.A.

Durante la etapa experimental de este estudio, me será administrado por vía intramuscular profunda en diferentes días los 2 medicamentos siguientes:

DOLO-FENIL <sup>®</sup> 75 Inyectable	Lote NHN
Producto R (Voltaren <sup>®</sup> )Inyectable	Batch 310600

y me serán extraídas muestras sanguíneas en volúmenes descritos en el procedimiento.

Comprendiendo el propósito de dicha investigación, que me fué explicada por el Lic. Mario Emilio Ochoa, me comprometo a participar durante todo el período que dure el estudio, no fumar cigarrillos, no ingerir bebidas alcohólicas o algún medicamento (como analgésicos, laxantes, etc.) todo lo anterior es necesario para no afectar el estudio. Al finalizar seré informado de los resultados del mismo.

Firma del Sujeto: \_\_\_\_\_

Fecha: 30/01/98

### Cuadro 3

# ACTA DE CONSENTIMIENTO

Por este medio, Yo: REY FRANCISCO CRUZ BASILIO, que me identifico con Cédula de Vecindad No. de Registro A-1 y No. de Orden 55,158 doy mi consentimiento para formar parte del Estudio comparativo de biodisponibilidad de DOLO-FENIL<sup>®</sup>75 y Producto R<sup>®</sup> (Voltaren<sup>®</sup>) administrados por vía intramuscular profunda, el cual será desarrollado por el Depto. de Investigación y Desarrollo Unipharm, S.A.

Durante la etapa experimental de este estudio, me será administrado por vía intramuscular profunda en diferentes días los 2 medicamentos siguientes:

DOLO-FENIL <sup>®</sup> 75 Inyectable	Lote NHN
Producto R (Voltaren <sup>®</sup> )Inyectable	Batch 310600

y me serán extraídas muestras sanguíneas en volúmenes descritos en el procedimiento.

Comprendiendo el propósito de dicha investigación, que me fué explicada por el Lic. Mario Emilio Ochoa, me comprometo a participar durante todo el período que dure el estudio, no fumar cigarrillos, no ingerir bebidas alcohólicas o algún medicamento (como analgésicos, laxantes, etc.) todo lo anterior es necesario para no afectar el estudio. Al finalizar seré informado de los resultados del mismo.

Firma del Sujeto: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

30/01/98

### Cuadro 3

# ACTA DE CONSENTIMIENTO

Por este medio, Yo: CESAR EDUARDO CALDERON HERNANDEZ, que me identifico con Cédula de Vecindad No. de Registro A-1 y No. de Orden 66,424 doy mi consentimiento para formar parte del Estudio comparativo de biodisponibilidad de DOLO-FENIL<sup>®</sup>75 y Producto R<sup>®</sup> (Voltaren<sup>®</sup>) administrados por vía intramuscular profunda, el cual será desarrollado por el Depto. de Investigación y Desarrollo Unipharm, S.A.

Durante la etapa experimental de este estudio, me será administrado por vía intramuscular profunda en diferentes días los 2 medicamentos siguientes:

DOLO-FENIL <sup>®</sup> 75 Inyectable	Lote NHN
Producto R (Voltaren <sup>®</sup> )Inyectable	Batch 310600

y me serán extraídas muestras sanguíneas en volúmenes descritos en el procedimiento.

Comprendiendo el propósito de dicha investigación, que me fué explicada por el Lic. Mario Emilio Ochoa, me comprometo a participar durante todo el período que dure el estudio, no fumar cigarrillos, no ingerir bebidas alcohólicas o algún medicamento (como analgésicos, laxantes, etc.) todo lo anterior es necesario para no afectar el estudio. Al finalizar seré informado de los resultados del mismo.

Firma del Sujeto: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

30/01/98

### Cuadro 3

# ACTA DE CONSENTIMIENTO

Por este medio, Yo: MANUEL DE JESUS AGULLAR BARRERA, que me identifico con Cédula de Vecindad No. de Registro A-1 y No. de Orden 925,107 doy mi consentimiento para formar parte del Estudio comparativo de biodisponibilidad de DOLO-FENIL<sup>®</sup>75 y Producto R<sup>®</sup> (Voltaren<sup>®</sup>) administrados por vía intramuscular profunda, el cual será desarrollado por el Depto. de Investigación y Desarrollo Unipharm, S.A.

Durante la etapa experimental de este estudio, me será administrado por vía intramuscular profunda en diferentes días los 2 medicamentos siguientes:

DOLO-FENIL <sup>®</sup> 75 Inyectable	Lote NHN
Producto R (Voltaren <sup>®</sup> )Inyectable	Batch 310600

y me serán extraídas muestras sanguíneas en volúmenes descritos en el procedimiento.

Comprendiendo el propósito de dicha investigación, que me fué explicada por el Lic. Mario Emilio Ochoa, me comprometo a participar durante todo el período que dure el estudio, no fumar cigarrillos, no ingerir bebidas alcohólicas o algún medicamento (como analgésicos, laxantes, etc.) todo lo anterior es necesario para no afectar el estudio. Al finalizar seré informado de los resultados del mismo.

Firma del Sujeto: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

30/01/98

### Cuadro 3

# ACTA DE CONSENTIMIENTO

Por este medio, Yo: AURA LILLIANA PUAC TOC DE OROZCO, que me identifico con Cédula de Vecindad No. de Registro A-1 y No. de Orden 50,584 doy mi consentimiento para formar parte del Estudio comparativo de biodisponibilidad de DOLO-FENIL<sup>®</sup>75 y Producto R<sup>®</sup> (Voltaren<sup>®</sup>) administrados por vía intramuscular profunda, el cual será desarrollado por el Depto. de Investigación y Desarrollo Unipharm, S.A.

Durante la etapa experimental de este estudio, me será administrado por vía intramuscular profunda en diferentes días los 2 medicamentos siguientes:

DOLO-FENIL <sup>®</sup> 75 Inyectable	Lote NHN
Producto R (Voltaren <sup>®</sup> )Inyectable	Batch 310600

y me serán extraídas muestras sanguíneas en volúmenes descritos en el procedimiento.

Comprendiendo el propósito de dicha investigación, que me fué explicada por el Lic. Mario Emilio Ochoa, me comprometo a participar durante todo el período que dure el estudio, no fumar cigarrillos, no ingerir bebidas alcohólicas o algún medicamento (como analgésicos, laxantes, etc.) todo lo anterior es necesario para no afectar el estudio. Al finalizar seré informado de los resultados del mismo.

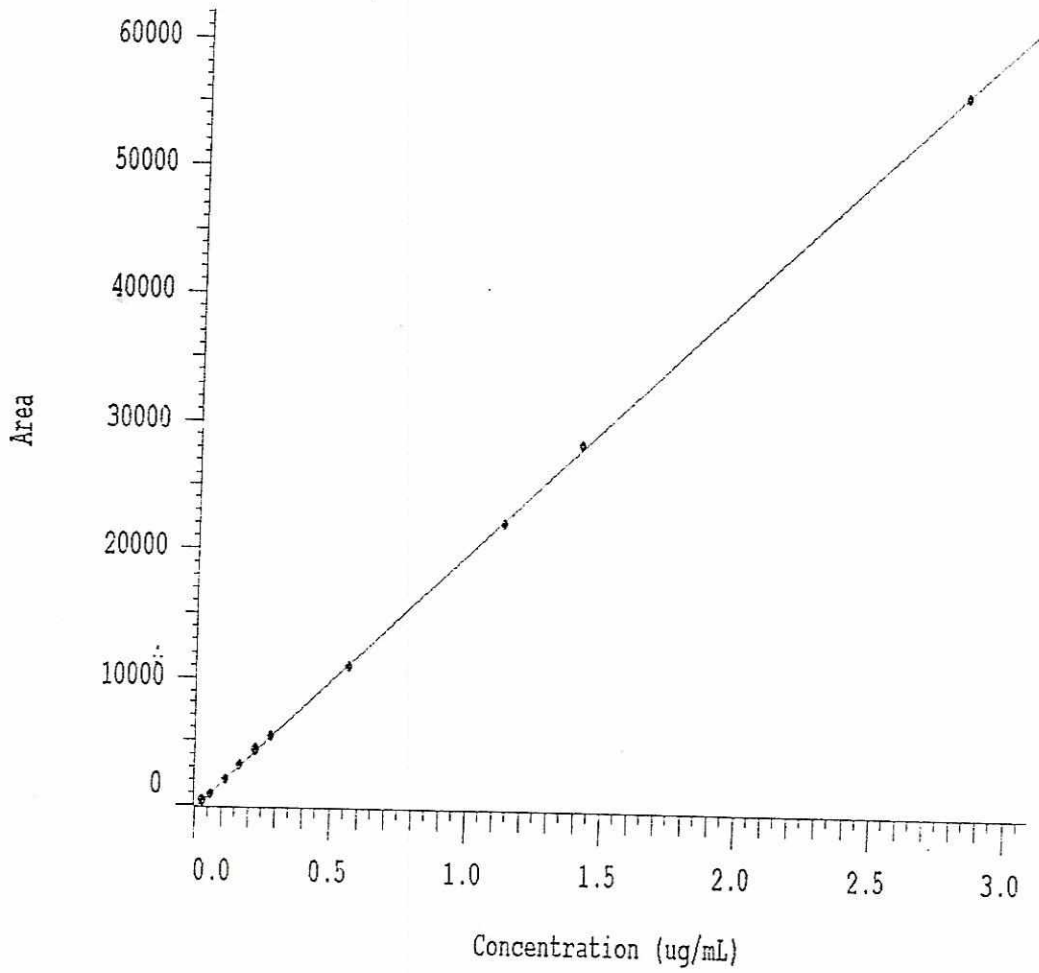
Firma del Sujeto: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

30/01/98

Curvas de Calibración y Resultados

Name: Dic(Na)



RT= 4.76 min  
 $R^2 = 1.0000$   
 $A_0 = 5.538e-003$   
 $A_1 = 4.953e-005$   
 $A_2 = 2.325e-012$   
 $A_3 = 0.000e+000$

Tipo de cromatograma: HPLC Channel : 1

Name	Pts	A0	A1	A2	A3	R-Sqr	Units
Dic(Na)	10	5.538E-03	4.953E-05	2.325E-12	0.000E+00	1.000E+00	ug/mL

Least Squares Analysis  
 Order: Quadratic  
 Through zero: NO  
 Weight factor: 1.0

# D-7000 HPLC Reporte de inyección

Fecha de análisis: 03/11/98 01:04 PM

Fecha de reporte: 03/12/98 10:30 AM  
Fecha de procesado: 03/12/98 10:29 AM

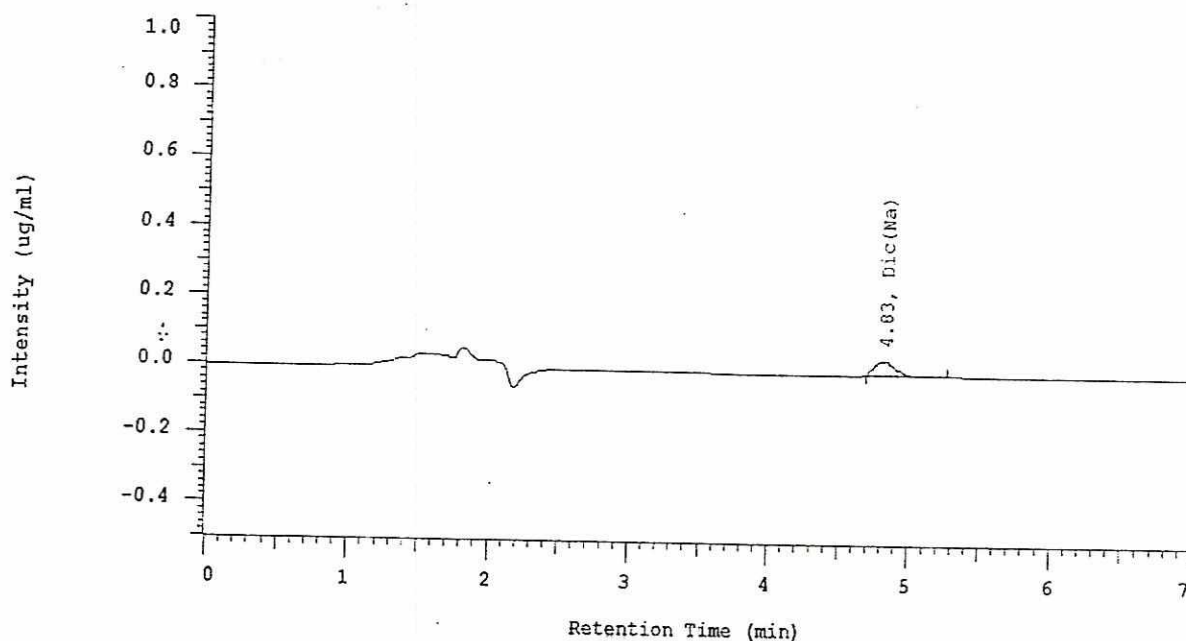
Método utilizado: BIODISPONIBILIDAD DIC-SODICO

Nombre de la muestra: Estandar 1 28 ng / ml

Número de archivo: 0056

Número inyección de vial: 1 of 1  
Descripción de la muestra:

Número de vial: 1



Desarrollado por: Investigación y Desarrollo

Solvente A: Fase Movil

Descripción del método: Metodología analítica para determinación de Diclofenaco libre en plasma, a través del tiempo, a partir de Inyección intramuscular profunda de 75 mg de Diclofenaco Sódico y potásico en sujetos clínica y biológicamente sanos.

Cuantificación del pico: AREA

Método de cálculo: EXT-STD

RT	Area	Height	Name	Conc 1 ug/mL	BC
4.83	488	46	Dic(Na)	2.81122e-002	BB
	488	46		2.81122e-002	

Peak rejection level: 0

# D-7000 HPLC Reporte de inyección

Fecha de análisis: 03/11/98 01:12 PM

Fecha de reporte: 03/12/98 10:30 AM  
Fecha de procesado: 03/12/98 10:29 AM

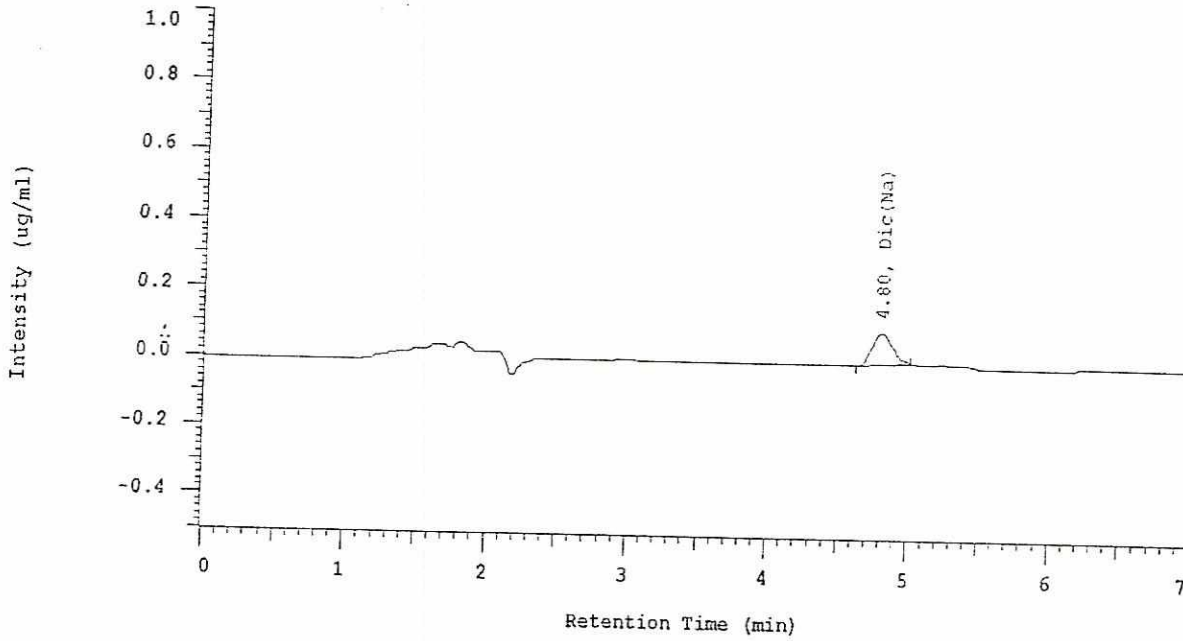
Método utilizado: BIODISPONIBILIDAD DIC-SODICO

Nombre de la muestra: Estandar 2 56 ng / ml

Número de archivo:0056

Número inyección de vial: 1 of 1  
Descripción de la muestra:

Número de vial: 2



Desarrollado por: Investigación y Desarrollo

Solvente A:Fase Movil

Descripción del método: Metodología analítica para determinación de Diclofenaco libre en plasma, a través del tiempo, a partir de inyección intramuscular profunda de 75 mg de Diclofenaco Sódico y potásico en sujetos clínica y biológicamente sanos.

Cuantificación del pico: AREA

Método de cálculo: EXT-STD

RT	Area	Height	Name	Conc 1 ug/mL	BC
4.80	1068	104	Dic(Na)	5.62244e-002	MC
	1068	104		5.62244e-002	

Peak rejection level: 0

# D-7000 HPLC Reporte de inyección

Fecha de análisis: 03/11/98 01:20 PM

Fecha de reporte: 03/12/98 10:30 AM  
Fecha de procesado: 03/12/98 10:29 AM

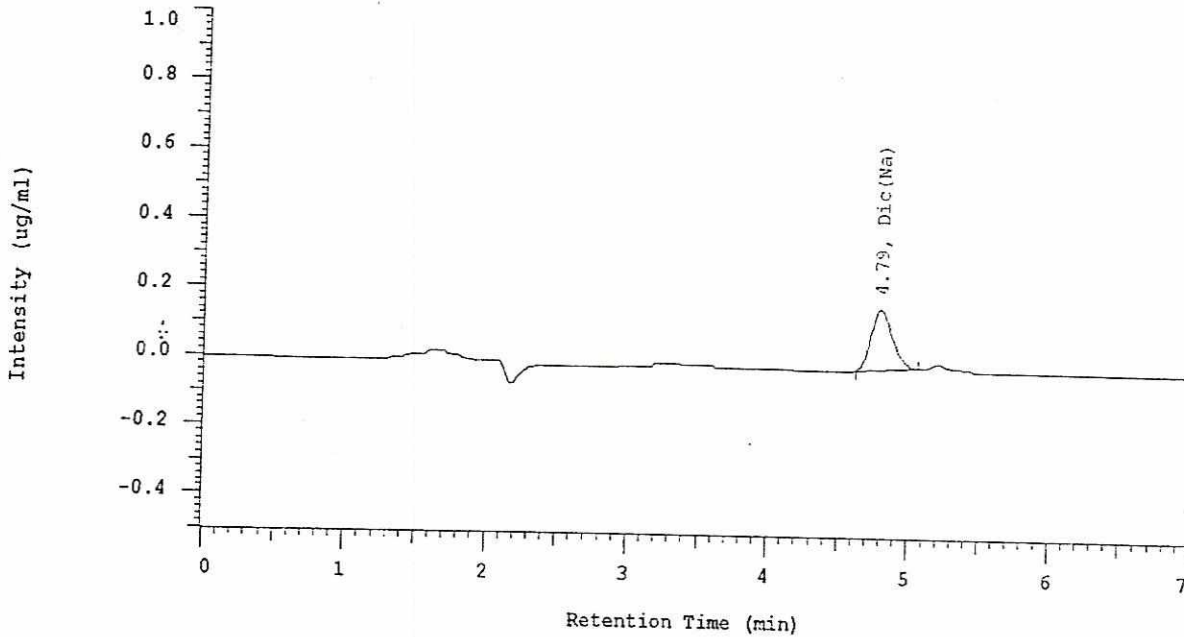
Método utilizado: BIODISPONIBILIDAD DIC-SODICO

Nombre de la muestra: Estandar 3 112 ng/ml

Número de archivo: 0056

Número inyección de vial: 1 of 1  
Descripción de la muestra:

Número de vial: 3



Desarrollado por: Investigación y Desarrollo

Solvente A: Fase Movil

Descripción del método: Metodología analítica para determinación de Diclofenaco libre en plasma, a través del tiempo, a partir de Inyección intramuscular profunda de 75 mg de Diclofenaco Sódico y potásico en sujetos clínica y biológicamente sanos.

Cuantificación del pico: AREA

Método de cálculo: EXT-STD

RT	Area	Height	Name	Conc 1 ug/mL	BC
4.79	2110	202	Dic(Na)	0.112449	BB
	2110	202		0.112449	

Peak rejection level: 0

# D-7000 HPLC Reporte de inyección

Fecha de análisis: 03/11/98 01:28 PM

Fecha de reporte: 03/12/98 10:30 AM  
Fecha de procesado: 03/12/98 10:29 AM

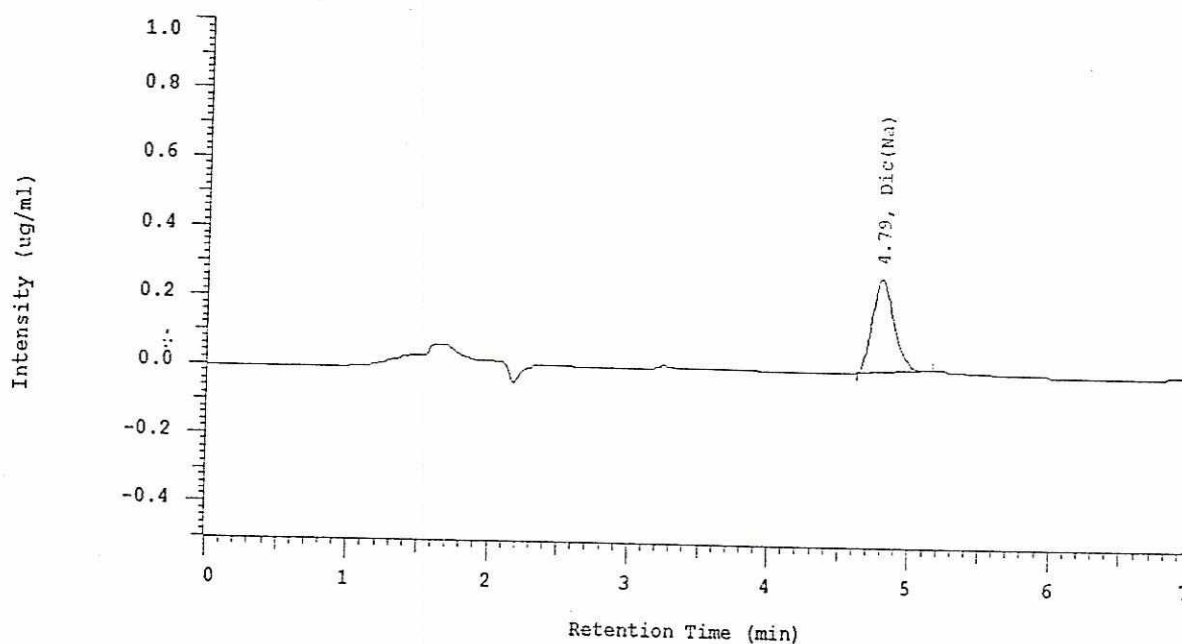
Método utilizado: BIODISPONIBILIDAD DIC-SODICO

Nombre de la muestra: Estandar 4 168 ng / ml

Número de archivo:0056

Número inyección de vial: 1 of 1  
Descripción de la muestra:

Número de vial: 4



Desarrollado por: Investigación y Desarrollo

Solvente A:Fase Movil

Descripción del método: Metodología analítica para determinación de Diclofenaco libre en plasma, a través del tiempo, a partir de inyección intramuscular profunda de 75 mg de Diclofenaco Sódico y potásico en sujetos clínica y biológicamente sanos.

Cuantificación del pico: AREA

Método de cálculo: EXT-STD

RT	Area	Height	Name	Conc 1 ug/mL	BC
4.79	3349	313	Dic(Na)	0.168673	MC
	3349	313		0.168673	

Peak rejection level: 0

# D-7000 HPLC Reporte de inyección

Fecha de análisis: 03/11/98 01:36 PM

Fecha de reporte: 03/12/98 10:30 AM

Fecha de procesado: 03/12/98 10:29 AM

Método utilizado: BIODISPONIBILIDAD DIC-SODICO

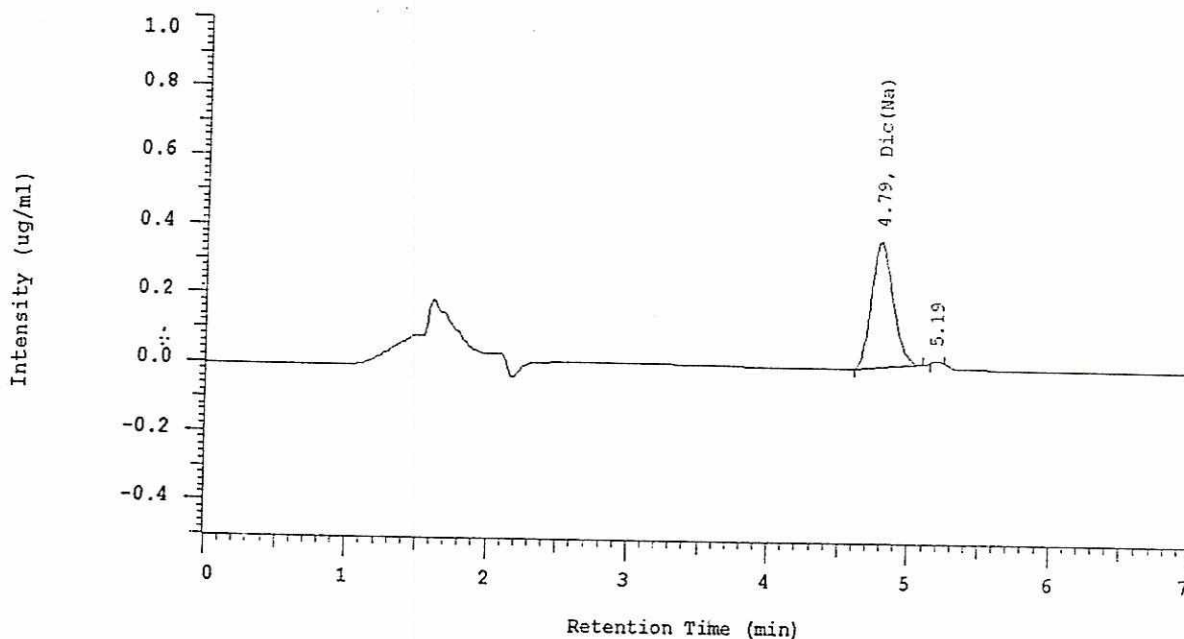
Nombre de la muestra: Estandar 5 224 ng / ml

Número de archivo:0056

Número inyección de vial: 1 of 1

Número de vial: 5

Descripción de la muestra:



Desarrollado por: Investigación y Desarrollo

Solvente A:Fase Movil

Descripción del método: Metodología analítica para determinación de Diclofenaco libre en plasma, a través del tiempo, a partir de Inyección intramuscular profunda de 75 mg de Diclofenaco Sódico y potásico en sujetos clínica y biológicamente sanos.

Cuantificación del pico: AREA

Método de cálculo: EXT-STD

RT	Area	Height	Name	Conc 1 ug/mL	BC
4.79	4500	425	Dic(Na)	0.224898	MC
	4500	425		0.224898	

Peak rejection level: 0

# D-7000 HPLC Reporte de inyección

Fecha de análisis: 03/11/98 01:44 PM

Fecha de reporte: 03/12/98 10:30 AM  
Fecha de procesado: 03/12/98 10:29 AM

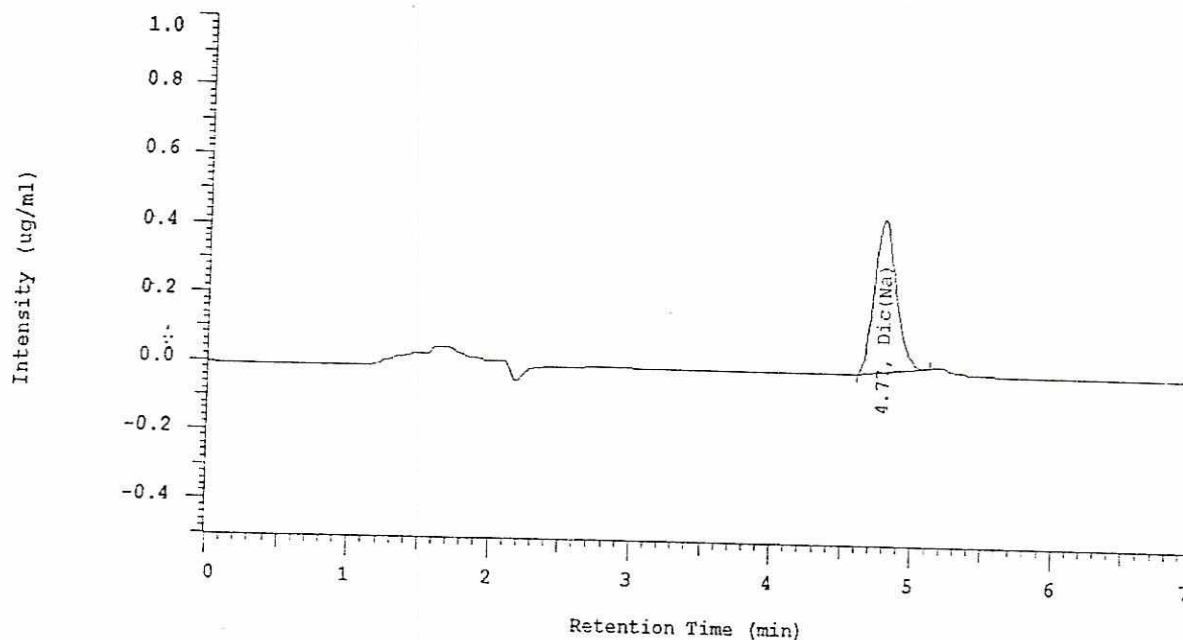
Método utilizado: BIODISPONIBILIDAD DIC-SODICO

Nombre de la muestra: Estandar 6 280 ng / ml

Número de archivo: 0056

Número inyección de vial: 1 of 1  
Descripción de la muestra:

Número de vial: 6



Desarrollado por: Investigación y Desarrollo

Solvente A: Fase Movil

Descripción del método: Metodología analítica para determinación de Diclofenaco libre en plasma, a través del tiempo, a partir de Inyección intramuscular profunda de 75 mg de Diclofenaco Sódico y potásico en sujetos clínica y biológicamente sanos.

Cuantificación del pico: AREA

Método de cálculo: EXT-STD

RT	Area	Height	Name	Conc 1 ug/mL	BC
4.77	5498	517	Dic(Na)	0.281122	MC
	5498	517		0.281122	

Peak rejection level: 0

# D-7000 HPLC Reporte de inyección

Fecha de análisis: 03/11/98 01:52 PM

Fecha de reporte: 03/12/98 10:30 AM  
Fecha de procesado: 03/12/98 10:29 AM

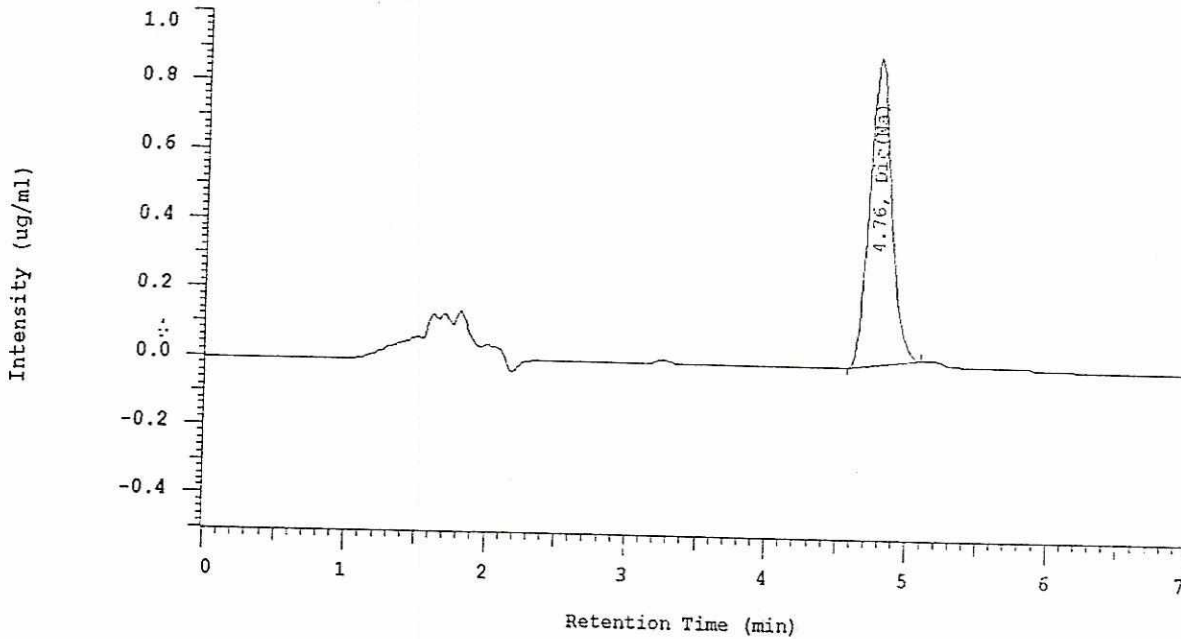
Método utilizado: BIODISPONIBILIDAD DIC-SODICO

Nombre de la muestra: Estandar 7 560 ng / ml

Número de archivo:0056

Número inyección de vial: 1 of 1  
Descripción de la muestra:

Número de vial: 7



Desarrollado por: Investigación y Desarrollo

Solvente A:Fase Movil

Descripción del método: Metodología analítica para determinación de Diclofenaco libre en plasma, a través del tiempo, a partir de inyección intramuscular profunda de 75 mg de Diclofenaco Sódico y potásico en sujetos clínica y biológicamente sanos.

Cuantificación del pico: AREA

Método de cálculo: EXT-STD

RT	Area	Height	Name	Conc 1 ug/mL	BC
4.76	11097	1039	Dic(Na)	0.562244	MC
	11097	1039		0.562244	

Peak rejection level: 0

# D-7000 HPLC Reporte de inyección

Fecha de análisis: 03/11/98 01:59 PM

Fecha de reporte: 03/12/98 10:30 AM

Fecha de procesado: 03/12/98 10:29 AM

Método utilizado: BIODISPONIBILIDAD DIC-SODICO

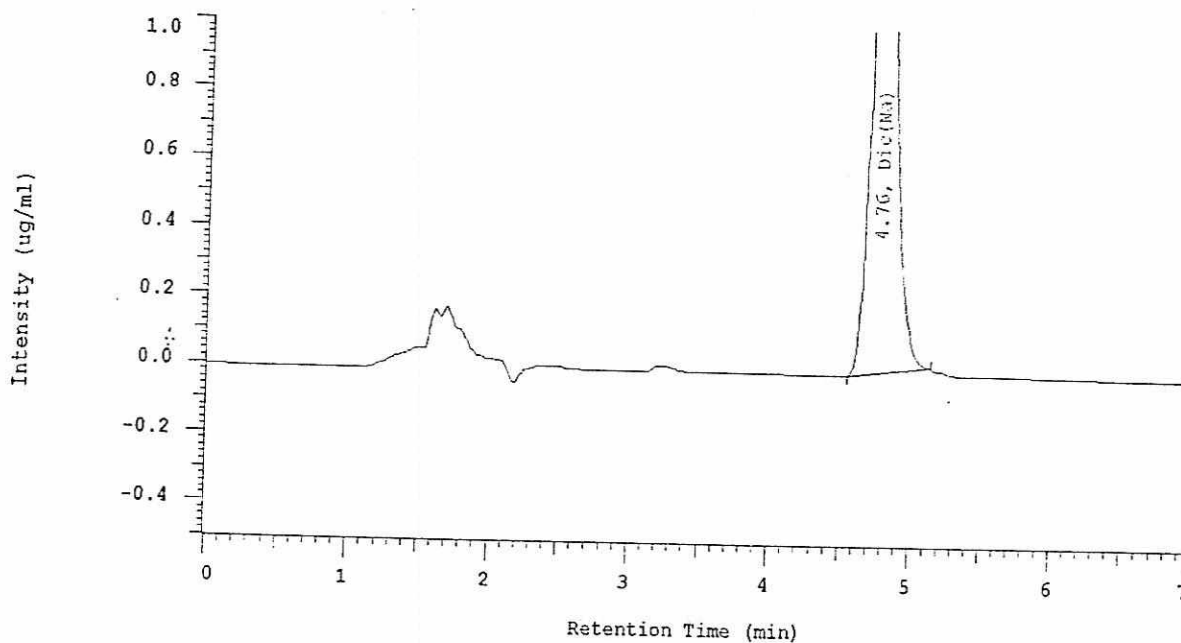
Nombre de la muestra: Estandar 8 1.12 ug / ml

Número de archivo:0056

Número inyección de vial: 1 of 1

Número de vial: 8

Descripción de la muestra:



Desarrollado por: Investigación y Desarrollo

Solvente A:Fase Movil

Descripción del método: Metodología analítica para determinación de Diclofenaco libre en plasma, a través del tiempo, a partir de Inyección intramuscular profunda de 75 mg de Diclofenaco Sódico y potásico en sujetos clínica y biológicamente sanos.

Cuantificación del pico: AREA

Método de cálculo: EXT-STD

RT	Area	Height	Name	Conc 1 ug/mL	BC
4.76	22401	2083	Dic(Na)	1.12449	MC
	22401	2083		1.12449	

Peak rejection level: 0

# D-7000 HPLC Reporte de inyección

Fecha de análisis: 03/11/98 02:07 PM

Fecha de reporte: 03/12/98 10:30 AM  
Fecha de procesado: 03/12/98 10:29 AM

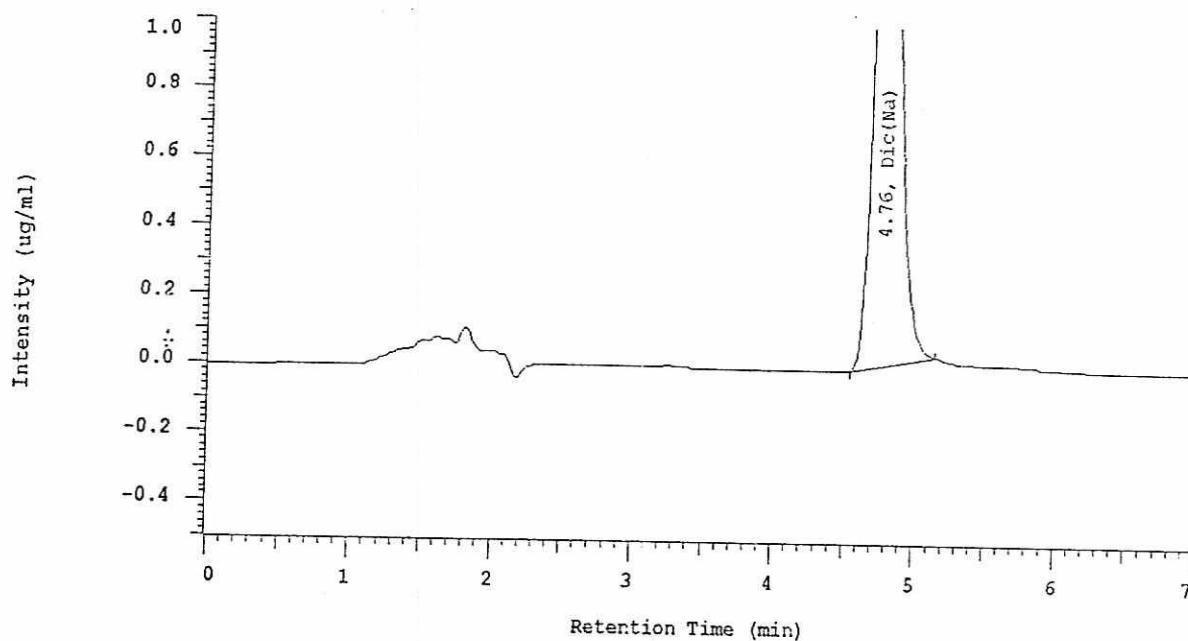
Método utilizado: BIODISPONIBILIDAD DIC-SODICO

Nombre de la muestra: Estandar 9 1.40 ug / ml

Número de archivo:0056

Número inyección de vial: 1 of 1  
Descripción de la muestra:

Número de vial: 9



Desarrollado por: Investigación y Desarrollo

Solvente A:Fase Movil

Descripción del método: Metodología analítica para determinación de Diclofenaco libre en plasma, a través del tiempo, a partir de Inyección intramuscular profunda de 75 mg de Diclofenaco Sódico y potásico en sujetos clínica y biológicamente sanos.

Cuantificación del pico: AREA

Método de cálculo: EXT-STD

RT	Area	Height	Name	Conc 1 ug/mL	BC
4.76	28464	2631	Dic(Na)	1.40561	MC
	28464	2631		1.40561	

Peak rejection level: 0

# D-7000 HPLC Reporte de inyección

Fecha de análisis: 03/11/98 02:15 PM

Fecha de reporte: 03/12/98 10:30 AM  
Fecha de procesado: 03/12/98 10:29 AM

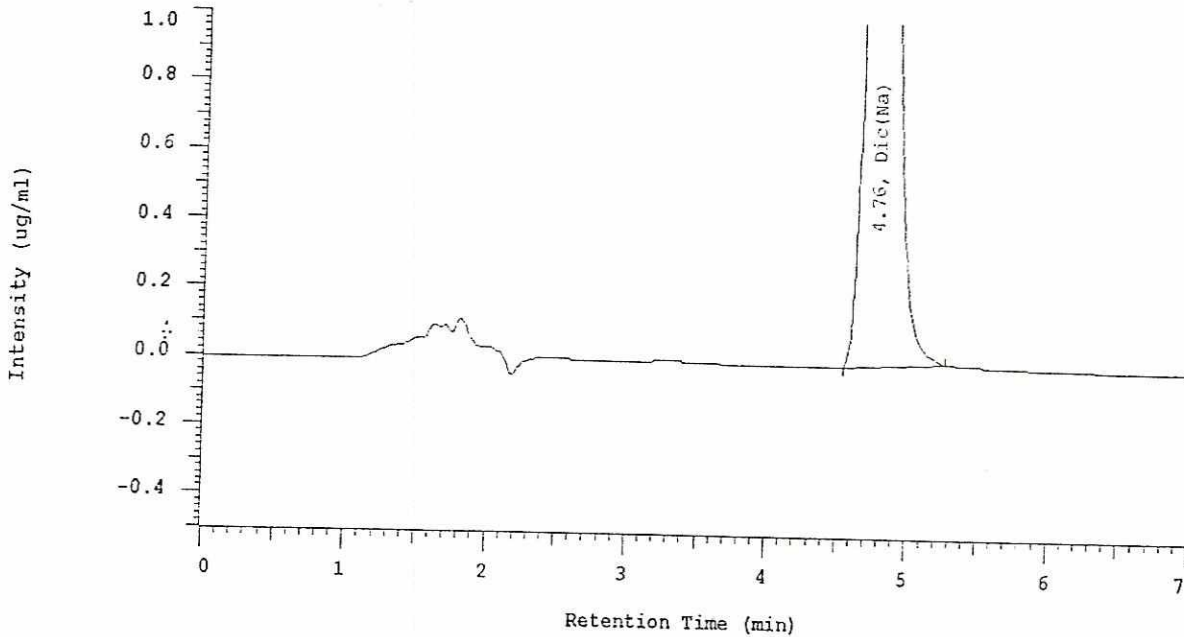
Método utilizado: BIODISPONIBILIDAD DIC-SODICO

Nombre de la muestra: Estandar 10 2.80 ug / ml

Número de archivo:0056

Número inyección de vial: 1 of 1  
Descripción de la muestra:

Número de vial: 10



Desarrollado por: Investigación y Desarrollo

Solvente A:Fase Movil

Descripción del método: Metodología analítica para determinación de Diclofenaco libre en plasma, a través del tiempo, a partir de Inyección intramuscular profunda de 75 mg de Diclofenaco Sódico y potásico en sujetos clínica y biológicamente sanos.

Quantificación del pico: AREA

Método de cálculo: EXT-STD

RT	Area	Height	Name	Conc 1 ug/mL	BC
4.76	56466	5136	Dic(Na)	2.81122	MC
	56466	5136		2.81122	

Peak rejection level: 0

TABLA No. 1

"Estudio comparativo de biodisponibilidad de preparados inyectables de diclofenaco sódico

TABLA DE CONTROL DE APLICACION DEL MEDICAMENTO Y TIEMPOS DE EXTRACCION DE SANGRE, POR SUJETO

Día de Experimento No.: 2 Fecha: 26 de FEBRERO de 1998.

GRUPO:	X	II	III	IV
MEDICAMENTO:	X	B		
SUJETO:	X	2		

No. de MUESTRA	FRECUENCIA DE MUESTREO	HORA (hora:min)	Vo. Bo. de Toma de Muestra
1	0:00	7:45	<i>[Signature]</i>
Tiempo de Inyección			
2	0:10	8:05	<i>[Signature]</i>
3	0:20	8:15	<i>[Signature]</i>
4	0:30	8:25	<i>[Signature]</i>
5	0:40	8:35	<i>[Signature]</i>
6	1:00	8:45	<i>[Signature]</i>
7	1:30	9:05	<i>[Signature]</i>
8	2:00	9:35	<i>[Signature]</i>
9	3:00	10:05	<i>[Signature]</i>
10	4:00	11:05	<i>[Signature]</i>
11	6:00	12:05	<i>[Signature]</i>
12	8:00	14:05	<i>[Signature]</i>
13	10:00	16:05	<i>[Signature]</i>

OBSERVACIONES:

SE ENFERMO EN EL FIN DE SEMANA, CON DIARREA Y VOMITOS, ESTA TOMANDO METRONIDAZOL

24 HORAS DESPUES:  
NO REFIRIO DOLOR EN EL SITIO DE APLICACION DEL MEDICAMENTO.

*[Signature]*  
Dra. Ingrid Cotto de Lopez  
Médico y Químico  
26 de febrero de 1998

Dra. Ingrid Cotto  
Médico Responsable

Lic. Sergio S. Sanchez M.  
QUÍMICO-BIÓLOGO  
COLEGIADO 1.280

Lic. Sergio Sánchez  
Químico Biólogo Responsable

*[Signature]*  
Lic. Marco Antonio Ramos  
Asesor de la Investigación

# D-7000 HPLC Reporte de inyección

Fecha de análisis: 03/11/98 02:22 PM

Fecha de reporte: 03/12/98 10:30 AM  
Fecha de procesado: 03/12/98 10:29 AM

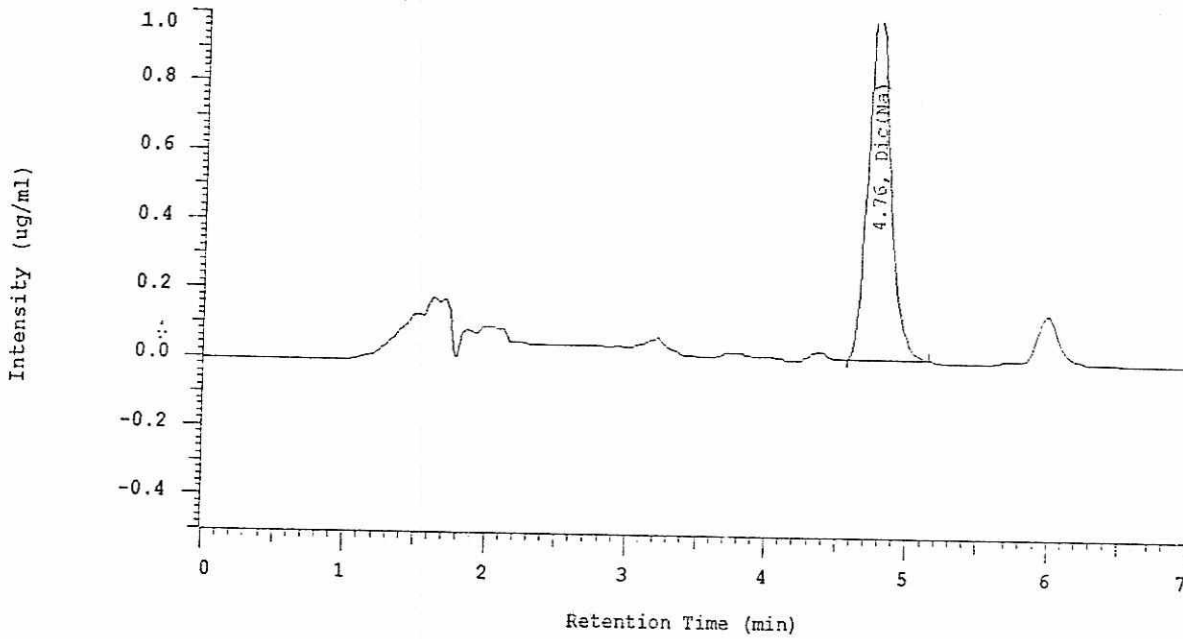
Método utilizado: BIODISPONIBILIDAD DIC-SODICO

Nombre de la muestra: B1 T = 10 minutos

Número de archivo:0056

Número inyección de vial: 1 of 1  
Descripción de la muestra:

Número de vial: 11



Desarrollado por: Investigación y Desarrollo

Solvente A:Fase Movil

Descripción del método: Metodología analítica para determinación de Diclofenaco libre en plasma, a través del tiempo, a partir de inyección intramuscular profunda de 75 mg de Diclofenaco Sódico y potásico en sujetos clínica y biológicamente sanos.

Cuantificación del pico: AREA

Método de cálculo: EXT-STD

RT	Area	Height	Name	Conc 1 ug/mL	BC
4.76	13244	1222	Dic(Na)	0.661958	MC
	13244	1222		0.661958	

Peak rejection level: 0

# D-7000 HPLC Reporte de inyección

Fecha de análisis: 03/11/98 02:37 PM

Fecha de reporte: 03/12/98 10:30 AM  
Fecha de procesado: 03/12/98 10:29 AM

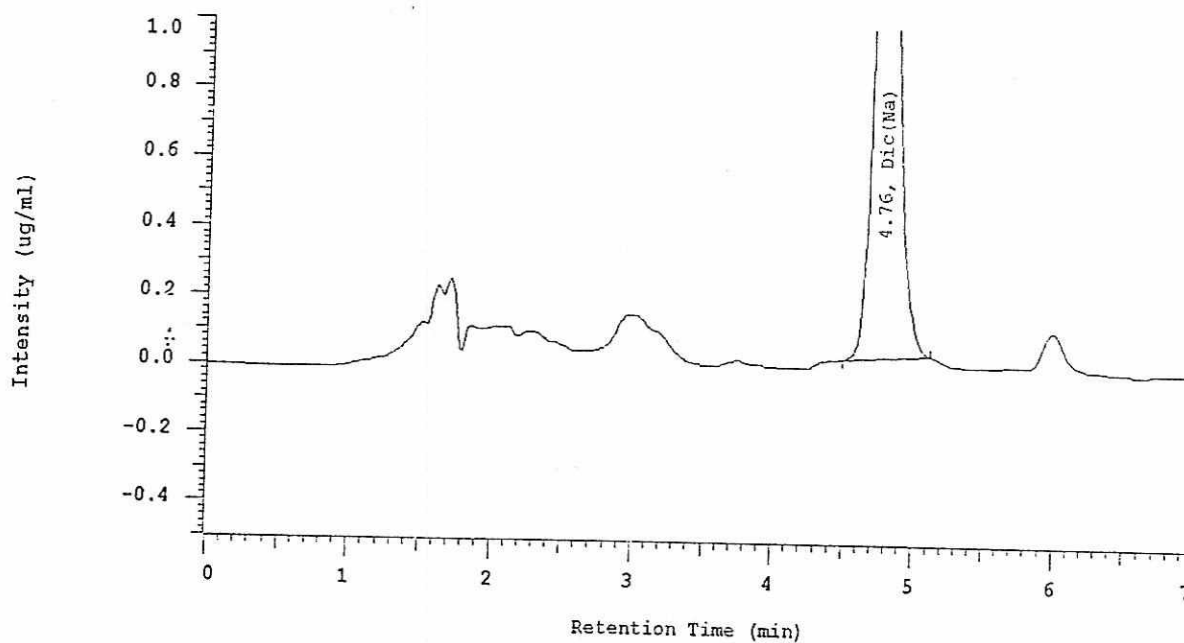
Método utilizado: BIODISPONIBILIDAD DIC-SODICO

Nombre de la muestra: B1 T = 20 minutos

Número de archivo:0056

Número inyección de vial: 1 of 1  
Descripción de la muestra:

Núm. ero de vial: 13



Desarrollado por: Investigación y Desarrollo

Solvente A:Fase Movil

Descripción del método: Metodología analítica para determinación de Diclofenaco libre en plasma, a través del tiempo, a partir de Inyección intramuscular profunda de 75 mg de Diclofenaco Sódico y potásico en sujetos clínica y biológicamente sanos.

Cuantificación del pico: AREA

Método de cálculo: EXT-STD

RT	Area	Height	Name	Conc 1 ug/mL	BC
4.76	24680	2277	Dic(Na)	1.22943	MC
	24680	2277		1.22943	

Peak rejection level: 0

# D-7000 HPLC Reporte de inyección

Fecha de análisis: 03/11/98 02:53 PM

Fecha de reporte: 03/12/98 10:30 AM

Fecha de procesado: 03/12/98 10:29 AM

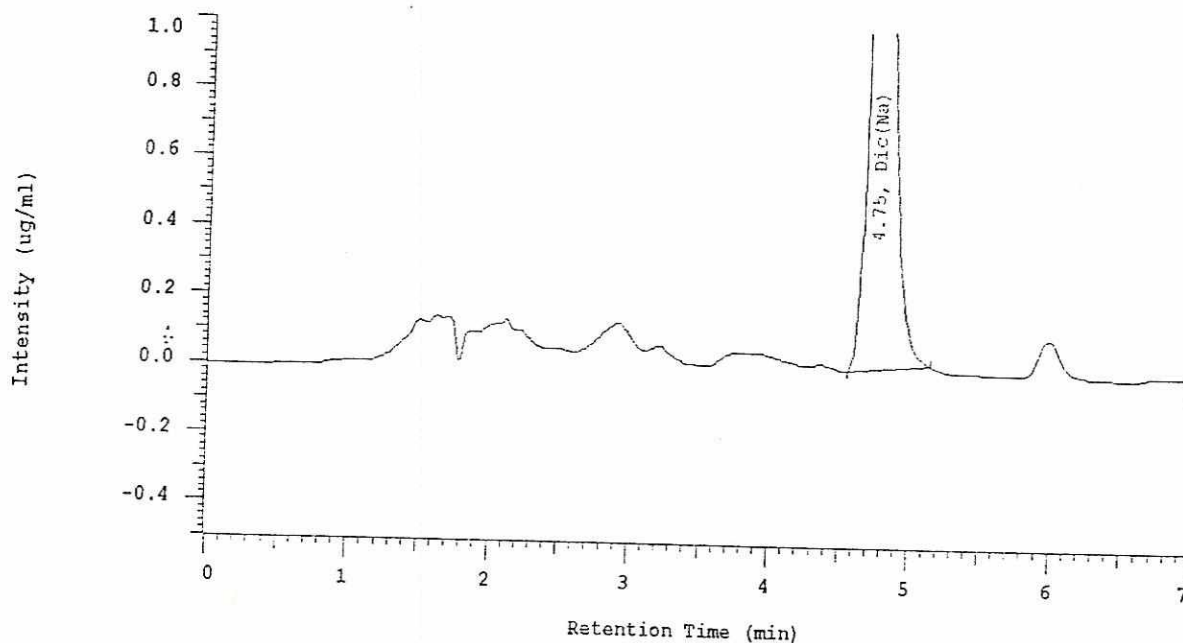
Método utilizado: BIODISPONIBILIDAD DIC-SODICO

Nombre de la muestra: B1 T = 30 minutos

Número de archivo: 0056

Número inyección de vial: 1 of 1  
Descripción de la muestra:

Número de vial: 15



Desarrollado por: Investigación y Desarrollo

Solvente A: Fase Movil

Descripción del método: Metodología analítica para determinación de Diclofenaco libre en plasma, a través del tiempo, a partir de Inyección intramuscular profunda de 75 mg de Diclofenaco Sódico y potásico en sujetos clínica y biológicamente sanos.

Cuantificación del pico: AREA

Método de cálculo: EXT-STD

RT	Area	Height	Name	Conc 1 ug/mL	BC
4.75	25087	2329	Dic(Na)	1.2496	MC
	25087	2329		1.2496	

Peak rejection level: 0

# D-7000 HPLC Reporte de inyección

Fecha de análisis: 03/11/98 03:08 PM

Fecha de reporte: 03/12/98 10:30 AM  
Fecha de procesado: 03/12/98 10:29 AM

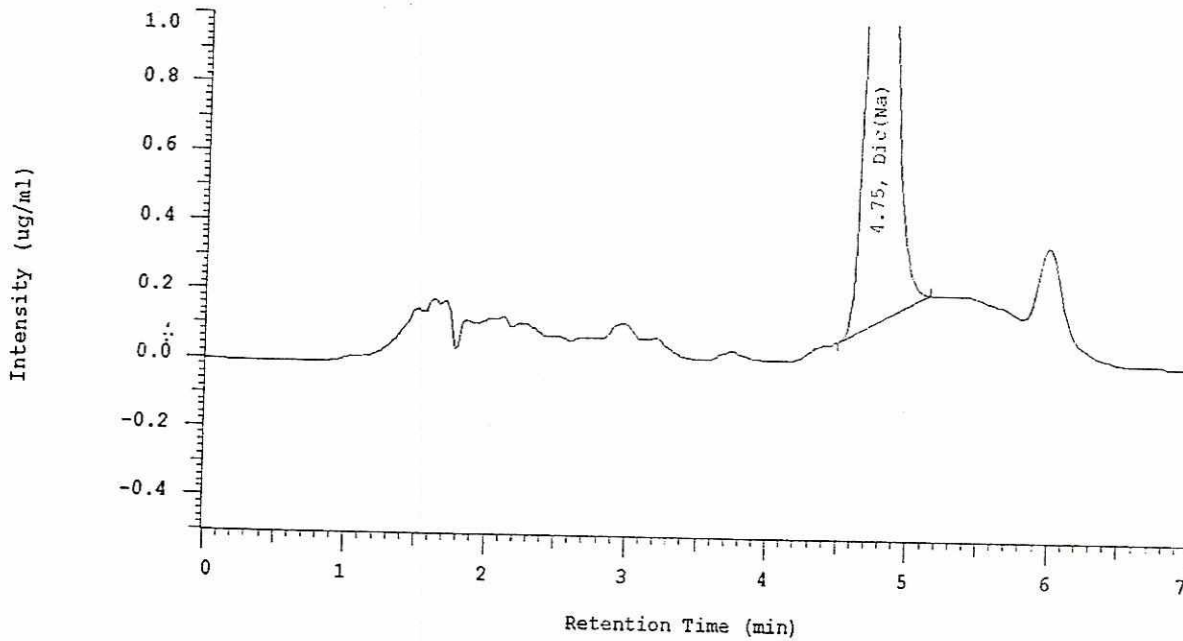
Método utilizado: BIODISPONIBILIDAD DIC-SODICO

Nombre de la muestra: B1 T = 40 minutos

Número de archivo:0056

Número inyección de vial: 1 of 1  
Descripción de la muestra:

Número de vial: 17



Desarrollado por: Investigación y Desarrollo

Solvente A:Fase Movil

Descripción del método: Metodología analítica para determinación de Diclofenaco libre en plasma, a través del tiempo, a partir de Inyección intramuscular profunda de 75 mg de Diclofenaco Sódico y potásico en sujetos clínica y biológicamente sanos.

Cuantificación del pico: AREA

Método de cálculo: EXT-STD

RT	Area	Height	Name	Conc 1 ug/mL	BC
4.75	37040	3413	Dic(Na)	1.84341	MC
	37040	3413		1.84341	

Peak rejection level: 0

# D-7000 HPLC Reporte de inyección

Fecha de análisis: 03/11/98 03:27 PM

Fecha de reporte: 03/12/98 10:30 AM  
Fecha de procesado: 03/12/98 10:29 AM

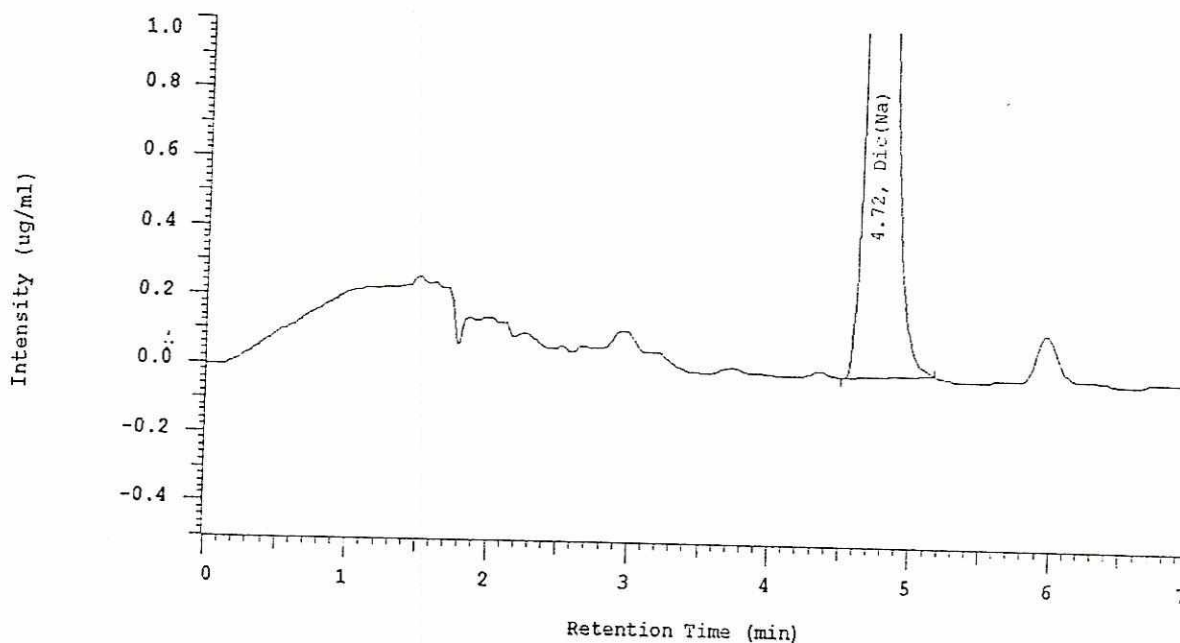
Método utilizado: BIODISPONIBILIDAD DIC-SODICO

Nombre de la muestra: B1 T = 60 minutos

Número de archivo: 0056

Número inyección de vial: 1 of 1  
Descripción de la muestra:

Número de vial: 19



Desarrollado por: Investigación y Desarrollo

Solvente A: Fase Movil

Descripción del método: Metodología analítica para determinación de Diclofenaco libre en plasma, a través del tiempo, a partir de inyección intramuscular profunda de 75 mg de Diclofenaco Sódico y potásico en sujetos clínica y biológicamente sanos.

Cuantificación del pico: AREA

Método de cálculo: EXT-STD

RT	Area	Height	Name	Conc 1 ug/mL	BC
4.72	37972	3510	Dic(Na)	1.88969	MC
	37972	3510		1.88969	

Peak rejection level: 0

# D-7000 HPLC Reporte de inyección

Fecha de análisis: 03/11/98 03:42 PM

Fecha de reporte: 03/12/98 10:30 AM  
Fecha de procesado: 03/12/98 10:29 AM

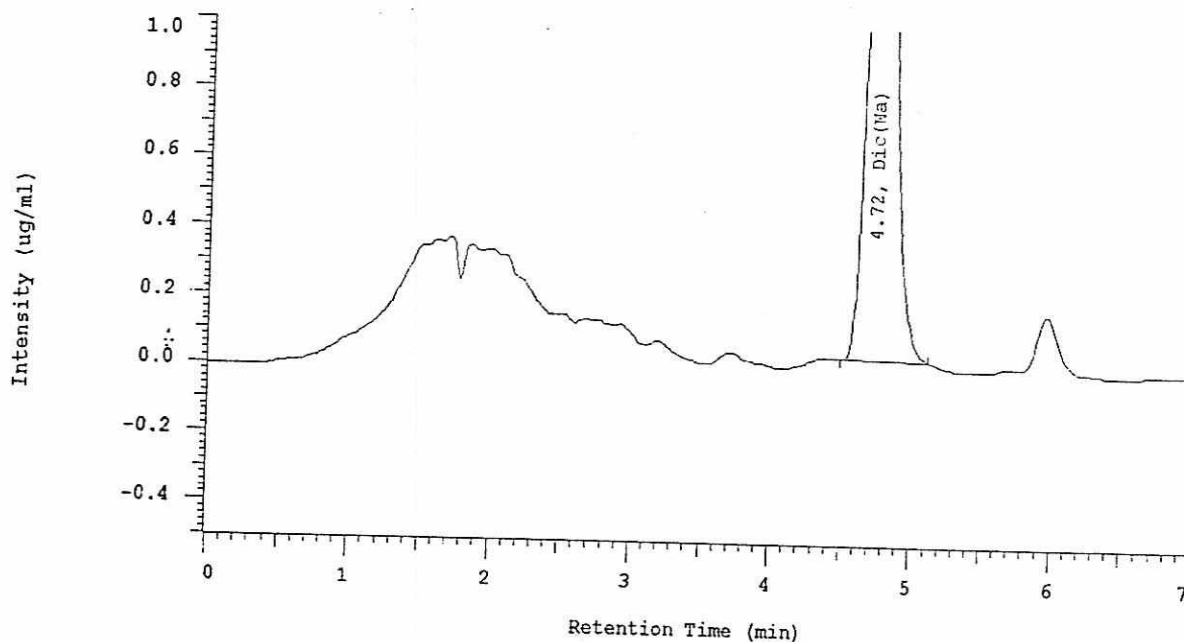
Método utilizado: BIODISPONIBILIDAD DIC-SODICO

Nombre de la muestra: B1 T = 90 minutos

Número de archivo: 0056

Número inyección de vial: 1 of 1  
Descripción de la muestra:

Número de vial: 21



Desarrollado por: Investigación y Desarrollo

Solvente A: Fase Movil

Descripción del método: Metodología analítica para determinación de Diclofenaco libre en plasma, a través del tiempo, a partir de Inyección intramuscular profunda de 75 mg de Diclofenaco Sódico y potásico en sujetos clínica y biológicamente sanos.

Cuantificación del pico: AREA

Método de cálculo: EXT-STD

RT	Area	Height	Name	Conc 1 ug/mL	BC
4.72	35546	3310	Dic(Na)	1.76915	MC
	35546	3310		1.76915	

Peak rejection level: 0

# D-7000 HPLC Reporte de inyección

Fecha de análisis: 03/11/98 04:05 PM

Fecha de reporte: 03/12/98 10:30 AM

Fecha de procesado: 03/12/98 10:29 AM

Método utilizado: BIODISPONIBILIDAD DIC-SODICO

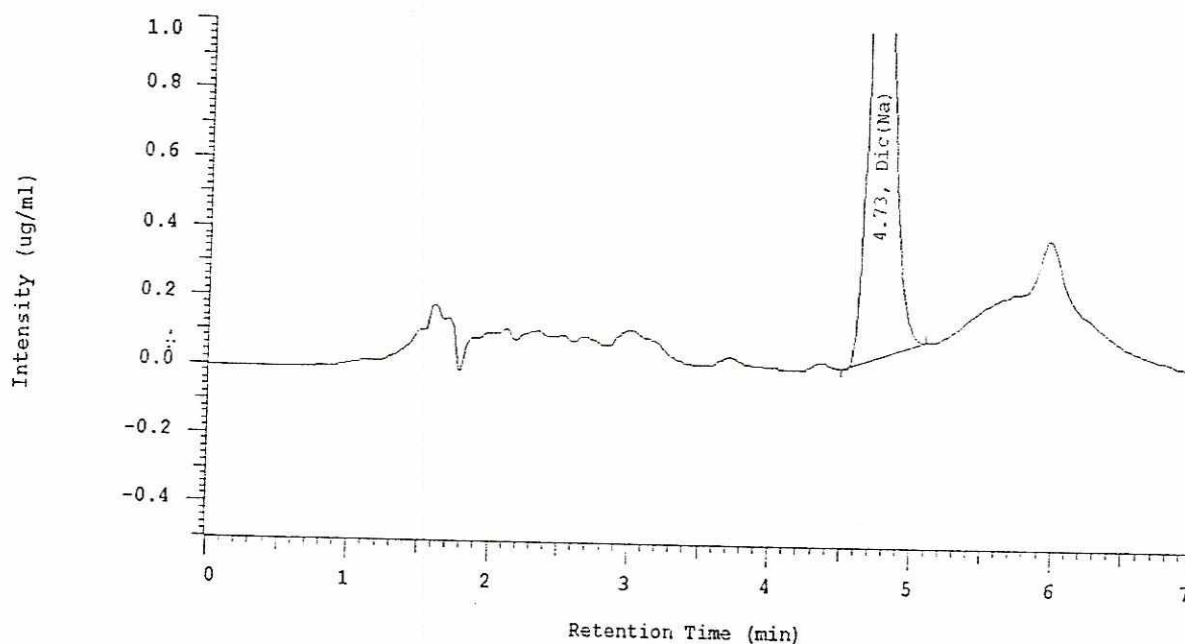
Nombre de la muestra: B1 T = 02 Horas

Número de archivo:0056

Número inyección de vial: 1 of 1

Número de vial: 23

Descripción de la muestra:



Desarrollado por: Investigación y Desarrollo

Solvente A:Fase Movil

Descripción del método: Metodología analítica para determinación de Diclofenaco libre en plasma, a través del tiempo, a partir de Inyección intramuscular profunda de 75 mg de Diclofenaco Sódico y potásico en sujetos clínica y biológicamente sanos.

Cuantificación del pico: AREA

Método de cálculo: EXT-STD

RT	Area	Height	Name	Conc 1 ug/mL	BC
4.73	23156	2194	Dic(Na)	1.15373	MC
	23156	2194		1.15373	

Peak rejection level: 0

# D-7000 HPLC Reporte de inyección

Fecha de análisis: 03/11/98 04:23 PM

Fecha de reporte: 03/12/98 10:30 AM  
Fecha de procesado: 03/12/98 10:29 AM

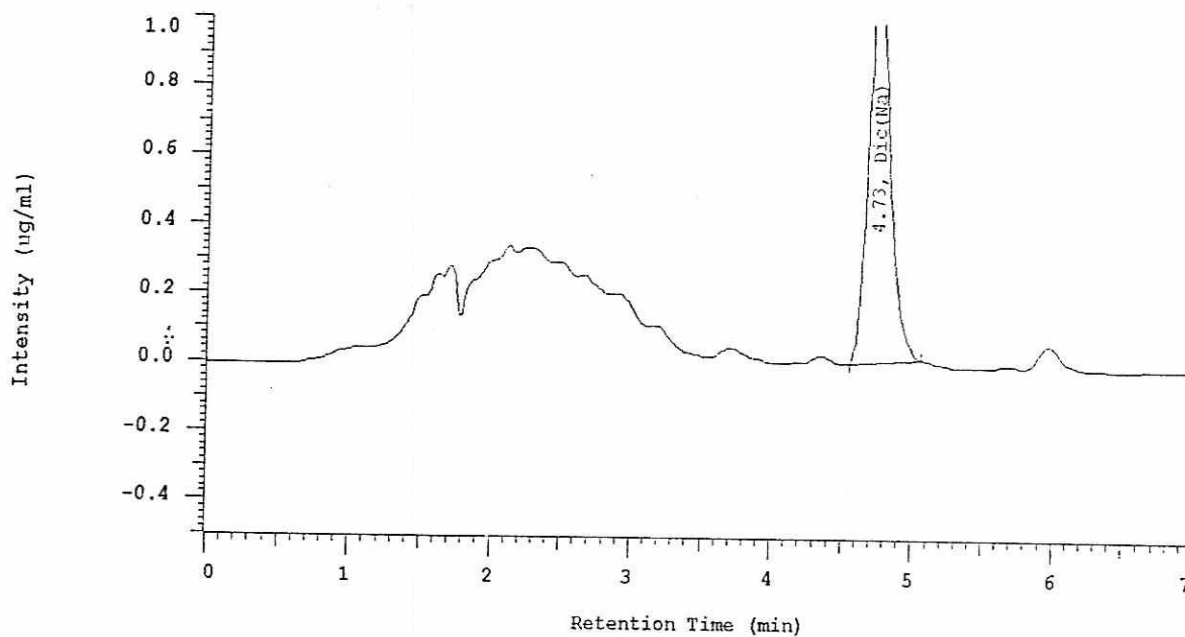
Método utilizado: BIODISPONIBILIDAD DIC-SODICO

Nombre de la muestra: B1 T = 03 Horas

Número de archivo: 0056

Número inyección de vial: 1 of 1  
Descripción de la muestra:

Número de vial: 25



Desarrollado por: Investigación y Desarrollo

Solvente A: Fase Movil

Descripción del método: Metodología analítica para determinación de Diclofenaco libre en plasma, a través del tiempo, a partir de Inyección intramuscular profunda de 75 mg de Diclofenaco Sódico y potásico en sujetos clínica y biológicamente sanos.

Cuantificación del pico: AREA

Método de cálculo: EXT-STD

RT	Area	Height	Name	Conc 1 ug/mL	BC
4.73	13996	1311	Dic(Na)	0.699273	MC
	13996	1311		0.699273	

Peak rejection level: 0

# D-7000 HPLC Reporte de inyección

Fecha de análisis: 03/11/98 04:39 PM

Fecha de reporte: 03/12/98 10:30 AM  
Fecha de procesado: 03/12/98 10:29 AM

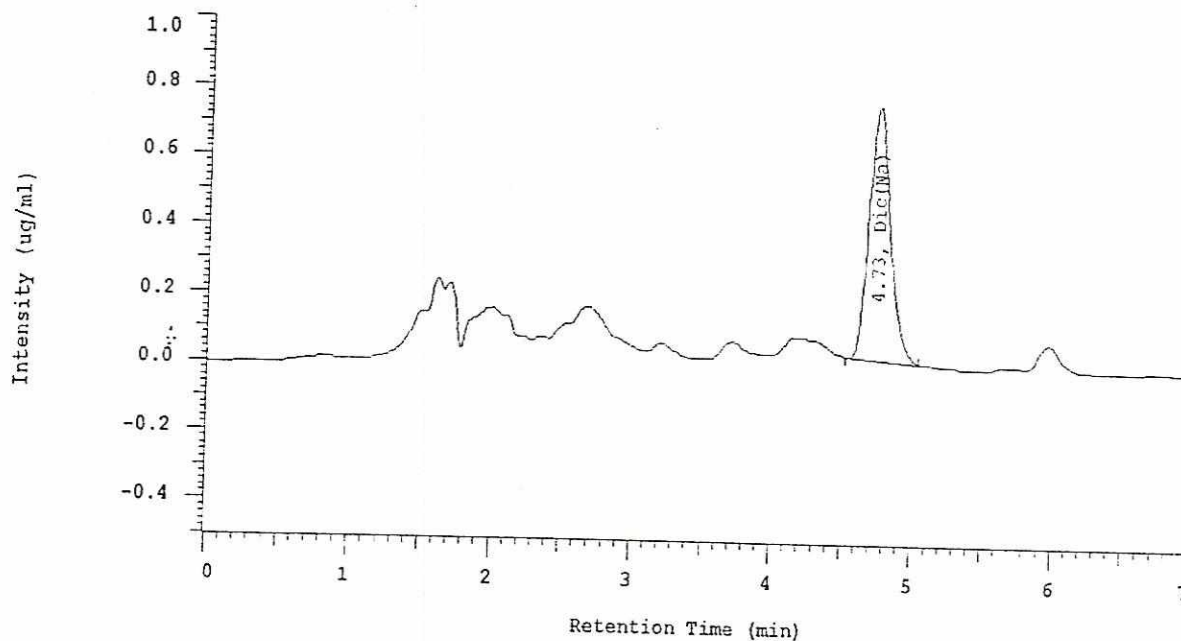
Método utilizado: BIODISPONIBILIDAD DIC-SODICO

Nombre de la muestra: B1 T = 04 Horas

Número de archivo: 0056

Número inyección de vial: 1 of 1  
Descripción de la muestra:

Número de vial: 27



Desarrollado por: Investigación y Desarrollo

Solvente A: Fase Movil

Descripción del método: Metodología analítica para determinación de Diclofenaco libre en plasma, a través del tiempo, a partir de Inyección intramuscular profunda de 75 mg de Diclofenaco Sódico y potásico en sujetos clínica y biológicamente sanos.

Cuantificación del pico: AREA

Método de cálculo: EXT-STD

RT	Area	Height	Name	Conc 1 ug/mL	BC
4.73	8987	857	Dic(Na)	0.450873	MC
	8987	857		0.450873	

Peak rejection level: 0

# D-7000 HPLC Reporte de inyección

Fecha de análisis: 03/11/98 04:57 PM

Fecha de reporte: 03/12/98 10:30 AM  
Fecha de procesado: 03/12/98 10:29 AM

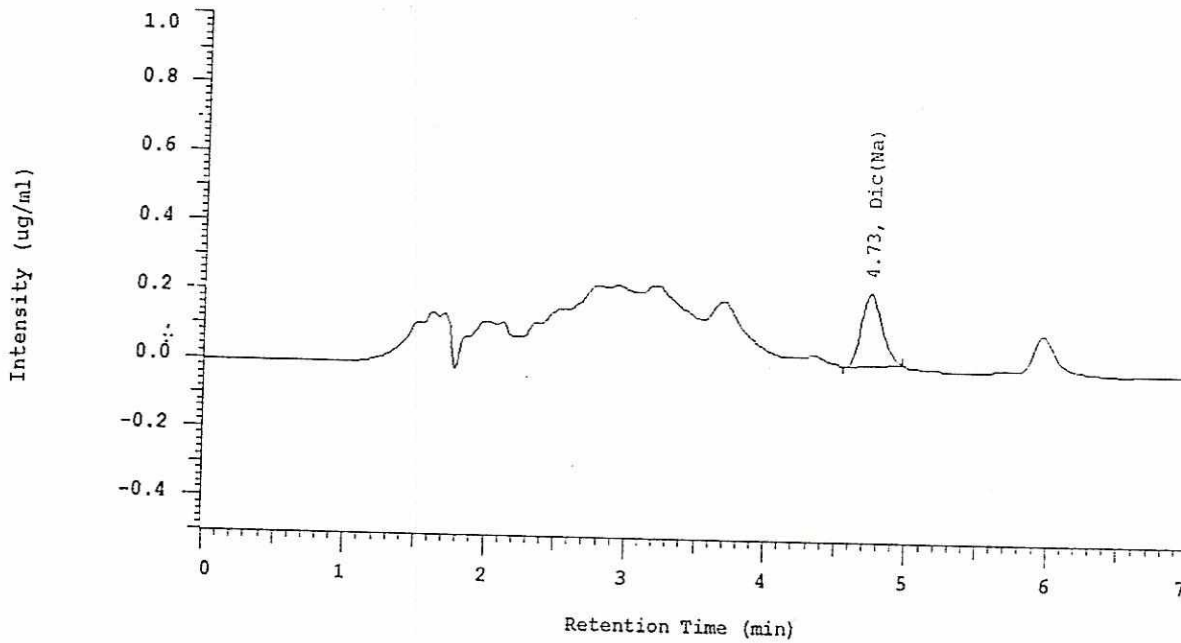
Método utilizado: BIODISPONIBILIDAD DIC-SODICO

Nombre de la muestra: B1 T = 06 Horas

Número de archivo: 0056

Número inyección de vial: 1 of 1  
Descripción de la muestra:

Número de vial: 29



Desarrollado por: Investigación y Desarrollo

Solvente A: Fase Movil

Descripción del método: Metodología analítica para determinación de Diclofenaco libre en plasma, a través del tiempo, a partir de Inyección intramuscular profunda de 75 mg de Diclofenaco Sódico y potásico en sujetos clínica y biológicamente sanos.

Cuantificación del pico: AREA

Método de cálculo: EXT-STD

RT	Area	Height	Name	Conc 1 ug/mL	BC
4.73	2451	241	Dic(Na)	0.126963	MC
	2451	241		0.126963	

Peak rejection level: 0

# D-7000 HPLC Reporte de inyección

Fecha de análisis: 03/11/98 05:27 PM

Fecha de reporte: 03/12/98 10:30 AM  
Fecha de procesado: 03/12/98 10:29 AM

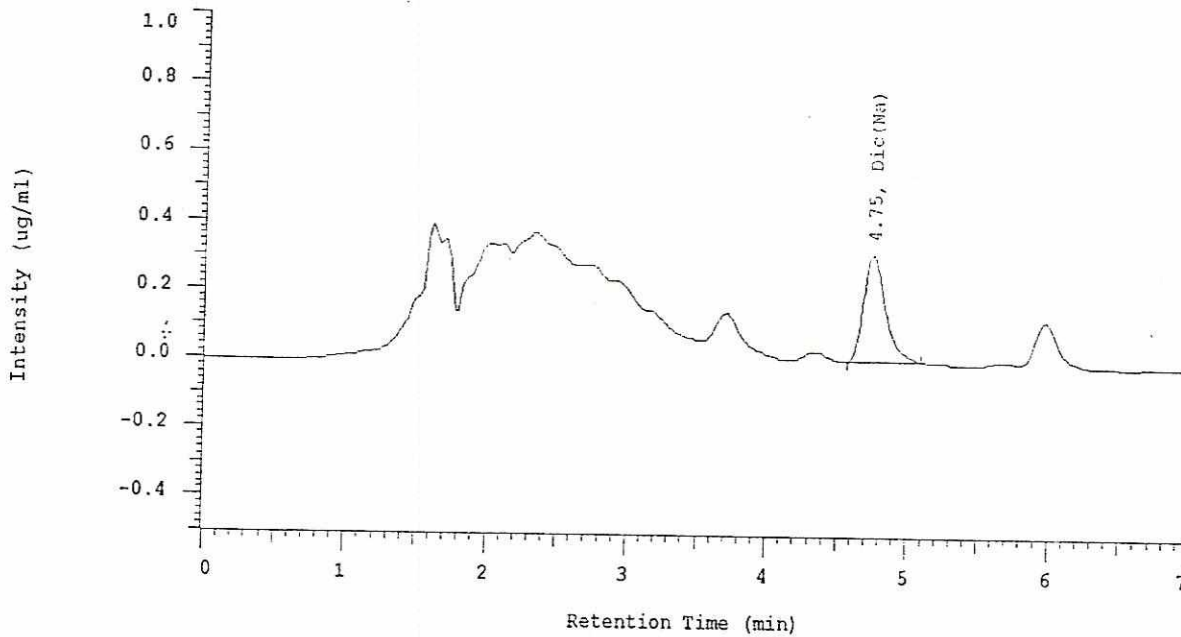
Método utilizado: BIODISPONIBILIDAD DIC-SODICO

Nombre de la muestra: B1 T = 08 Horas

Número de archivo: 0056

Número inyección de vial: 1 of 1  
Descripción de la muestra:

Número de vial: 31



Desarrollado por: Investigación y Desarrollo

Solvente A: Fase Movil

Descripción del método: Metodología analítica para determinación de Diclofenaco libre en plasma, a través del tiempo, a partir de Inyección intramuscular profunda de 75 mg de Diclofenaco Sódico y potásico en sujetos clínica y biológicamente sanos.

Cuantificación del pico: AREA

Método de cálculo: EXT-STD

RT	Area	Height	Name	Conc 1 ug/mL	BC
4.75	3889	359	Dic(Na)	0.19821	MC
	3889	359		0.19821	

Peak rejection level: 0

# D-7000 HPLC Reporte de inyección

Fecha de análisis: 03/11/98 05:54 PM

Fecha de reporte: 03/12/98 10:30 AM  
Fecha de procesado: 03/12/98 10:29 AM

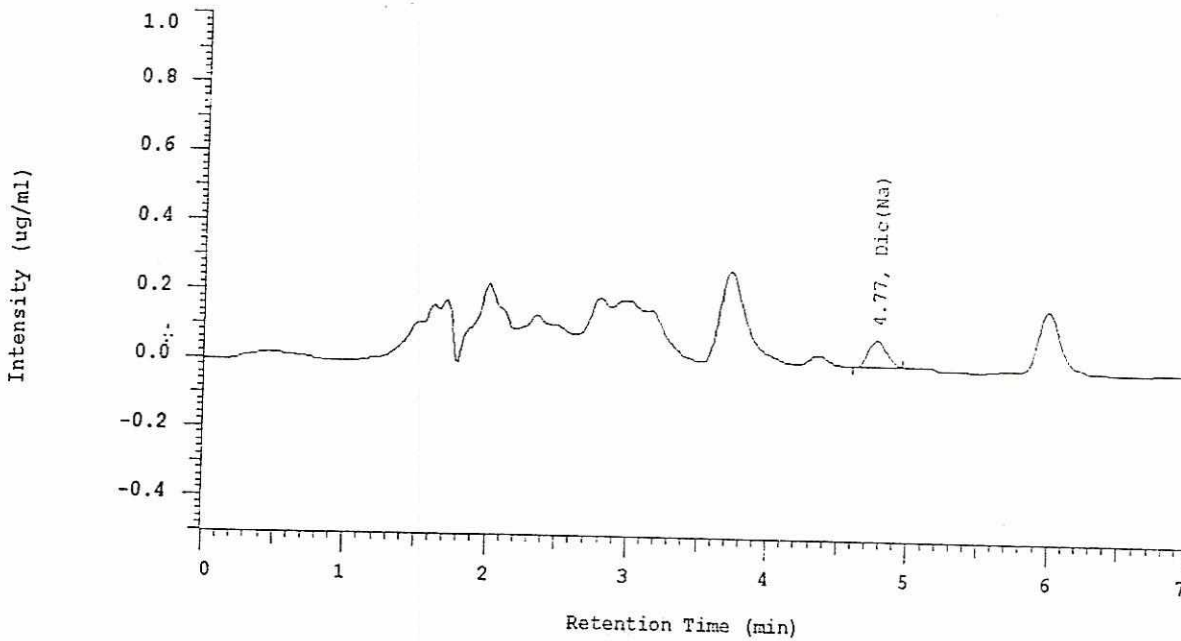
Método utilizado: BIODISPONIBILIDAD DIC-SODICO

Nombre de la muestra: B2 T = 10 Horas

Número de archivo: 0056

Número inyección de vial: 1 of 1  
Descripción de la muestra:

Número de vial: 34



Desarrollado por: Investigación y Desarrollo

Sovente A: Fase Movil

Descripción del método: Metodología analítica para determinación de Diclofenaco libre en plasma, a través del tiempo, a partir de Inyección intramuscular profunda de 75 mg de Diclofenaco Sódico y potásico en sujetos clínica y biológicamente sanos.

Cuantificación del pico: AREA

Método de cálculo: EXT-STD

RT	Area	Height	Name	Conc 1 ug/mL	BC
4.77	833	87	Dic(Na)	4.68287e-002	MC
	833	87		4.68287e-002	

Peak rejection level: 0

TABLA No. 1

"Estudio comparativo de biodisponibilidad de preparados inyectables de diclofenaco sódico

TABLA DE CONTROL DE APLICACION DEL MEDICAMENTO Y TIEMPOS DE EXTRACCION DE SANGRE, POR SUJETO

Día de Experimento No.: 2 Fecha: 26 de FEBRERO de 1998.

GRUPO:	X	II	III	IV
MEDICAMENTO:	A	B		
SUJETO:	1	X		

No. de MUESTRA	FRECUENCIA DE MUESTREO	HORA (hora:min)	Vo. Bo. de Toma de Muestra
1	0:00	7:40	<i>[Signature]</i>
Tiempo de Inyección			
2	0:10	8:10	<i>[Signature]</i>
3	0:20	8:20	<i>[Signature]</i>
4	0:30	8:30	<i>[Signature]</i>
5	0:40	8:40	<i>[Signature]</i>
6	1:00	8:50	<i>[Signature]</i>
7	1:30	9:10	<i>[Signature]</i>
8	2:00	9:40	<i>[Signature]</i>
9	3:00	10:10	<i>[Signature]</i>
10	4:00	11:10	<i>[Signature]</i>
11	6:00	12:10	<i>[Signature]</i>
12	8:00	14:10	<i>[Signature]</i>
13	10:00	16:10	<i>[Signature]</i>

OBSERVACIONES:

24 HORAS DESPUES:  
NO REFIRIO DOLOR EN EL SITIO DE APLICACION DEL MEDICAMENTO.

*[Signature]*  
Médico Encargado

Dr. Ingrid Cotto  
Médico Responsable

Lic. Sergio S. Sanchez M.  
QUIMICO-BIOLOGO  
COLEGIO DO 1,220

Lic. Sergio Sánchez  
Químico Biólogo Responsable

*[Signature]*  
Lic. Marco Antonio Ramos  
Asesor de la Investigación

# D-7000 HPLC Reporte de inyección

Fecha de análisis: 03/11/98 02:30 PM

Fecha de reporte: 03/12/98 10:30 AM  
Fecha de procesado: 03/12/98 10:29 AM

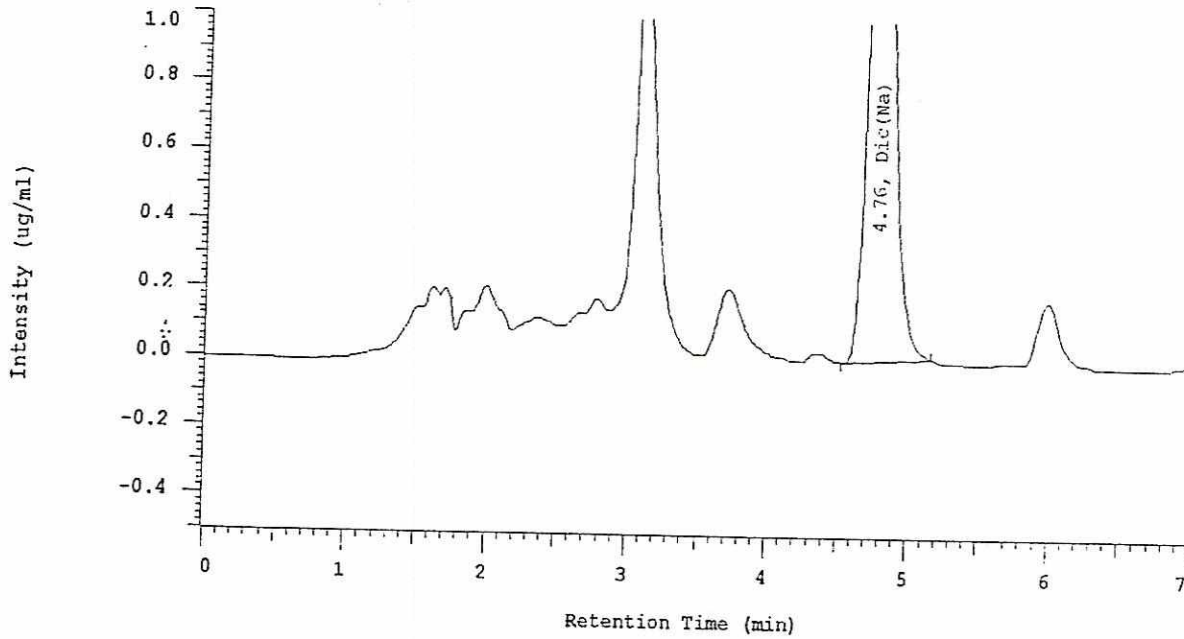
Método utilizado: BIODISPONIBILIDAD DIC-SODICO

Nombre de la muestra: B2 T = 10 minutos

Número de archivo: 0056

Número inyección de vial: 1 of 1  
Descripción de la muestra:

Número de vial: 12



Desarrollado por: Investigación y Desarrollo

Solvente A: Fase Movil

Descripción del método: Metodología analítica para determinación de Diclofenaco libre en plasma, a través del tiempo, a partir de Inyección intramuscular profunda de 75 mg de Diclofenaco Sódico y potásico en sujetos clínica y biológicamente sanos.

Cuantificación del pico: AREA  
Método de cálculo: EXT-STD

RT	Area	Height	Name	Conc 1 ug/mL	BC
4.76	27280	2518	Dic(Na)	1.35852	MC
	27280	2518		1.35852	

Peak rejection level: 0

# D-7000 HPLC Reporte de inyección

Fecha de análisis: 03/11/98 02:45 PM

Fecha de reporte: 03/12/98 10:30 AM  
Fecha de procesado: 03/12/98 10:29 AM

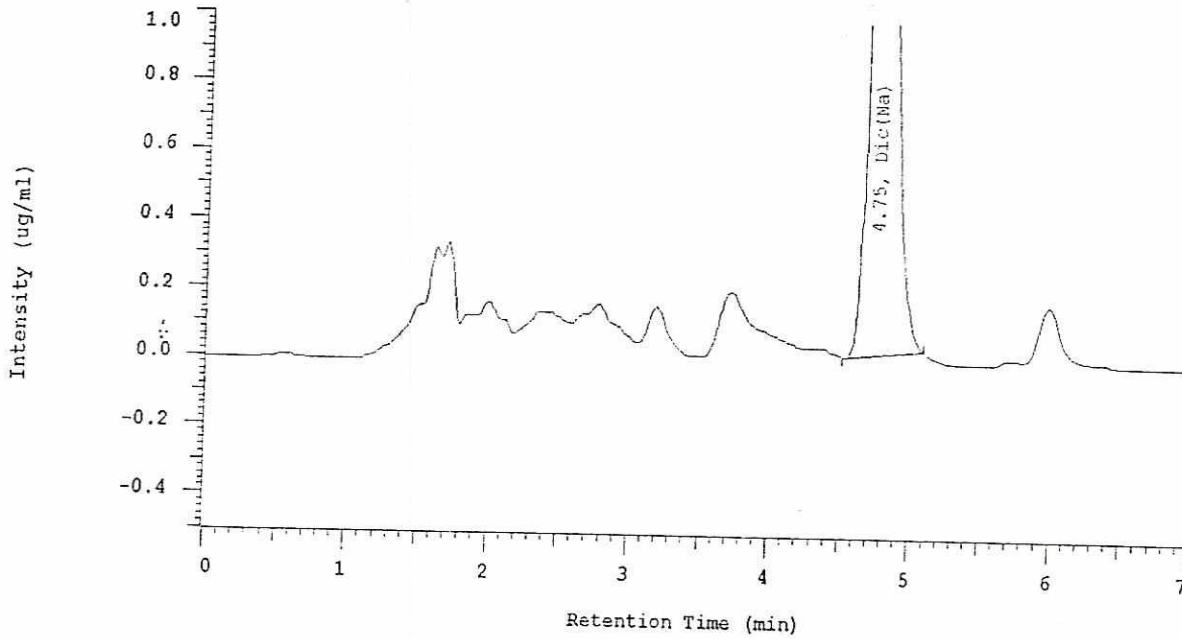
Método utilizado: BIODISPONIBILIDAD DIC-SODICO

Nombre de la muestra: B2 T = 20 minutos

Número de archivo:0056

Número inyección de vial: 1 of 1  
Descripción de la muestra:

Número de vial: 14



Desarrollado por: Investigación y Desarrollo

Solvente A:Fase Movil

Descripción del método: Metodología analítica para determinación de Diclofenaco libre en plasma, a través del tiempo, a partir de Inyección intramuscular profunda de 75 mg de Diclofenaco Sódico y potásico en sujetos clínica y biológicamente sanos.

Cuantificación del pico: AREA

Método de cálculo: EXT-STD

RT	Area	Height	Name	Conc 1 ug/mL	BC
4.75	30556	2862	Dic(Na)	1.52119	MC
	30556	2862		1.52119	

Peak rejection level: 0

# D-7000 HPLC Reporte de inyección

Fecha de análisis: 03/11/98 03:01 PM

Fecha de reporte: 03/12/98 10:30 AM  
Fecha de procesado: 03/12/98 10:29 AM

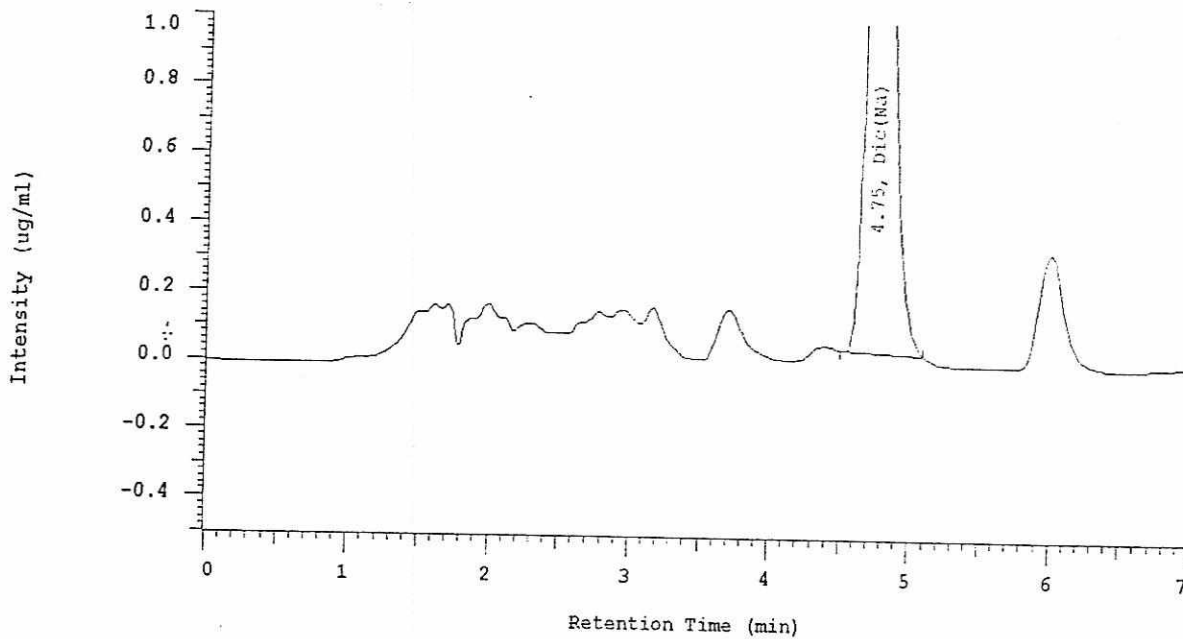
Método utilizado: BIODISPONIBILIDAD DIC-SODICO

Nombre de la muestra: B2 T = 30 minutos

Número de archivo: 0056

Número inyección de vial: 1 of 1  
Descripción de la muestra:

Número de vial: 16



Desarrollado por: Investigación y Desarrollo

Solvente A: Fase Movil

Descripción del método: Metodología analítica para determinación de Diclofenaco libre en plasma, a través del tiempo, a partir de Inyección intramuscular profunda de 75 mg de Diclofenaco Sódico y potásico en sujetos clínica y biológicamente sanos.

Cuantificación del pico: AREA

Método de cálculo: EXT-STD

RT	Area	Height	Name	Conc 1 ug/mL	BC
4.75	34178	3176	Dic(Na)	1.70115	MC
	34178	3176		1.70115	

Peak rejection level: 0

# D-7000 HPLC Reporte de inyección

Fecha de análisis: 03/11/98 03:16 PM

Fecha de reporte: 03/12/98 10:30 AM  
Fecha de procesado: 03/12/98 10:29 AM

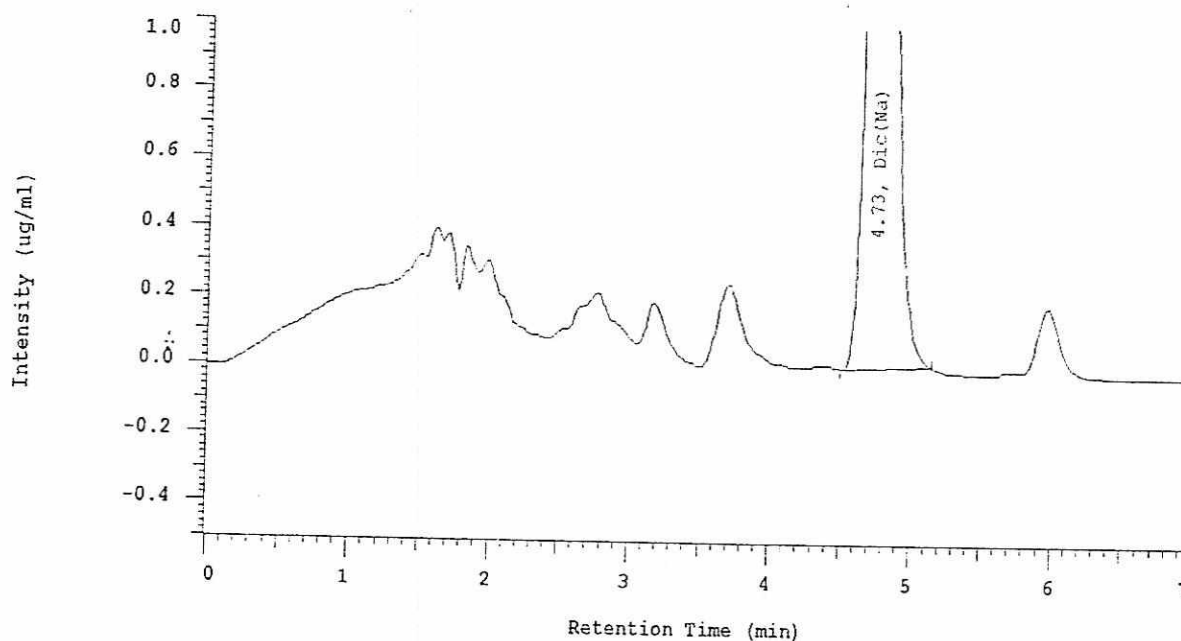
Método utilizado: BIODISPONIBILIDAD DIC-SODICO

Nombre de la muestra: B2 T = 40 minutos

Número de archivo: 0056

Número inyección de vial: 1 of 1  
Descripción de la muestra:

Número de vial: 18



Desarrollado por: Investigación y Desarrollo

Solvente A: Fase Movil

Descripción del método: Metodología analítica para determinación de Diclofenaco libre en plasma, a través del tiempo, a partir de Inyección intramuscular profunda de 75 mg de Diclofenaco Sódico y potásico en sujetos clínica y biológicamente sanos.

Cuantificación del pico: AREA

Método de cálculo: EXT-STD

RT	Area	Height	Name	Conc 1 ug/mL	BC
4.73	47494	4411	Dic(Na)	2.36324	MC
	47494	4411		2.36324	

Peak rejection level: 0

# D-7000 HPLC Reporte de inyección

Fecha de análisis: 03/11/98 03:35 PM

Fecha de reporte: 03/12/98 10:30 AM

Fecha de procesado: 03/12/98 10:29 AM

Método utilizado: BIODISPONIBILIDAD DIC-SODICO

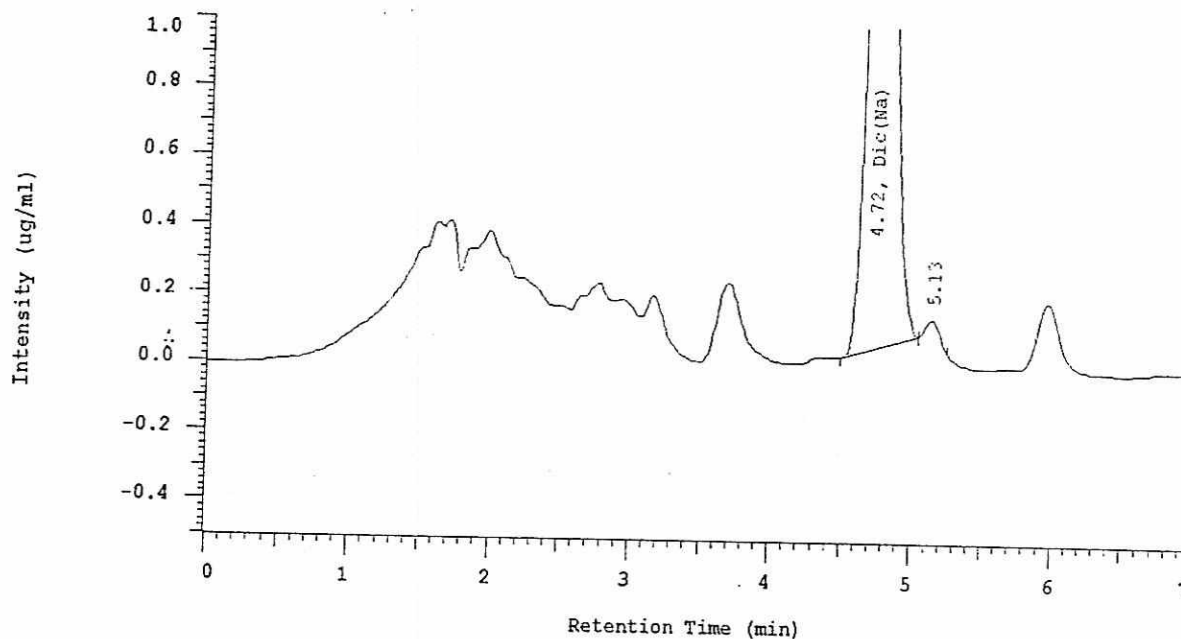
Nombre de la muestra: B2 T = 60 minutos

Número de archivo: 0056

Número inyección de vial: 1 of 1

Número de vial: 20

Descripción de la muestra:



Desarrollado por: Investigación y Desarrollo

Solvente A: Fase Movil

Descripción del método: Metodología analítica para determinación de Diclofenaco libre en plasma, a través del tiempo, a partir de Inyección intramuscular profunda de 75 mg de Diclofenaco Sódico y potásico en sujetos clínica y biológicamente sanos.

Cuantificación del pico: AREA

Método de cálculo: EXT-STD

RT	Area	Height	Name	Conc 1 ug/mL	BC
4.72	39033	3737	Dic(Na)	1.94247	MC
	39033	3737		1.94247	

Peak rejection level: 0

# D-7000 HPLC Reporte de inyección

Fecha de análisis: 03/11/98 03:50 PM

Fecha de reporte: 03/12/98 10:30 AM  
Fecha de procesado: 03/12/98 10:29 AM

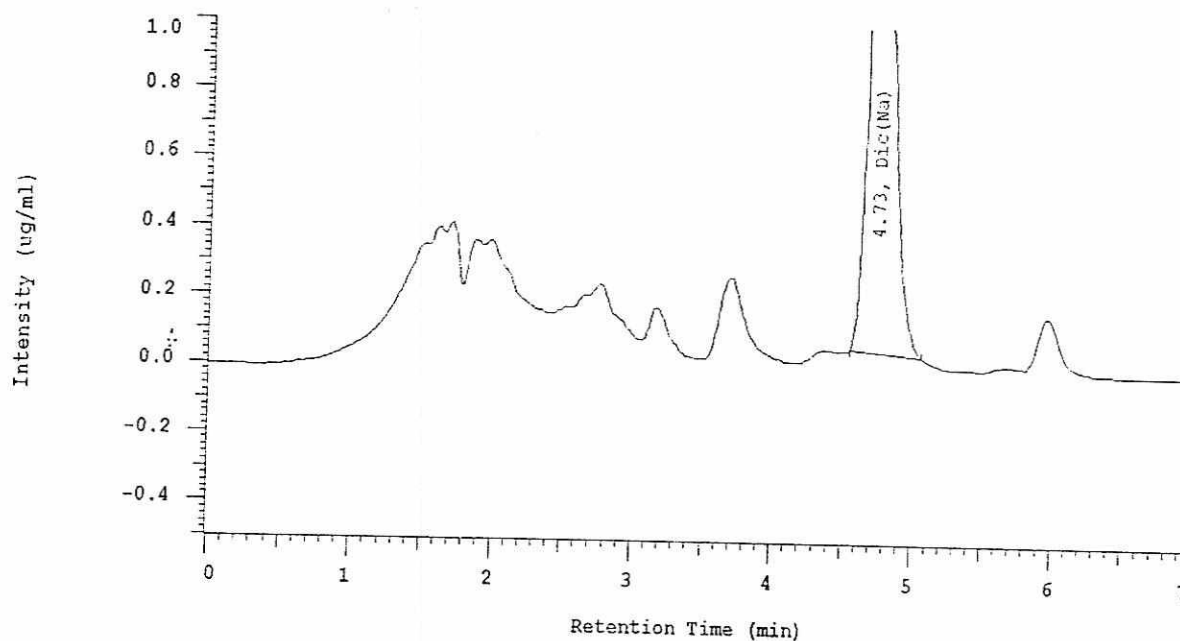
Método utilizado: BIODISPONIBILIDAD DIC-SODICO

Nombre de la muestra: B2 T = 90 minutos

Número de archivo:0056

Número inyección de vial: 1 of 1  
Descripción de la muestra:

Número de vial: 22



Desarrollado por: Investigación y Desarrollo

Solvente A:Fase Movil

Descripción del método: Metodología analítica para determinación de Diclofenaco libre en plasma, a través del tiempo, a partir de Inyección intramuscular profunda de 75 mg de Diclofenaco Sódico y potásico en sujetos clínica y biológicamente sanos.

Cuantificación del pico: AREA

Método de cálculo: EXT-STD

RT	Area	Height	Name	Conc 1 ug/mL	BC
4.73	25981	2452	Dic(Na)	1.29401	MC
	25981	2452		1.29401	

Peak rejection level: 0

# D-7000 HPLC Reporte de inyección

Fecha de análisis: 03/11/98 04:12 PM

Fecha de reporte: 03/12/98 10:30 AM  
Fecha de procesado: 03/12/98 10:29 AM

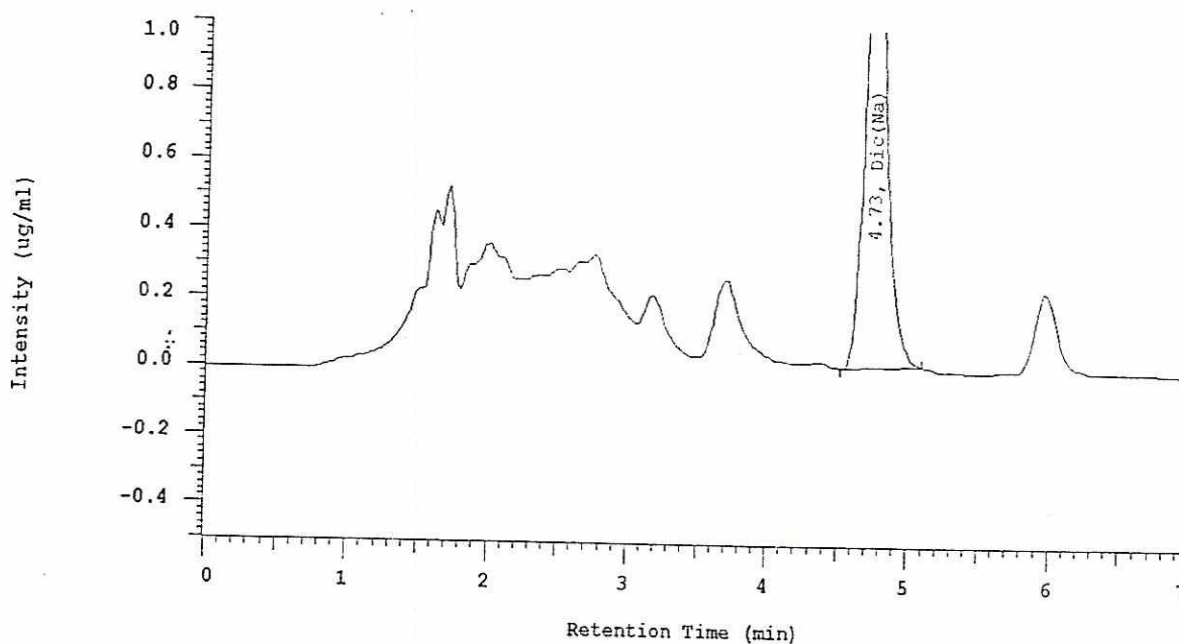
Método utilizado: BIODISPONIBILIDAD DIC-SODICO

Nombre de la muestra: B2 T = 02 Horas

Número de archivo: 0056

Número inyección de vial: 1 of 1  
Descripción de la muestra:

Número de vial: 24



Desarrollado por: Investigación y Desarrollo

Solvente A: Fase Movil

Descripción del método: Metodología analítica para determinación de Diclofenaco libre en plasma, a través del tiempo, a partir de Inyección intramuscular profunda de 75 mg de Diclofenaco Sódico y potásico en sujetos clínica y biológicamente sanos.

Cuantificación del pico: AREA

Método de cálculo: EXT-STD

RT	Area	Height	Name	Conc 1 ug/mL	BC
4.73	16557	1544	Dic(Na)	0.826295	MC
	16557	1544		0.826295	

Peak rejection level: 0

# D-7000 HPLC Reporte de inyección

Fecha de análisis: 03/11/98 04:31 PM

Fecha de reporte: 03/12/98 10:30 AM  
Fecha de procesado: 03/12/98 10:29 AM

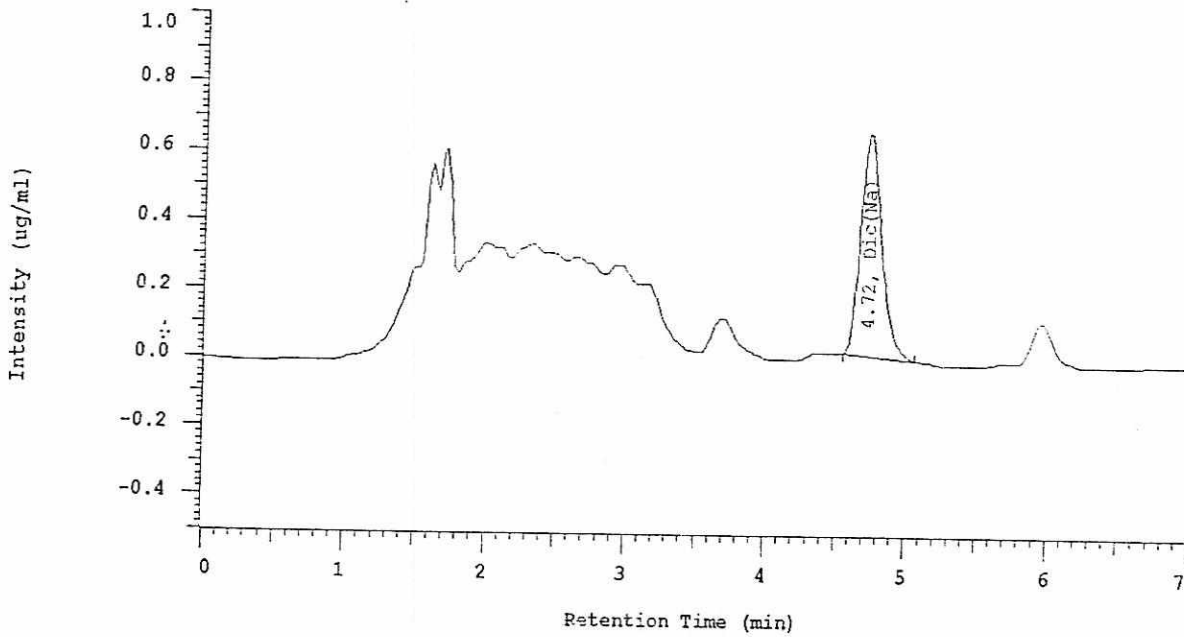
Método utilizado: BIODISPONIBILIDAD DIC-SODICO

Nombre de la muestra: B2 T = 03 Horas

Número de archivo: 0056

Número inyección de vial: 1 of 1  
Descripción de la muestra:

Número de vial: 26



Desarrollado por: Investigación y Desarrollo

Solvente A: Fase Movil

Descripción del método: Metodología analítica para determinación de Diclofenaco libre en plasma, a través del tiempo, a partir de Inyección intramuscular profunda de 75 mg de Diclofenaco Sódico y potásico en sujetos clínica y biológicamente sanos.

Cuantificación del pico: AREA

Método de cálculo: EXT-STD

RT	Area	Height	Name	Conc 1 ug/mL	BC
4.72	7917	753	Dic(Na)	0.397853	MC
	7917	753		0.397853	

Peak rejection level: 0

# D-7000 HPLC Reporte de inyección

Fecha de análisis: 03/11/98 04:47 PM

Fecha de reporte: 03/12/98 10:30 AM

Fecha de procesado: 03/12/98 10:29 AM

Método utilizado: BIODISPONIBILIDAD DIC-SODICO

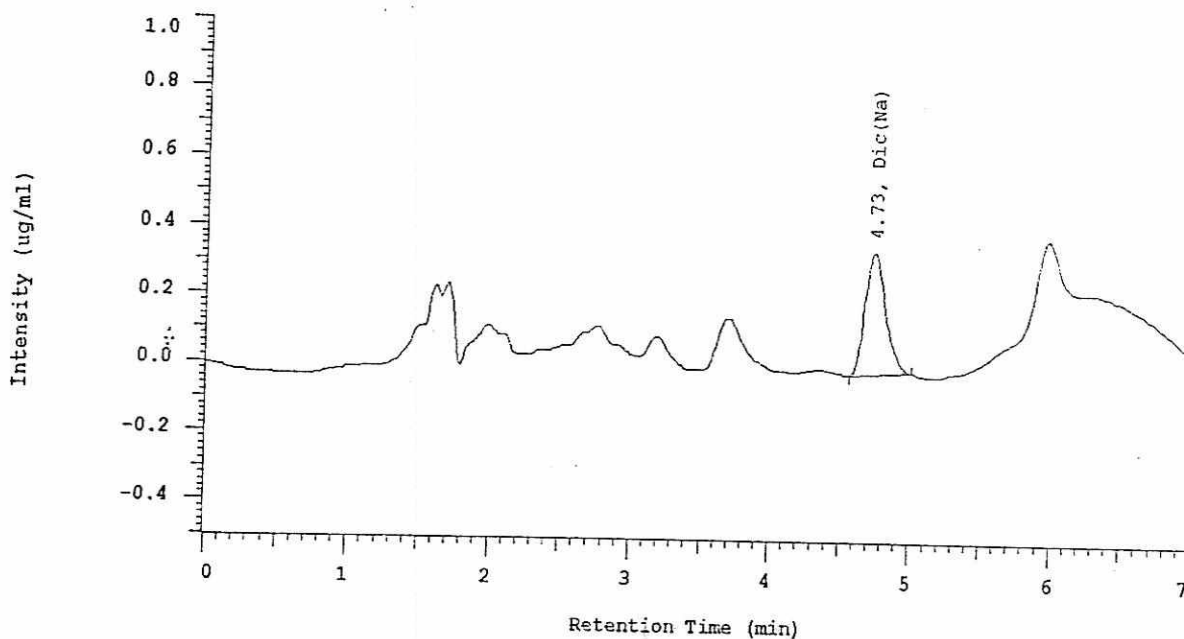
Nombre de la muestra: B2 T = 04 Horas

Número de archivo: 0056

Número inyección de vial: 1 of 1

Número de vial: 28

Descripción de la muestra:



Desarrollado por: Investigación y Desarrollo

Solvente A: Fase Movil

Descripción del método: Metodología analítica para determinación de Diclofenaco libre en plasma, a través del tiempo, a partir de Inyección intramuscular profunda de 75 mg de Diclofenaco Sódico y potásico en sujetos clínica y biológicamente sanos.

Cuantificación del pico: AREA

Método de cálculo: EXT-STD

RT	Area	Height	Name	Conc 1 ug/mL	BC
4.73	4249	411	Dic(Na)	0.216068	MC
	4249	411		0.216068	

Peak rejection level: 0

# D-7000 HPLC Reporte de inyección

Fecha de análisis: 03/11/98 05:19 PM

Fecha de reporte: 03/12/98 10:30 AM  
Fecha de procesado: 03/12/98 10:29 AM

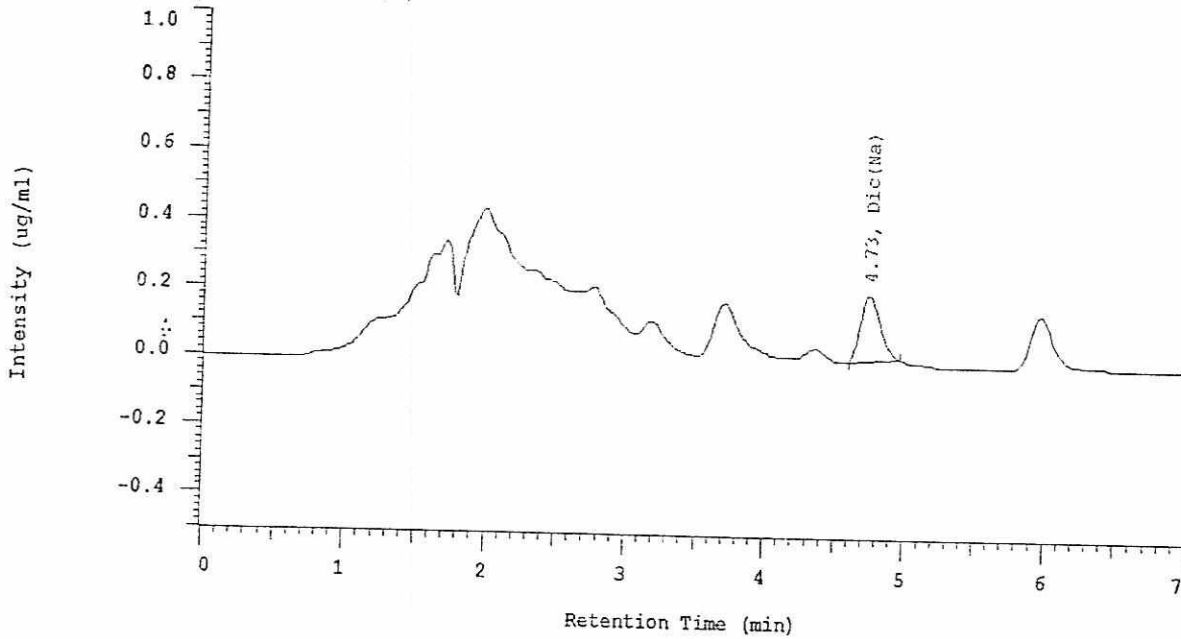
Método utilizado: BIODISPONIBILIDAD DIC-SODICO

Nombre de la muestra: B2 T = 06 Horas

Número de archivo: 0056

Número inyección de vial: 1 of 1  
Descripción de la muestra:

Número de vial: 30



Desarrollado por: Investigación y Desarrollo

Solvente A: Fase Movil

Descripción del método: Metodología analítica para determinación de Diclofenaco libre en plasma, a través del tiempo, a partir de Inyección intramuscular profunda de 75 mg de Diclofenaco Sódico y potásico en sujetos clínica y biológicamente sanos.

Cuantificación del pico: AREA

Método de cálculo: EXT-STD

RT	Area	Height	Name	Conc 1 ug/mL	BC
4.73	2191	221	Dic(Na)	0.114082	MC
	2191	221		0.114082	

Peak rejection level: 0

# D-7000 HPLC Reporte de inyección

Fecha de análisis: 03/11/98 05:35 PM

Fecha de reporte: 03/12/98 10:30 AM  
Fecha de procesado: 03/12/98 10:29 AM

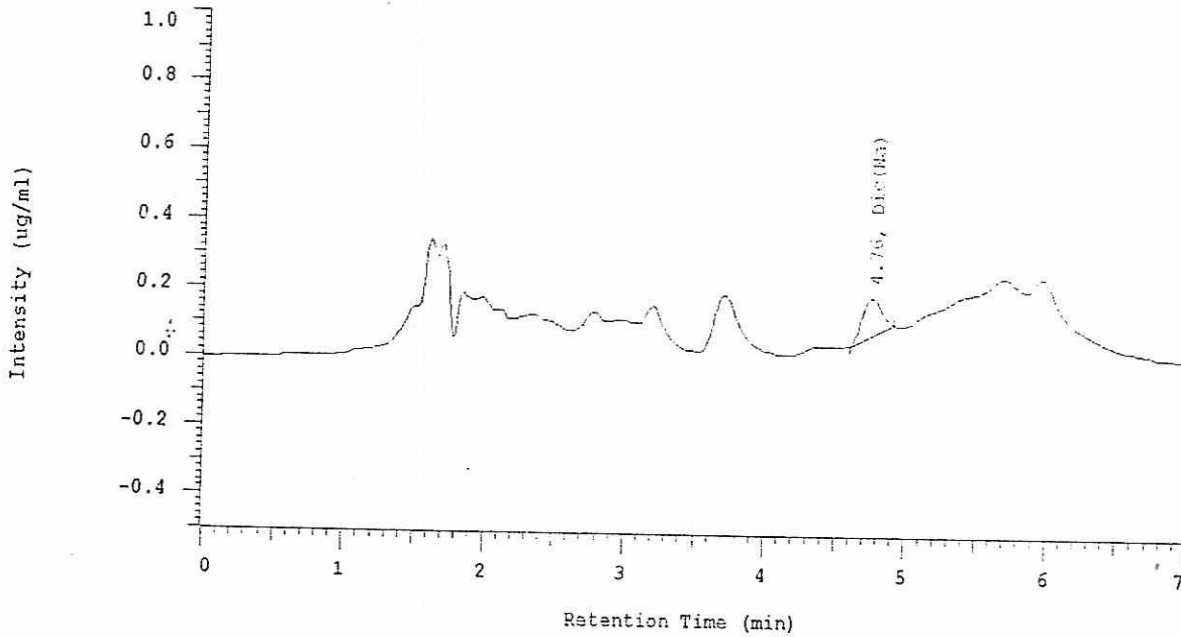
Método utilizado: BIODISPONIBILIDAD DIC-SODICO

Nombre de la muestra: B2 T = 08 Horas

Número de archivo: 0056

Número inyección de vial: 1 of 1  
Descripción de la muestra:

Número de vial: 32



Desarrollado por: Investigación y Desarrollo

Solvente A: Fase Movil

Descripción del método: Metodología analítica para determinación de Diclofenaco libre en plasma, a través del tiempo, a partir de Inyección intramuscular profunda de 75 mg de Diclofenaco Sódico y potásico en sujetos clínica y biológicamente sanos.

Cuantificación del pico: AREA

Método de cálculo: EXT-STD

RT	Area	Height	Name	Conc 1 ug/mL	BC
4.76	1186	123	Dic(Na)	0.064305	MC
	1186	123		0.064305	

Peak rejection level: 0

# D-7000 HPLC Reporte de inyección

Fecha de análisis: 03/11/98 05:43 PM

Fecha de reporte: 03/12/98 10:30 AM  
Fecha de procesado: 03/12/98 10:29 AM

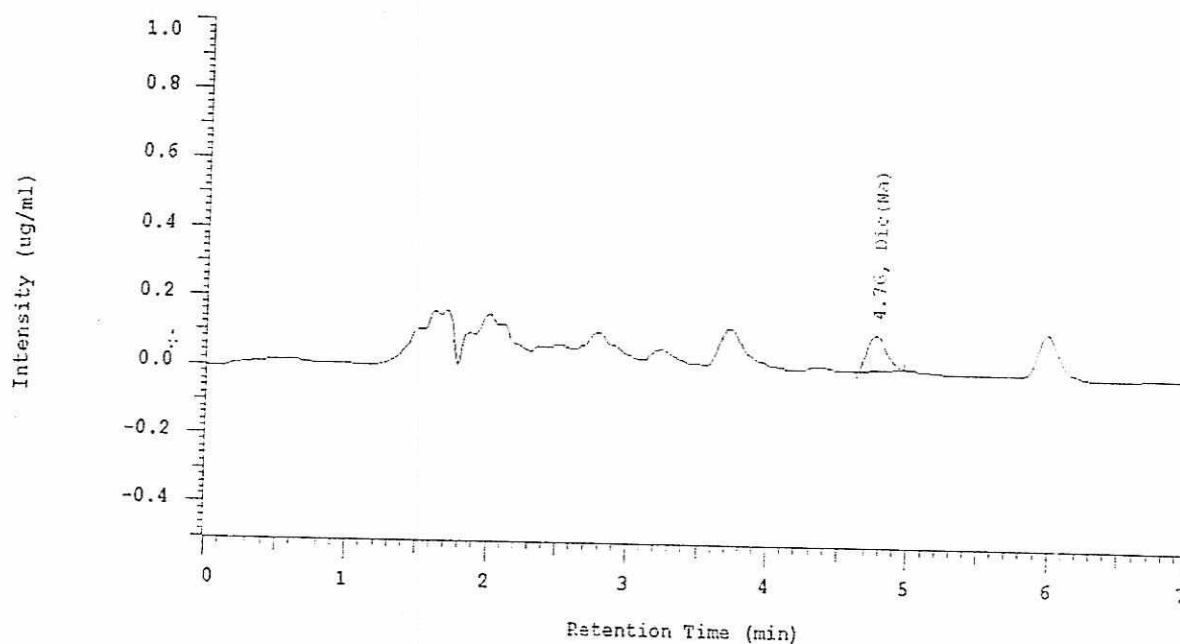
Método utilizado: BIODISPONIBILIDAD DIC-SODICO

Nombre de la muestra: B1 T = 10 Horas

Número de archivo: 0056

Número inyección de vial: 1 of 1  
Descripción de la muestra:

Número de vial: 33



Desarrollado por: Investigación y Desarrollo

Solvente A: Fase Movil

Descripción del método: Metodología analítica para determinación de Diclofenaco libre en plasma, a través del tiempo, a partir de inyección intramuscular profunda de 75 mg de Diclofenaco Sódico y potásico en sujetos clínica y biológicamente sanos.

Cuantificación del pico: AREA

Método de cálculo: EXT-STD

RT	Area	Height	Name	Conc 1 ug/mL	BC
4.76	1170	121	Dic(Na)	6.35124e-002	MC
	1170	121		6.35124e-002	

Peak rejection level: 0

