

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA DE NAPROXEN SÓDICO



T E S I S
Q U E P R E S E N T A:
FERNANDO DOMINGO ROMÁN GARCÍA
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
1 9 7 7



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

LAB *Tesis 1977*
NO. 
FECHA 
PROC 
• _____

352

63/6



I N D I C E

<u>TEMA</u>	PAGINA
I. OBJETIVOS	1
II. GENERALIDADES	3
a) Introducción	3
b) Biodisponibilidad y bioequivalencia	4
c) Inflamación y antiinflamatorios	11
d) Monografía de Naproxén Sódico	17
III. PARTE EXPERIMENTAL	24
A. Valoración estadística de los métodos	25
B. Determinación de Naproxén Sódico en plasma	26
C. Determinación de Naproxén Sódico en orina	33
D. Protocolo del estudio clínico	39
IV. RESULTADOS	49
V. CONCLUSIONES	56
VI. BIBLIOGRAFIA	62

Jurado asignado:

PRESIDENTE	PROF. RAMON ULACIA ESTEVE
VOCAL	PROF. EHELVINA MEDRANO DE JAIMES
SECRETARIO	PROF. ALFREDO GARZON SERRA
1ER. SUPLENTE	PROF. MARIO MIRANDA CASTRO
2DO. SUPLENTE	PROF. HECTOR JARA FARJEAT

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

SYNTEX, S. A., DIVISION FARMACEUTICA
MEXICO, D. F.

SUSTENTANTE:

FERNANDO DOMINGO ROMAN GARCIA

ASESOR DEL TEMA:

QFB ALFREDO GARZON SERRA

A MIS PADRES

A ROMINA

A MIS HERMANOS, TIOS, MAESTROS,
AMIGOS Y A TODAS AQUELLAS PERSONAS
QUE EN ALGUN MOMENTO CONTRIBUYERON
AL DESARROLLO DE ESTE TRABAJO.

CON SINCERO AGRADECIMIENTO A:

LABORATORIOS SYNTEX, S. A.

QFB CARMEN RUTH GUTIERREZ DE R.

QFB ANDRES ZUÑIGA P.

QFB ALFREDO GARZON S.

MARTHA E. GONZALEZ DE F.

I. OBJETIVOS

El desarrollo actual de la industria farmacéutica, nos obliga a diseñar procedimientos y técnicas que nos permitan tener un conocimiento real de lo que sucede con el principio activo en el cuerpo y la relación con los efectos que puede causar en el hombre un medicamento. Se han realizado estudios en todo el mundo con objeto de conocer la efectividad de un producto farmacéutico y se ha encontrado que ésta varía dependiendo de las materias primas, los procedimientos de fabricación, la vía de administración, etc., así como por factores biológicos de los habitantes de cada región.

Debido a esto es recomendable establecer este tipo de estudios durante la etapa de desarrollo de cada medicamento, antes de ser expuesto al público.

La potencia relativa de un medicamento, ha sido observada tanto por su eficiencia clínica, como por su biodisponibilidad. La eficiencia clínica en muchas ocasiones, es difícil de evaluar, existen grandes variaciones de respuestas de un paciente a otro y los estudios llegan a ser extremadamente costosos; los estudios de biodisponibilidad en el hombre, analizando las concentraciones del fármaco y/o sus metabolitos principales en fluidos corporales como parámetros de medida, son menos costosos, más rápidos y cuando se llevan a cabo apropiadamente, nos pueden revelar interesantes resultados. (1)

.....

La biodisponibilidad de un principio activo estará influenciada tanto por las propiedades fisicoquímicas del principio activo y de los excipientes, como por la forma farmacéutica y la vía de administración entre otras. En el presente estudio se ha querido conocer la variación en los niveles sanguíneos de un antiinflamatorio no esterooidal en dos formas farmacéuticas orales y una rectal, así como en dos diferentes formulaciones de una misma forma farmacéutica.

La investigación se llevó a cabo con doce voluntarios sanos, perfectamente controlados, a los cuales se les administraron los diferentes productos de acuerdo a un protocolo previamente establecido. Se tomaron muestras de plasma y orina y se analizaron con objeto de observar las variaciones promedio en las concentraciones en sangre y en la cantidad total eliminada de cada medicamento; se desarrollaron los métodos analíticos para la determinación del antiinflamatorio en los dos diferentes fluidos, asegurándonos de que estos métodos fueran seguros y confiables. Los resultados fueron debidamente evaluados para después obtener las conclusiones.

.....

II. GENERALIDADES

a) Introducción.

Para comprender mejor el propósito de este trabajo, es necesario desglosar previamente los aspectos generales que abarca.

A través de la historia de la farmacia, uno de los problemas que más ha llamado la atención del farmacéutico es: ¿Qué aspectos debemos considerar en relación a un medicamento? En un principio, la efectividad terapéutica de los medicamentos estaba generalmente certificada en base a una evidencia testimonial o anecdotal. Al observar que los productos administrados no tenían ningún efecto, o bien, producían reacciones tóxicas, se fueron exigiendo pruebas cada vez más sofisticadas al fabricante, de acuerdo a la tecnología de la época. En este siglo el desarrollo de un producto ha evolucionado desde un té de hierbas "cura todo" hasta preparaciones conteniendo cantidades conocidas de productos químicos, las cuales han sido definidas como medicamentos. En 1938 se estableció la última reforma de seguridad para el acta de Medicamentos, Alimentos y Cosméticos, considerando que se podría confiar plenamente en un producto que tuviera un análisis de pureza y además que éste debería ser efectivo; durante este

.....

tiempo se creía que todos los productos que contenían la misma cantidad de principio activo podían ser utilizados eficazmente y deberían proporcionar la misma respuesta farmacológica, por lo cual sólo consideraban cuatro requisitos en los medicamentos:

- a) Fórmula cualitativa.
- b) Fórmula cuantitativa.
- c) Pureza.
- d) Seguridad.

Recientemente se ha observado que la cantidad en la cual se encuentra el principio activo en un medicamento no es el único criterio para establecer la efectividad clínica, ya que el fármaco debe ser liberado de la forma farmacéutica después de ser administrada al paciente, por lo tanto, la biodisponibilidad y la efectividad clínica fueron añadidas a la lista de requisitos para el desarrollo de un producto.

Un fármaco no sólo debe ser seguro, sino también benéfico; sus cualidades terapéuticas deben estar basadas en claras evidencias clínicas; sin embargo, un fármaco cuya efectividad ha sido probada, puede llegar a ser un medicamento no efectivo, debido a la poca biodisponibilidad del principio activo en la forma farmacéutica.

- b) Biodisponibilidad y Bioequivalencia.

El concepto más simple para definir biodisponibilidad es me-

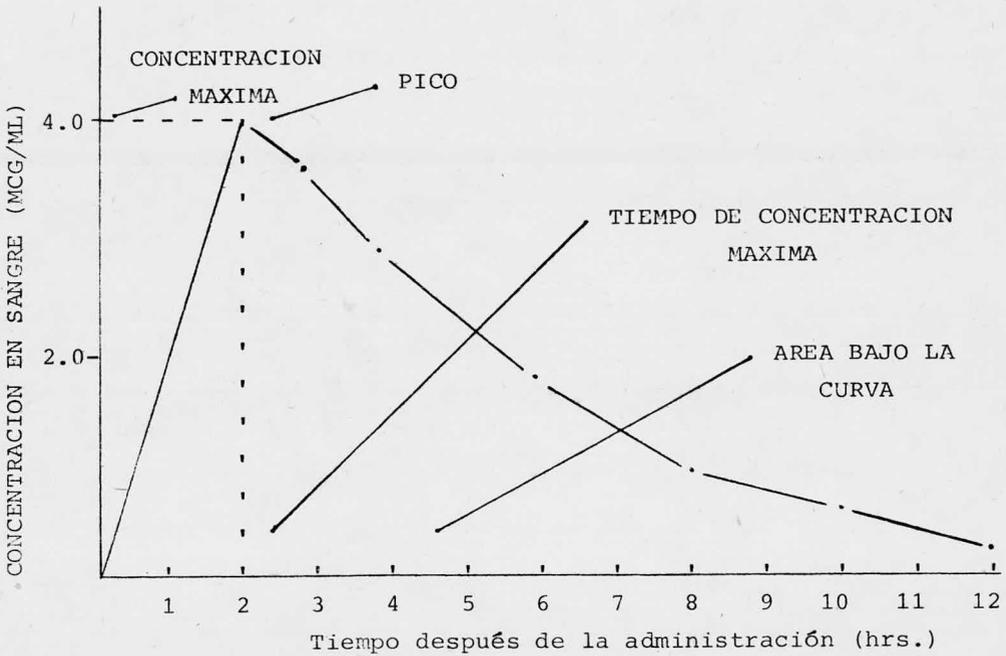
dian­te una dosis biodisponible, la cual es la dosis absorbi­da por el paciente en comparación a la dosis marcada en la etiqueta. Solamente un fármaco que sea totalmente absorbido en el torrente sanguíneo tendrá una dosis biodisponi­ble igual a la marcada en la etiqueta. (13)

La biodisponibilidad está basada en la suposición de que la medida de ciertos parámetros como son las concentra­ciones del fármaco en fluidos corporales, pueden pro­porcionar una relación directa con la eficiencia clíni­ca de un producto farmacéutico. Cuando se comparan re­sultados de biodisponibilidad entre diferentes formula­ciones de un mismo medicamento, se está desarrollando un estudio de Bioequivalencia. Si encontramos que dos formulaciones administradas en las mismas condiciones y bajo estricto control médico, no son bioequivalentes, podemos asumir, dependiendo del producto de que se trate, que éstas mostrarán algunas diferencias en los efectos farmacológicos. (2)

En la figura No. 1 podemos observar una curva ordinaria de concentración de fármaco en plasma contra tiempo produ­cida después de la administración oral de una dosis del mismo.

.....

Figura No. 1



El medicamento es administrado y se obtienen muestras seriadas de sangre las cuales son analizadas para conocer el contenido del fármaco, estos resultados son graficados en papel milimétrico contra tiempo, obteniendo así curvas de niveles de fármaco en plasma, suero o sangre total.

El momento en que el medicamento es administrado, se considera como tiempo cero. En el caso de formas sólidas orales, tan pronto como éstas pasan al estómago o al intestino, la forma dosificada se desintegra y el fármaco se disuelve, comenzando en este momento el proceso de absorción, por lo que

.....

se encontrarán concentraciones del principio activo en la sangre cada vez mayores hasta obtener una concentración máxima, punto conocido como pico de la curva, a partir del cual comienza a descender la concentración del fármaco en sangre.

En un estudio de bioequivalencia, se realiza este tipo de análisis para cada una de las diferentes presentaciones que se desean investigar y se determina si son bioequivalentes, considerando tres parámetros que son los únicos realmente importantes que describen una curva de niveles sanguíneos contra tiempo:

- El pico máximo de concentración en sangre.
- El tiempo en el cual este pico aparece (tiempo de máxima absorción).
- El área bajo la curva (ABC). (Es quizá el parámetro más importante, pues se puede considerar que representa la cantidad de fármaco absorbido).

Cada uno de estos parámetros será considerado de diferente manera, de acuerdo al caso específico que estemos estudiando; sin embargo, existen ciertos puntos generales que son aplicables cuando queremos decidir sobre las diferencias permitidas en cada uno de ellos y que dependerán de diversos factores, incluyendo la toxicidad, la concentración mínima efectiva, el propósito de la terapia, etc.

A continuación exponemos en forma sencilla el criterio que podemos seguir una vez obtenidos los resultados finales de un estudio de bioequivalencia.

Cuando las curvas de niveles sanguíneos de diferentes formu-

laciones se encuentran sobrepuestas, no existe ningún problema para decidir sobre su bioequivalencia y podemos, por lo tanto, esperar respuestas terapéuticas similares. De igual manera no habrá dificultad para concluir que dos medicamentos no son bioequivalentes, si las áreas bajo las curvas difieren en un 50%. Sin embargo, cuando estas diferencias están entre 10, 20 o hasta 30% es necesario hacer un juicio más extenso para poder tomar una decisión. Hasta el momento no existe un criterio unificado para hacer un juicio en estos casos, que pueda ser aplicable a todos los fármacos; sin embargo, una manera relativamente fácil para juzgar bioequivalencia es basándose en el índice terapéutico característico de cada principio activo.

El término índice terapéutico, fue introducido por Ehrlich, quien lo definió como la relación entre la mínima dosis curativa y la máxima dosis tolerada; esta definición ha sido modificada de diversas maneras (13), pero en todos los casos, su valor nos ayuda a conocer las diferencias que podremos aceptar en el pico máximo o área bajo la curva de cada fármaco; si el índice terapéutico es grande (pequeña dosis curativa, y amplia dosis tolerada), las diferencias del área bajo la curva podrán aceptarse hasta porcentajes relativamente grandes, y necesitaremos hacer uso de los parámetros para decidir si existe o no bioequivalencia. Por otro lado, si el índice terapéutico es pequeño, diferencias en el pico máximo o área bajo la curva de un 10% podrían ser definitivas para decidir no-bioequivalencia.

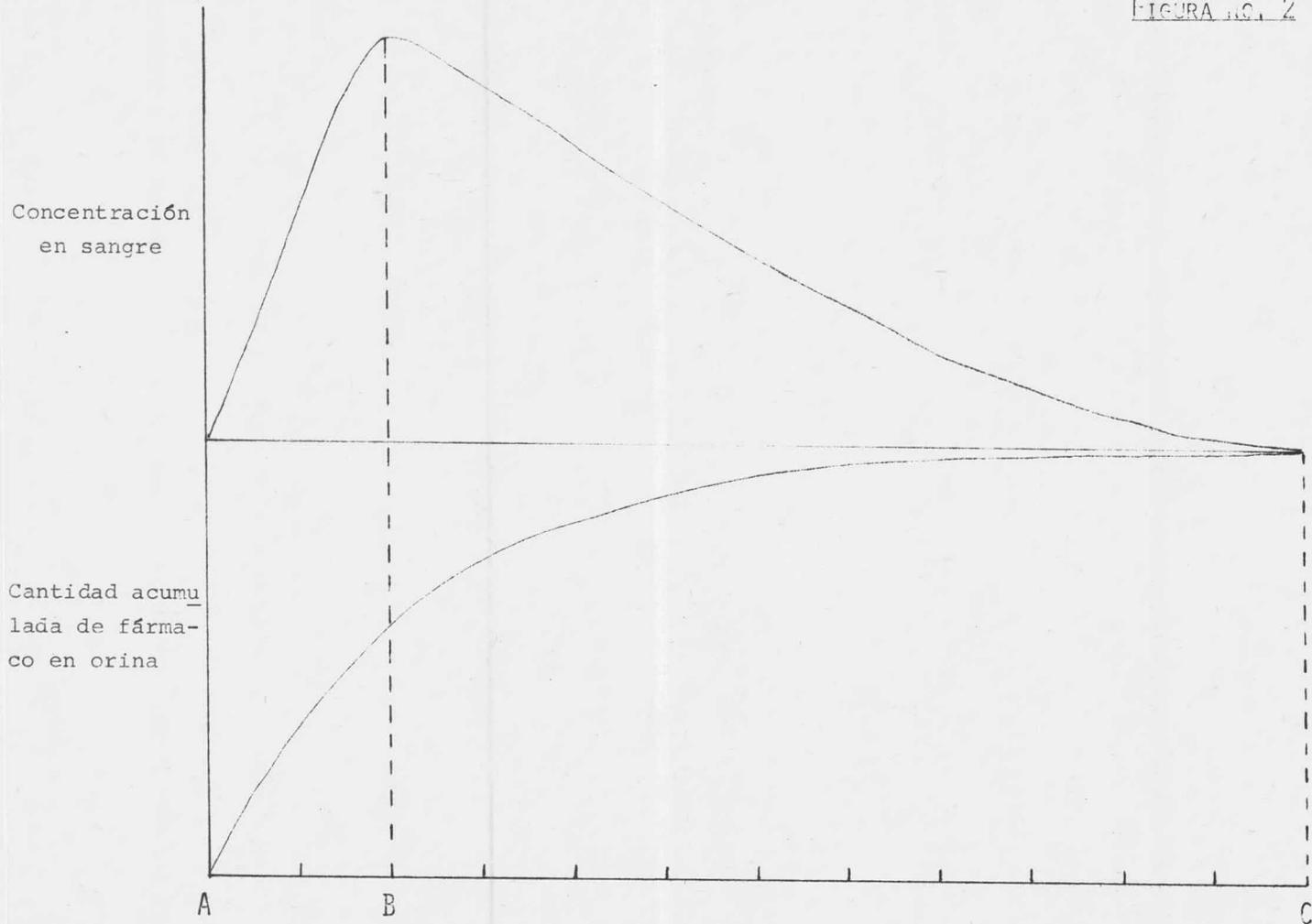
En el caso en que se esté midiendo la excreción urinaria del fármaco, los parámetros más importantes por considerar son: la cantidad acumulada de fármaco excretada en la orina

y la velocidad a la cual ocurre la eliminación. Si ambos parámetros son iguales después de la administración de dos formulaciones conteniendo el mismo principio activo, podemos concluir que estos productos son bioequivalentes (3). Esta circunstancia está basada en el hecho de que la única forma en que el fármaco pueda alcanzar la orina es a través de la sangre.

Cuando obtenemos resultados en un mismo sujeto de niveles sanguíneos y de excreción urinaria, éstos se van a complementar. Observemos en la figura No. 2. El segmento inicial A - B de las curvas representa el proceso de absorción y la curva de eliminación urinaria estará relacionada a la velocidad de aparición del principio activo en la sangre.

La cantidad total de fármaco excretada corresponde al punto C, mismo en que los niveles sanguíneos son iguales a cero, y representan el momento en que el fármaco ha sido eliminado esencialmente en el cuerpo, esta cantidad puede ser diferente a la cantidad administrada, pues algunos fármacos pueden eliminarse por otras vías, o bien biotransformarse en el hígado y eliminarse como metabolitos.

.....



c) Inflamación y antiinflamatorios.

Existe un sinnúmero de enfermedades disímbolas que tienen en común la participación de un proceso inflamatorio, en algunas de ellas se conoce el agente causal; así podemos mencionar los casos de tétanos, tuberculosis, gota, fiebre reumática, etc., pero en otras, como la artritis reumatoide, la colitis ulcerosa, la sarcoidosis, se desconocen totalmente y por lo mismo, no se ha encontrado un agente terapéutico capaz de erradicar el agente causal, siendo el único recurso a nuestro alcance el tratar de moderar la respuesta inflamatoria.

En la Tabla I podemos observar ejemplos de enfermedades inflamatorias y su terapéutica. (4)

ENFERMEDAD	AGENTE CAUSAL	MEDIADOR	MANIFESTACIONES	ERRADICAR EL AGENTE CAUS.	PREVENIR LA LESION TISULAR INICIAL	MODERAR LA RESPUESTA INFLAMATORIA
Tétanos	Clostridium tétanos	Toxina tetánica	Espasmo neuromuscular	Penicilina	Antitoxina tetánica	Relajantes musculares
Tuberculosis	Micobacterium tuberculosis	Lesión directa (respuesta inmune)	Granuloma	HAIN, PAS y estreptomina	?	Salicilatos
Enferm. de Wilson	Gene anormal	Cobre	Cirrosis del hígado, encefalopatía	?	Penicilamina BAL	Corticosteroides
Gota	Microcristales de urato de sodio	Leucocitos polimorfonucleares	Tofos	Probenecid alopurinol	Colchicina	Indometacina fenilbutazona
Fiebre reumática	Antígeno estreptocócico	Anticuerpo antiestreptocócico	Carditis, artritis, eritema, nódulos, corea	Penicilina	?	Salicilatos, corticosteroides
Dermatitis por contacto	Antígeno exógeno	Linfocitos sensibilizados	Dermatitis	Evitar el antígeno	?	Esteroides tópicos
Artritis reumatoide	?	? (complejo globulina-antiglobulina-complemento)	Sinovitis, nódulos, vasculitis	?	Inmunosupresores	Salicilatos, corticosteroides, sales de oro, compuestos no esteroideos
L.E.S.	?	Probable complejo antígeno anticuerpo y/o linfocitos sensibilizados.	Artritis, poliserositis, dermatitis, carditis, encefalitis, etc.	?	Inmunosupresores	Corticosteroides, salicilatos, cloroquina
Colitis ulcerosa	?	Anticuerpo?	Inflamación del intestino	?	Inmunosupresores?	Azulfidina, corticosteroides
Sarcoidosis	?	?	Granuloma	?	Inmunosupresores	Corticosteroides

La inflamación es una respuesta tisular inespecífica, esencialmente protectora y normal ante cualquier estímulo nocivo que amenace la salud del huésped. Este proceso reviste de una gran complejidad, por la variedad de factores de muy diversa índole -mediadores químicos, mecanismos celulares, enzimáticos, inmunológicos, etc.- que lo generan y mantienen (5)

En substancia, la inflamación se reduce a una reacción del organismo motivada por las más diversas causas (infecciones, alergias, traumatismos, patología de enfermedades de etiología incierta, -como del tejido conjuntivo-, etc.) y que se caracteriza por diversos síntomas: rubor, calor, turgor y dolor, según la antigua fórmula de Celso aún vigente, a los que se ha añadido una vasoconstricción primitiva, seguida de vasodilatación, lentitud en la corriente sanguínea, acumulación y emigración de leucocitos, exudación de líquido y depósito de fibrina. (5)

En la práctica clínica, la inflamación es un fenómeno bastante común, cuya manipulación constituye un reto constante para el juicio y la habilidad del médico. Debido a que la inflamación no puede ser considerada como una entidad simple, sino como una consecuencia de eventos que ocurren en forma ordenada y progresiva, una substancia ideal para su tratamiento sería aquella que fuera capaz de actuar sobre todos los componentes de los diferentes tipos de inflamación; sin embargo, no existe tal substancia en la actualidad, y las que se conocen actúan sólo sobre algunos en particular.

.....

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

Los medicamentos antiinflamatorios son aquéllos que:

- Modifican y regulan la respuesta inflamatoria.
- No alteran significativamente el curso de la enfermedad subyacente.
- Constituyen una terapéutica sintomática. (4)

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

TABLA II

I.	CORTICOSTEROIDES
	- Parametasona
	- Dexametasona
	- Betametasona
	- Difluoro 1,6 metil prednisolona
II.	ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES
	- Acidos salicílicos y análogos
	- Aspirina
	- Indometacina
	- Fenilbutazona
	- Ibuprofén
	- Naproxén
III.	ANTIMALARICOS
	- Cloroquina
IV.	SALES DE ORO
V.	A. C. T. H.
VI.	ENZIMAS PROTEOLITICAS

Los corticosteroides tienen una gran diversidad de funciones fisiológicas y farmacológicas, entre las cuales la glucocorticoide (antiinflamatoria), ha ido aumentando conforme la aparición de nuevos compuestos, sin embargo, en ningún caso se ha podido disminuir su toxicidad.

Dentro de los derivados antimaláricos, la cloroquina se emplea en el tratamiento de artritis reumatoide, pero presentando los efectos benéficos varios meses después de su administración y con peligro de provocar retinopatía.

Las sales de oro se emplean en el tratamiento de artritis reumatoide cuando la forma crónica de la enfermedad no ha respondido al tratamiento clásico.

El A.C.T.H. es un polipéptido secretado por la hipófisis que estimula a la corteza suprarrenal para que ésta a su vez secrete los corticosteroides, cuya actividad antiinflamatoria ya fue mencionada.

Las enzimas proteolíticas tienen una posición ambigua dentro de la terapéutica antiinflamatoria, pues a pesar de su uso, no se conocen realmente sus bases científicas.

Los antiinflamatorios no esteroideos reciben también el calificativo de análogos de la aspirina y ácidos antiflogísticos y, los considerados como clásicos pueden definirse como: cualquier antiinflamatorio activo en las pruebas de la carragenina y de la artritis por adyuvante, con acción antipirética, y activo en la prueba de eritema causado por rayos ultravioleta. Todos ellos en mayor o menor grado, provocan efectos tóxicos sobre aparato digestivo y riñón. Sus mecanismos de acción aparecen en la Tabla III. (4).

TABLA III

MECANISMO DE ACCION DE ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES.

- Mecanismo de acción
- INTERFERENCIA CON LA:
 - Fosforilación oxidativa
 - Migración leucocitaria
- ESTABILIZACIÓN DE LAS MEMBRANAS LISOSÓMICAS
- INHIBICIÓN DE LA:
 - Fagocitosis leucocitaria
 - Generación de lipoperóxidos
 - Síntesis de prostaglandinas

Debido a la toxicidad innegable de los corticosteroides, los antiinflamatorios no esteroideos son en la actualidad los compuestos de mayor prescripción y, la investigación farmacológica realizada durante los últimos años ha proporcionado un número cada vez mayor de sustancias, aunque muchas de ellas sin características de superioridad sobre las ya conocidas.

Dentro de este grupo se encuentran los derivados del ácido naftil propiónico, el Naproxén y el Naproxén sódico, cuyas abundantes pruebas clínicas han demostrado sus efectos antiinflamatorios, antiexudativos, analgésicos y antipiréticos que los coloca en un lugar preponderante dentro de la terapéutica antiinflamatoria.

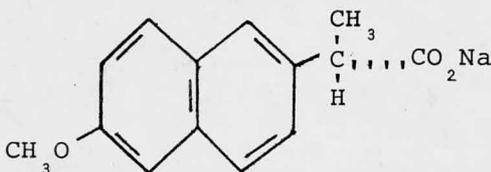
.....

d) Monografía de Naproxén Sódico (7). (10)

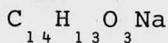
Nombres químicos y sinónimos: (3)

Sal sódica del ácido d- 2 -(6 metoxi -2'-naftil) propiónico, Metoxipropiocín sódico, RS-3650, Naproxén sódico, sal sódica del ácido (+) -6-metoxi- α metil-2-naftalén acético.

Fórmula desarrollada:



Fórmula condensada:



Peso molecular:

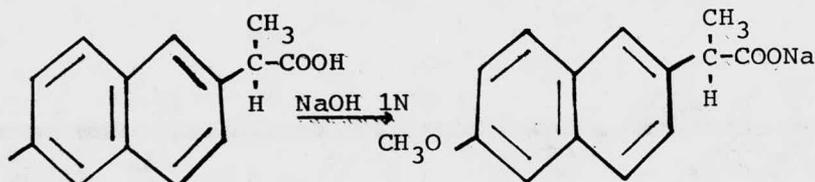
252.25

Descripción:

Polvo cristalino, blanco o ligeramente crema, sabor amargo y picante, higroscópico, sin olor o casi inodoro.

Obtención:

A partir del ácido libre, se hace reaccionar con hidróxido de sodio 1N en condiciones especiales.



Solubilidad: (a temperatura ambiente)

Solvente	Mg/ml
Agua	250
Metanol	200
Etanol	14
Acetona	0.102
Cloroformo	0.04
Tolueno	0.014
Benceno	0.001

Identidad:

Espectro infrarrojo (corrido en una pastilla de bromuro de potasio) presenta picos a las siguientes longitudes de onda características:

Asignación	Longitud de onda cm ⁻¹
Eter metílico aromático	1260
Dobles ligaduras aromáticas	1600-1625
Grupo carbonilo (carboxilato)	1725

.....

Espectro de resonancia magnética nuclear:

Asignación	Frecuencia δ ppm
-CH - CH ₃ (doblete)	1.50
-O -CH ₃	3.82
-CH - COO (cuarteto)	3.66
Protones aromáticos	7.13-7.83

Temperatura de fusión:

251 - 253°C con descomposición

Espectrometría en el UV:

En solución 1 en 50,000 de NaOH 1.0N en metanol presenta los siguientes máximos: 262, 272, 316 y 330 nm.

Rotación específica:

El ácido libre a 25°C en una solución al 1% en cloroformo presenta una rotación específica entre +63.0° y +68.5°. Su rotación como sal sódica en agua es aproximadamente -14°.

Ensayos de pureza:

Por titulación: El Naproxén sódico debe contener no menos del 97% de C₁₄H₁₃O₃Na calculado en base seca.

Por absorbancia al UV: El Naproxén sódico contiene no menos del 97% de C₁₄H₁₃O₃Na calculado en base seca.

- a. Metales pesados: no más de 30 ppm
- b. Sustancias extrañas relacionadas: no más de 2%

- c. Naproxén libre: no más de 1%.
- d. pH: una solución 1 a 20 en agua tiene un pH entre 7.5 y 9.0.

Pérdida al secado: secado a 105°C durante 3 hrs. en vacío pierde no más de 1% de su peso.

Estabilidad:

Se ha probado su estabilidad de manera acelerada en condiciones de calor (60°C), humedad (79%), y luz (fluorescente) durante seis semanas, no encontrándose una descomposición o cambio de apariencia representativos. A largo plazo (hasta 31 meses) a diferentes temperaturas (45, 37 y 25°C) se han obtenido los mismos resultados.

- Las determinaciones se hicieron por cromatografía en capa delgada en un sistema benceno-tetrahidrofurano-ac. acético (180:18:6).

Conservación:

Consérvese en recipientes bien cerrados.

.....

TOXICOLOGIA

La DL₅₀ con dosis oral única ha sido establecida en diferentes especies de animales, y los resultados podemos apreciarlos a continuación:

<u>Animal</u>	<u>DL₅₀</u>	
Rata	592	mg/kg
Perro	1100	mg/kg
Ratón	1352	mg/kg
Hamster	4510	mg/kg

TOLERANCIA

El naproxén sódico es normalmente bien tolerado, aún por pacientes que presentan dispepsia ocasionada por otros fármacos similares. No obstante, se han reportado episodios de sangrado gastrointestinal durante su administración; debido a esto, cuando se prescriba a pacientes con historia de enfermedad gastrointestinal, el médico debe supervisar cuidadosamente al paciente durante el tiempo que lo reciba. Otros efectos secundarios que se han encontrado durante el tratamiento con metoxipropiicin sódico, son malestar abdominal y epigástrico, cefalea, trombocitopenia, agranulocitosis e ictericia, no han sido relacionados directamente a la administración del Naproxén Sódico. (9)

CONTRAINDICACIONES

Existe la posibilidad de una reacción cruzada de hipersensi-

.....

bilidad entre naproxén sódico y ácido acetil salicílico; por esta razón, no debe administrarse a personas en las que este fármaco haya producido el síndrome de asma, rinitis o urticaria. También está contraindicado en pacientes con úlcera péptica clínicamente activa. El estado actual de la investigación clínica no permite recomendar su prescripción en el embarazo, en mujeres lactantes y en niños menores de 1 año.

FARMACODINAMIA

El naproxén sódico tiene propiedades antiinflamatorias, antiexudativas, analgésicas y antipiréticas. Se absorbe rápidamente por las vías digestivas y alcanza su nivel plasmático máximo en un lapso de 60 minutos después de ser administrado, su vida media es de 8 a 14 hrs. aproximadamente. (6)

Se une fuertemente a las proteínas plasmáticas con estructura molecular del tipo albúmina. La distribución se hace uniforme a todos los tejidos y no parece ocurrir depósitos en ningún tejido en particular.

El fármaco se excreta principalmente por la orina 10% de la dosis administrada se elimina en forma intacta; 60% conjugado y un 27% en forma de metabolitos biológicamente inactivos. Aproximadamente 1% de la dosis administrada se excreta por las heces fecales. En mujeres lactantes sólo 1% se excreta en la leche materna. (6)

USOS

Es utilizado como medicamento complementario junto con la terapia específica, cuando el carácter de la enfermedad lo requiere.

DOSIS

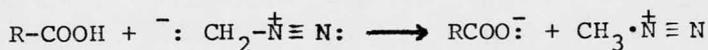
Adultos: Dosis inicial 550 mg.
Dosis de mantenimiento: 275 mg cada 8 hrs.

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

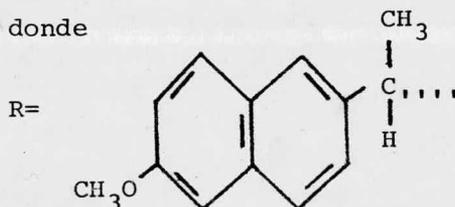
.....

III. PARTE EXPERIMENTAL

Para la determinación del naproxén sódico en los fluidos corporales, se utilizó un método de extracción, basado en las propiedades del ácido libre, su pKa, coeficiente de partición, solubilidad, etc., que anteriormente había sido empleado por R. Runkel (10) con modificaciones para facilitar el análisis. Una vez obtenido el compuesto libre se analizó por cromatografía de gases su respectivo derivado esterificado volátil, el cual fue obtenido al hacer reaccionar el naproxén con diazometano, de acuerdo a la siguiente reacción:



donde



La cromatografía de gases es un procedimiento rápido y eficaz de separación y cuantificación basado en el reparto o la partición del compuesto a ensayar en un líquido (fase estacionaria) que permanece fijo en la superficie de un absorbente (soporte) empaquetado en una columna por la que circula el compuesto vaporizado, que es eluido por un gas acarreador inerte (fase móvil). A causa de las diferencias entre los coeficientes de partición, los distintos componentes se distribuyen y desplazan a lo largo de la columna a velocidades carac-

terísticas diferentes, para finalmente emerger a un tiempo de finido (tiempo de retención), siendo detectables mediante alguna modificación en una de sus propiedades como lo es la conductividad térmica o la ionización de flama.

A. VALORACION ESTADISTICA DE LOS METODOS

La precisión y exactitud de los métodos para determinar naxóxén sódico en plasma y orina fueron obtenidas estadísticamente. Se hicieron recuperaciones del fármaco adicionado a cada fluido biológico, determinando el promedio de recobros, su desviación, el error y los límites de confianza de acuerdo a las siguientes fórmulas matemáticas:

DESVIACION ESTANDAR:

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n-1}}$$

ERROR ESTANDAR:

$$E_s = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

INTERVALO DE CONFIANZA PARA EL 95% DE PROBABILIDAD:

$$IC = E_{t_{s95\%}}$$

LIMITES DE CONFIANZA PARA EL 95% DE PROBABILIDAD:

$$LC = \bar{x} \pm IC$$

.....

B. DETERMINACION DE NAPROXEN SODICO EN PLASMA

Aparatos y materiales.

- Cromatógrafo de gases Hewlett Packard Modelo 7610 A con microprocesador modelo 3380 A y equipado con detector de ionización de flama.
- Columna de vidrio en forma de "U" de 6 pies de largo y 3 mm de diámetro interno, empacada con OV-101 al 10% sobre Gas Chrom W (100-120 mallas), acondicionada a 290°C.
- Centrífuga.
- Microjeringas de 10 y 100 mcl
- Tubos de centrífuga de 50 ml de capacidad.
- Pipetas volumétricas de 0.5, 1.0, 3 y 5 ml
- Pipetas Pasteur con bulbo.
- Tubos de ensaye con tapón de hule recubierto con teflón.
- Dos matraces Erlenmeyer a 10 ml de capacidad y una micro barra magnética.
- Agitador mecánico (Mixer).

Reactivos.

- Solución saturada de bisulfato de potasio en agua.
- Solución de bicarbonato de sodio 1N en agua.
- Solución de ácido clorhídrico 6N.
- Solución de hidróxido de potasio al 50%.
- Acetato de Etilo R.A.
- Metanol R.A.
- Hidróxido de potasio R.A.
- Eter anhidro.
- Nitroso Metil Urea.
- Solución de referencia externa de Naproxén, ácido d-2-(6-metoxi-2 naftil) propiónico. Pesar con exactitud alrededor de 5 mg de naproxén muestra de referencia en un matraz de 100 ml y disolver con metanol R.A.; aforar (concentración \pm 0.05 mg/ml).

- Solución de referencia interna de ácido 6-metoxi-2-naftil acético. Pesar con exactitud alrededor de 5 mg de la muestra tipo de ácido 6-metoxi-2-naftil acético en un matraz de 100 ml y disolver con mezcla metanol: agua 1:1, llevar al aforo (concentración \pm 0.05 mg/ml).
- Solución de Diazometano. Pesar con exactitud 0.204 g de nitrato metil urea (peligro, cancerígeno, usar guantes). Mezclar en una cápsula de porcelana hielo, acetona, cloruro de sodio y colocar la cápsula en una parrilla de agitación magnética. Introducir en el baño de hielo un matraz Erlenmeyer provisto de una barra magnética (micro). Medir 2.4 ml de éter anhidro y transferirlos al matraz, adicionar 0.6 ml de la solución de hidróxido de potasio al 50% y enfriar a -5 ó -10°C y cuando se alcance esa temperatura, adicionar la nitrato metil urea, pesada con anterioridad, mantener con agitación de 10 a 15 minutos sin permitir que la temperatura suba a más de -5°C ; transvasar el Diazometano así formado, a un matraz Erlenmeyer de 10 ml conteniendo lentejas de hidróxido de potasio (para eliminar el agua remanente) a -5°C de temperatura. La solución de Diazometano tiene un color amarillo característico, y deberá usarse inmediatamente después de prepararse.

Procedimiento.

Adicionar a un tubo de centrífuga 1 ml de la solución de referencia externa para la muestra de plasma correspondiente a las cero horas y evaporar con ayuda de un baño de agua y una corriente suave de nitrógeno (ésta será la muestra de referencia). Continuar el procedimiento como se indica a continuación:

A cada tubo de centrífuga adicionar con pipeta volumétrica 1 ml de la solución de referencia interna, 1 ml de la muestra corres

pendiente de plasma y 1 ml de solución saturada de bisulfato de potasio, agitar vigorosamente y medir el pH, el cual no debe ser mayor de 3 unidades.

Extraer cada tubo con 5 ml de acetato de etilo agitando durante 1 minuto; centrifugar a 2,500 rpm para separar las fases y transferir la fase orgánica (superior) a otro tubo de centrifuga. Reextraer el naproxén del acetato de etilo con 3 ml de la solución de bicarbonato de sodio 1N agitando vigorosamente en el mixer durante 1 minuto.

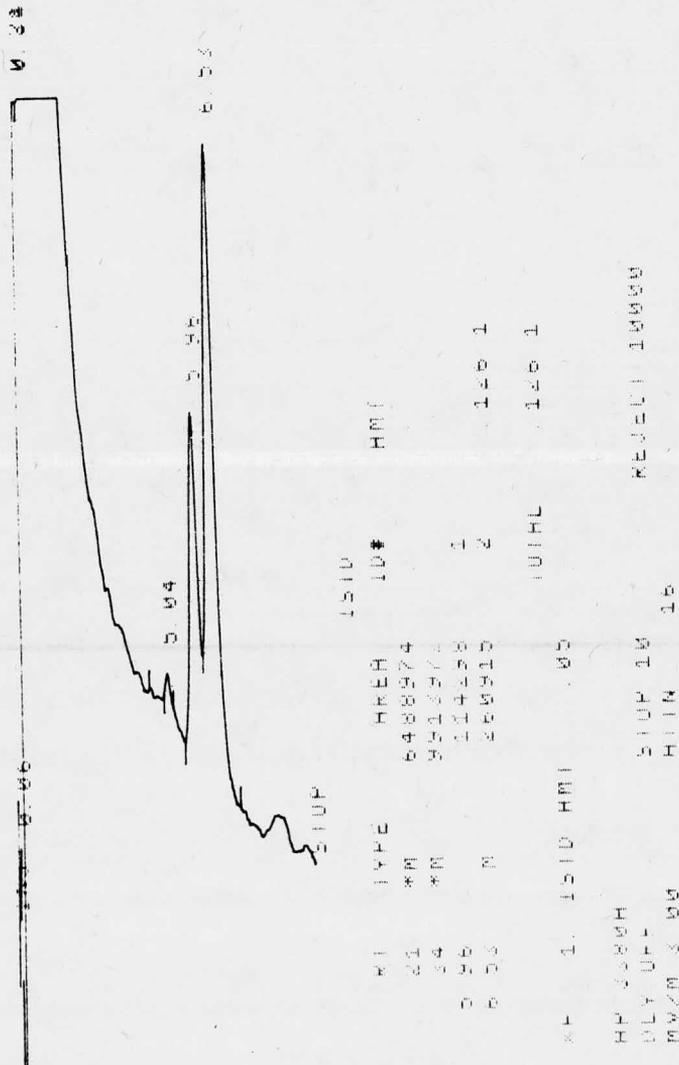
Dejar que las fases se separen y desechar la fase orgánica (superior) de acetato de etilo, con ayuda de una pipeta Pasteur y un bulbo. Cambiar el pH nuevamente adicionando 1 ml de ácido clorhídrico 6N; la adición deberá hacerse lentamente para evitar una reacción violenta entre el bicarbonato y el ácido). Mezclar y comprobar que el pH sea inferior a 3 unidades. Adicionar, con precaución 5 ml de éter etílico anhidro y agitar en el mixer 1 minuto para extraer el naproxén libre, dejar separar las fases y cuando se alcanza el equilibrio, colocar los tubos en un baño de hielo seco-acetona hasta congelar la fase acuosa (inferior); decantar entonces con cuidado la fase etérea a tubos de ensaye de 15 ml, evaporar el éter con ayuda de una corriente de nitrógeno y calentando ligeramente en un baño de agua a 37°C. Cuando la evaporación es completa, agregar a cada tubo 100 mcl de Diazometano recién preparado, como se indicó anteriormente; agitar ligeramente y dejar en reposo 15 minutos. Evaporar el exceso de Diazometano en un baño de agua a 50°C y reconstituir con 1 ml de metanol.

Inyectar 6 mcl de las soluciones en el cromatógrafo de gases en las siguientes condiciones: Temperatura del horno 210°C, Temperatura del inyector 230°C.

Temperatura del detector 260°C

Flujo de los gases:

Nitrógeno 60 ml/min.
 Aire 300 ml/min.
 Hidrógeno 50 ml/min.



LINEARIDAD DEL METODO EN PLASMA.

Con el objeto de conocer si con la técnica descrita se podría obtener la misma respuesta, analizando diferentes cantidades del principio activo, se efectuó la linealidad del método, de terminando cantidades conocidas adicionadas a 1 ml de plasma.

Los resultados se presentan en la Tabla IV.

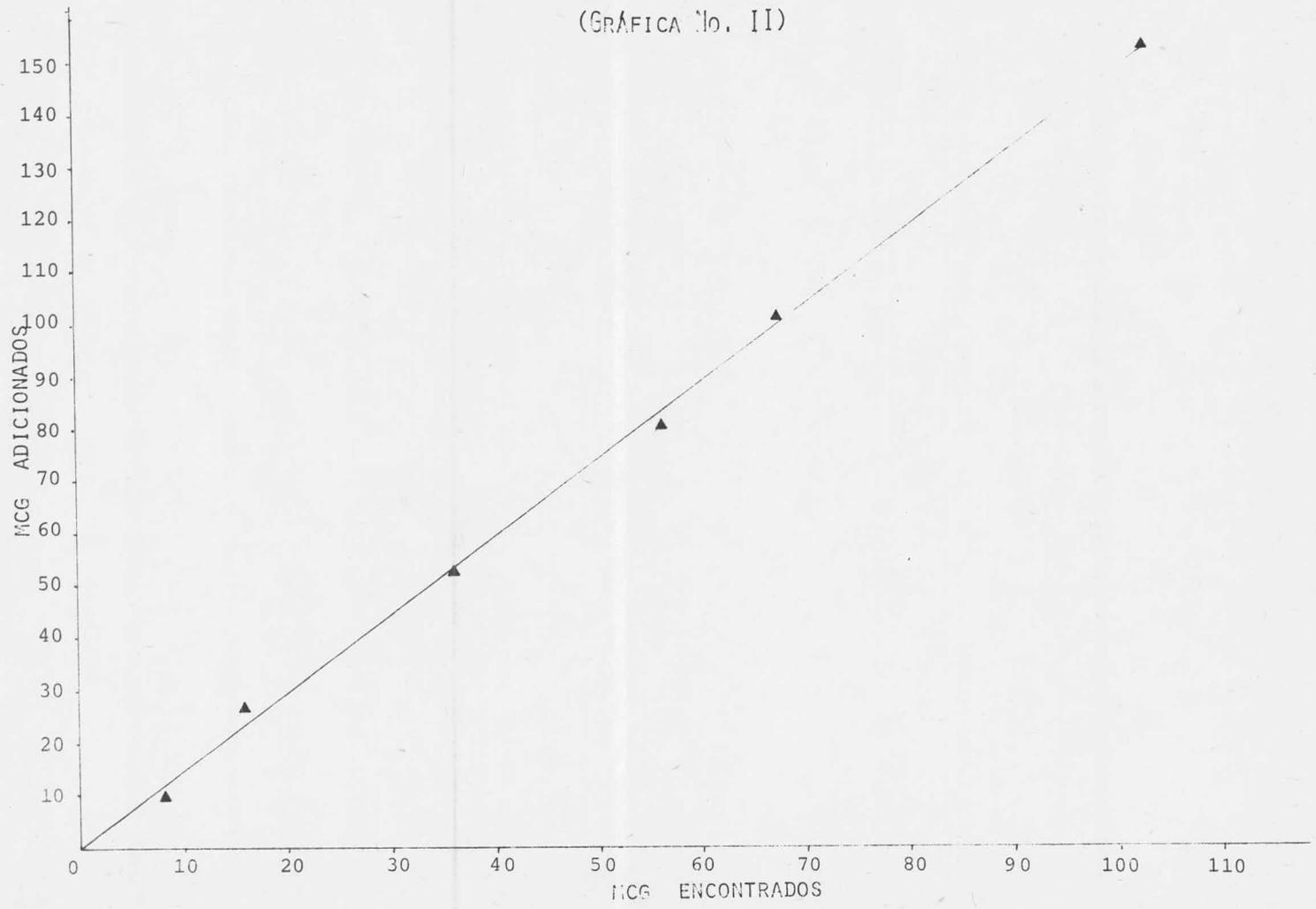
TABLA IV

MCG ADICIONADOS	MCG ENCONTRADOS	% RECUPERADO
10	8.9	89%
25	16.1	64%
50	33.5	67%
80	54.7	68%
100	67.0	67%
150	101.0	67%

Como se puede observar, aunque la técnica no nos permite recuperar el 100% del producto, si se sigue una respuesta lineal cuando se trabaja con concentraciones mayores a los 25 mcg/ml abajo de este valor, los resultados no son del todo confiables.

En la siguiente gráfica se presenta la relación lineal del método descrito.

LINEARIDAD DEL MÉTODO DE ANÁLISIS DE NAPROXÉN SÓDICO EN PLASMA
(GRÁFICA No. II)



ANALISIS ESTADISTICO DEL METODO EN PLASMA.

A continuación se presentan los resultados obtenidos en 20 de terminaciones de naproxén cuando se adicionaron cantidades conocidas de su forma ácida, a 1 ml de plasma.

MCG ADICIONADOS	% RECUPERADO
50	73.9
"	66.0
"	70.1
"	71.1
"	69.3
"	74.7
"	72.8
"	68.2
"	71.2
"	69.2
25	73.9
"	72.5
"	65.9
"	70.1
"	71.4
"	69.9
"	66.0
"	68.3
"	66.0
"	68.6

$$\bar{x} = 69.95 \%$$

$$s = 2.76$$

$$E_s = 0.617$$

$$\text{INTERVALO DE CONFIANZA}_{95\%} = 1.29$$

$$\text{LIMITES DE CONFIANZA}_{95\%} = 69.95 \pm 1.29$$

de 68.66 a 71.24

.....

C. DETERMINACION DE NAPROXEN SODICO EN ORINA.

Aparatos y materiales.

El material y los aparatos utilizados para la determinación de naproxen sódico en orina, fueron los mismos que se mencionaron para la determinación en plasma (B).

Reactivos.

- Solución saturada de bisulfato de potasio en agua.
- Eter etílico.
- Solución de Diazometano: prepararla como fue indicado en la determinación en plasma (B).
- Solución de referencia externa de naproxén, (ácido d-2-(6-metoxi-2-naftil) propiónico). Pesar con exactitud alrededor de 5 mg de naproxén muestra de referencia en un matraz de 100 ml, disolver con metanol R.A. y aforar (concentración \pm 0.05 mg/ml).
- Solución de referencia interna de ácido 6-metoxi-2-naftil acético. Pesar con exactitud alrededor de 5 mg de la muestra tipo de ácido 6-metoxi-2-naftil acético en un matraz de 100 ml y disolver con una mezcla metanol: agua 1:1, llevar al aforo (concentración 0.05 mg/ml).

Procedimiento.

Adicionar a un tubo de centrifuga 1 ml de la solución de referencia externa para la muestra de orina correspondiente a las cero horas y evaporar con ayuda de un baño de agua y una corriente suave de nitrógeno (ésta será la muestra de referencia). Continuar con el procedimiento como se indica enseguida.

A cada tubo de centrifuga, adicionar con pipeta volumétrica 1 ml de la solución de referencia interna, 1 ml de la muestra correspondiente de orina y 1 ml de solución saturada de bisulfato de potasio; agitar vigorosamente y medir el pH, el cual no debe ser mayor de 3 unidades.

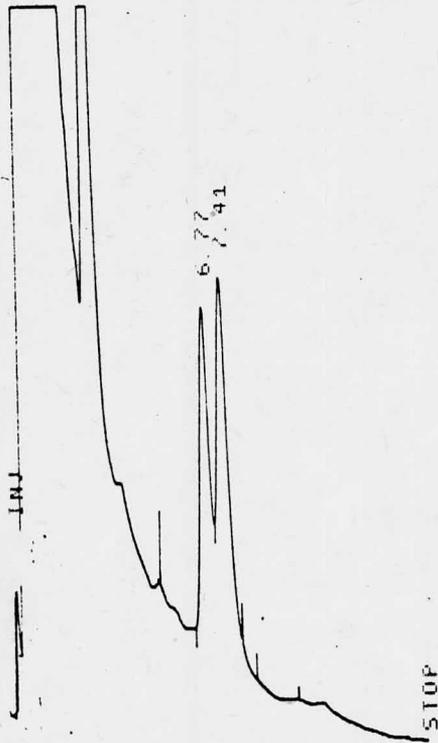
Agregar a todos los tubos 5 ml de éter etílico y agitar en el mixer 1 minuto; dejar que las fases se separen y que se alcance el equilibrio; colocar los tubos en un baño de hielo seco-acetona hasta que la fase acuosa se congele; decantar la fase etérea a tubos de ensaye de 15 ml; evaporar el éter con una corriente de nitrógeno calentando los tubos ligeramente en un baño de agua a 37°C. Cuando la evaporación sea completa, agregar a cada tubo 100 mcl de Diazometano recién preparado como se indicó anteriormente; agitar ligeramente y dejar en reposo 15 min. Evaporar el exceso de diazometano en un baño de agua a 50°C y reconstituir con 1 ml de metanol.

Inyectar 6 mcl de las soluciones en el cromatógrafo de gases en las siguientes condiciones:

Temperatura del horno	210°C
Temperatura del inyector	230°C
Temperatura del detector	200°C

Flujo de los gases:

Nitrógeno	60 ml/min.
Aire	300 ml/min.
Hidrógeno	50 ml/min.
Atenuación	16



RT	TYPE	AREA	AREA %
6.77		279987	41.27
7.41	N	398384	58.73

HP 3380H
 DLY 4
 MV/N 3.00
 STOP 15 32
 REJECT 10

FECHA: 07 de Mayo de 1977
 Columna: Longitud 6" Diám. 3 mm. 1 D.
 Fase líquida OV-101 10% Soporte
 Gaschrom W(HP).

Temperatura:
 Columna: 215°C
 Det: 270°C
 Iny: 230°C

Gas acarreador Nitrógeno flujo: 65 ml/min.
 Hidrógeno: 50 ml/min.
 Aire: 300 ml/min.

Detector: Ionización de flama.

Muestra 6 mcl
 Solvente Metanol
 Concentración 50 mcg/ml

Cromatografía de naproxén con std. in-
 terno extracción efectuada de orina hu-
 mana.

LINEARIDAD DEL METODO EN ORINA.

De la misma manera que para la técnica en plasma, se determinó la linealidad del método en orina analizando cantidades conocidas del principio activo a 1 ml de orina.

Los resultados se presentan en la siguiente Tabla:

TABLA V

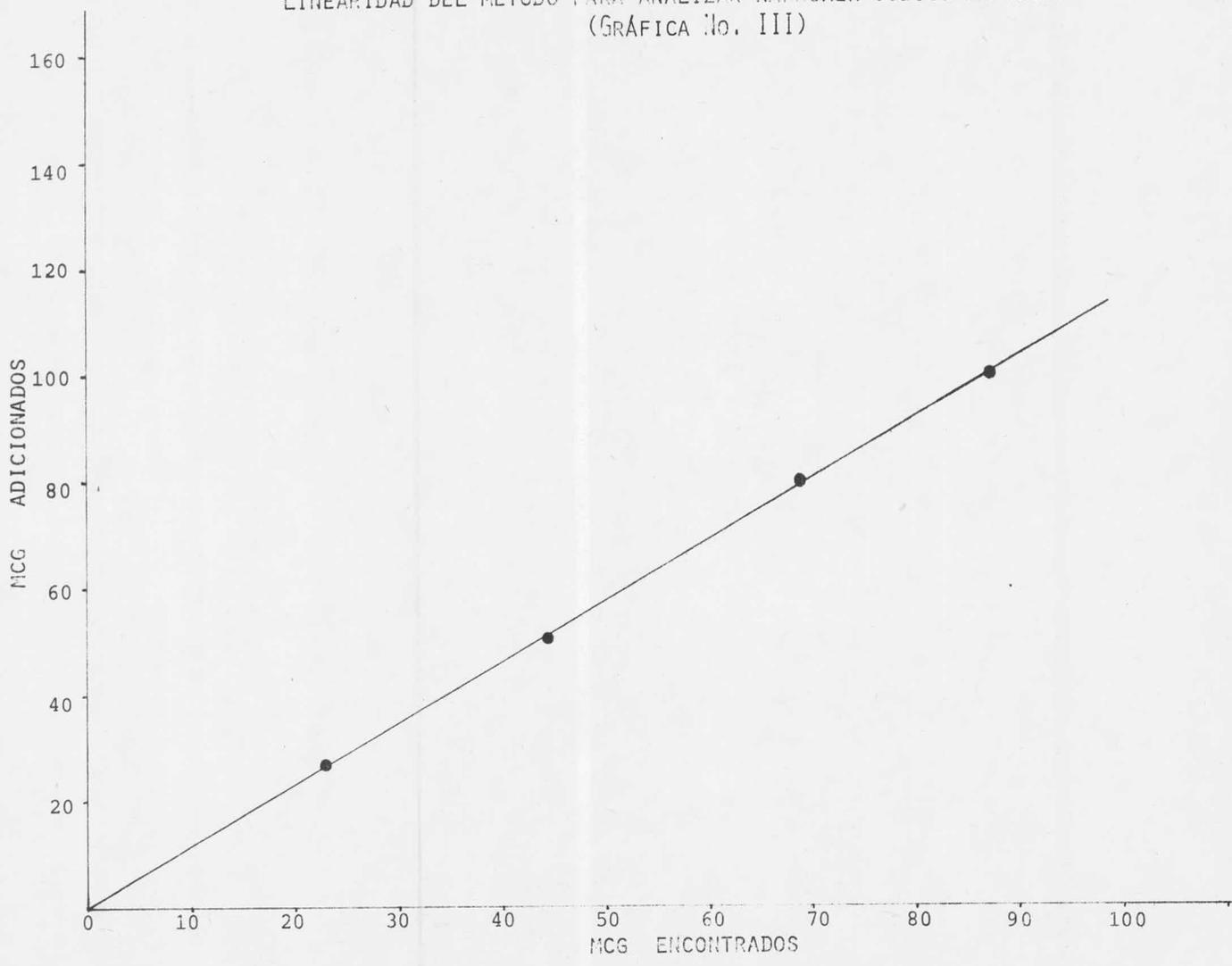
MCG ADICIONADOS	MCG ENCONTRADOS	% RECUPERADO
10	No se detectó	----
25	23.0	92.1
50	44.2	88.4
80	68.8	86.0
100	87.3	87.3

Se puede observar que en este caso se recupera alrededor del 90% del fármaco cuando se trabaja con concentraciones arriba de 25 mcg por ml.

En la siguiente gráfica se presenta la relación lineal del método descrito.

.....

LINEARIDAD DEL MÉTODO PARA ANALIZAR NITRÓGENO EN URINA
(GRÁFICA No. III)



ANALISIS ESTADISTICO DEL METODO EN ORINA.

A continuación se presentan los resultados obtenidos en 20 de terminaciones de naproxén cuando se adicionaron cantidades conocidas de su forma ácida a 1 ml de orina.

MCG ADICIONADOS	% RECUPERADO
25	88.6
"	90.0
"	92.3
"	86.2
"	86.2
"	83.5
"	84.7
"	86.2
"	85.3
"	85.3
50	88.3
"	86.5
"	86.5
"	86.0
"	82.8
"	86.4
"	85.0
"	87.0
"	82.9
"	86.0

$\bar{x} = 86.29$

$s = 2.27$

$E_s = 0.508$

INTERVALO DE CONFIANZA_{95%} = 1.063

LIMITES DE CONFIANZA_{95%} = 86.29 ± 1.063, de 85.227 a 87.253

.....

D. PROTOCOLO PARA LA INVESTIGACION CLINICA.

I. Selección de los pacientes.

Candidatos: Se seleccionaron 12 sujetos normales del sexo masculino, mayores de 18 años de edad, voluntarios cuya historia clínica, funciones hepática, renal, metabólica y hematológica, muestren normalidad.

Exclusión de pacientes: No serán admitidos en la investigación aquellos sujetos que presenten:

- 1) Signos y/o síntomas clínicos o pruebas de laboratorio que indiquen la presencia de algún padecimiento agudo o crónico.
- 2) Síntomas de gastritis.
- 3) Los que tengan antecedentes de sensibilidad a la aspirina.
- 4) Los que estén tomando medicamento para el tratamiento de algún padecimiento.
- 5) Los que estén tomando psicofármacos.
- 6) Los alcohólicos o adictos de cualquier tipo de fármaco.

Después de informar a cada voluntario de la naturaleza y los riesgos del estudio, se les pidió que firmaran una carta otorgando su autorización para participar en esta investigación.

II. Medicamentos administrados:

Naproxén sódico en las siguientes presentaciones:

1. Tabletas (FA) (275 mg x 2) L. 11691
2. Cápsulas (FMM) (275 mg x 2) L. 11773
3. Cápsulas (FMB) (275 mg x 2) L. 017
4. Supositorios (FSW) (550 mg x 2) L. 11775

III. Diseño experimental.

El diseño experimental de este estudio fue cruzado simple ciego. A cada sujeto se le asignó un número del 1 al 12 al azar y todos recibieron el medicamento en sus diferentes formulaciones en distinta secuencia y randomizada de acuerdo con el siguiente esquema:

Protocolo detallado y procedimientos específicos a seguir.

- a) Antes de iniciarse el estudio y previo al ingreso, se harán:
- 1.- Cuestionario.
 - 2.- Historia clínica y exploración física.
 - 3.- Biometría hemática (Hemoglobina, Hematocrito, Cuenta de Leucocitos con diferencial y Cuenta de glóbulos rojos (Perfil 8 del Centro Automatizado de Análisis Clínicos. CADAC) (repetir el día 6 de estudio).
 - 4.- Química sanguínea (Proteínas totales, Albúmina, Calcio, Fósforo inorgánico, Colesterol, BUN, Acido úrico, Glucosa, Bilirrubina total, Fosfatasa alcalina, LDH y SGOT) Perfil 12 de CADAC. (repetir el día 6).
 - 5.- Labstix para investigación de pH, Proteínas, Glucosa, Cuerpos cetónicos y Sangre.
 - 6.- Electrocardiograma (se repetirá el día 6 de estudio).
- b) Durante el estudio se llevarán a cabo los siguientes procedimientos:
- 1.- Signos Vitales: Pulso, tensión arterial, temperatura y respiraciones cada 3 horas iniciando a las 18:00 hrs. del día de ingreso o con mayor frecuencia si se presenta alguna anormalidad.
 - 2.- Peso corporal: Diariamente a las 07:00 hrs.
 - 3.- Colección de muestras biológicas:
 - a) Sangre.
Niveles plasmáticos de Flanax.- Los días 2, 3, 4 y 5 de estudio se tomarán 5 ml. de sangre en un vacutanier heparinizado (tapón verde) de acuerdo con

el siguiente horario: 08:00 (antes de la administración del medicamento), 08:20 (20 min.), 08:40 (40 min.), 09:00 (1 hr.), 09:30 (90 min.), 10:00 (2 hrs.), 12:00 (4 hrs.), 16:00 (8 hrs.), 24:00 (16 hrs.) y 08:00 (del día 6 de estudio), después de la administración del medicamento.

Cada muestra de sangre deberá ser inmediatamente centrifugada durante 15 min. a 3000 rpm, y el plasma obtenido debidamente etiquetado se congelará hasta su envío al laboratorio.

b) Orina.

Excreción urinaria de Flanax.- Se harán colecciones de orina cada 6 horas, iniciando a las 08:00 hrs. del día 6 de estudio de acuerdo con el siguiente horario: de 08:00 a 14:00, de 14:00 a 20:00, de 20:00 a 02:00 y de 02:00 a 08:00 hrs. A cada colección de orina se le agregarán 0.5 ml. de tolueno como preservativo y se preparará una alícuota de 50 ml. la que debidamente identificada se congelará hasta su envío al laboratorio.

Labstix.- Para investigación de pH, proteínas, glucosa, cuerpos cetónicos y sangre, todos los días de estudio a las 08:00 hrs. (con la orina obtenida en este momento).

4.- Instrucciones dietéticas:

- a) Dieta.- Libre balanceada de acuerdo con las necesidades del paciente, con el siguiente horario: Desayuno 10:00 hrs., comida 14:00 hrs. y cena a las 20:00 hrs.

- b) Líquidos.- Ad libitum. El medicamento se dará con 200 ml de agua.

5.- Instrucciones al Médico Investigador:

- 1) Medicamento.- La administración del medicamento en las diferentes formulaciones de acuerdo con la tabla de randomización, se hará por el médico diariamente a las 08:00 hrs. con 200 ml de agua y estando el paciente en ayuno desde la media noche del día anterior.
- 2) Control médico.- Se efectuará interrogatorio y exploración física diariamente registrando los posibles efectos colaterales que pudieran presentarse, anotando en las hojas de control clínico la hora de aparición del síntoma, la duración y la severidad, así como la conducta que se siguió.

6.- Efectos colaterales esperados:

- a) Flanax es un compuesto del grupo de los antiinflamatorios no esteroideos en quienes puede presentarse ocasionalmente molestias gastrointestinales (pirosis o náuseas), cefalea y mareo.
- b) La administración de supositorios puede provocar el deseo de defecación.

7.- Motivos para suspender el estudio:

El estudio se suspenderá si se presenta algún efecto colateral significativo, por voluntad del paciente o por falta de cooperación.

8.- Duración aproximada del estudio:

Cada sujeto seleccionado para este estudio deberá aceptar permanecer hospitalizado durante 6 días consecutivos, debiendo ingresar a las 18:00 hrs. del día 1 de estudio y dado de alta el día 6 a las 10:00 hrs.

PREPARACION Y CONSERVACION DE LAS MUESTRAS.

Muestras de Plasma.

Una vez que las muestras han sido tomadas se colocan en tubos de ensaye adicionados de anticoagulante (heparina u oxalatos). Inmediatamente después, centrifugar las muestras a 3,500 rpm durante 10 min. Separar el plasma y transferirlo a tubos de ensaye con tapón de hule; si las muestras no se trabajan el mismo día se podrán congelar hasta el día en que se necesiten. Asimismo, podrá efectuarse su traslado de la clínica al laboratorio.

Muestras de orina.

Colocar las muestras de cada paciente en frascos de plástico, adicionarles tolueno para su conservación y mantener los frascos en congelación hasta el momento de su análisis, el cual debe efectuarse lo más pronto posible.

COMENTARIOS AL PROTOCOLO.

En octubre de 1974 se realizó un trabajo por los doctores

.....

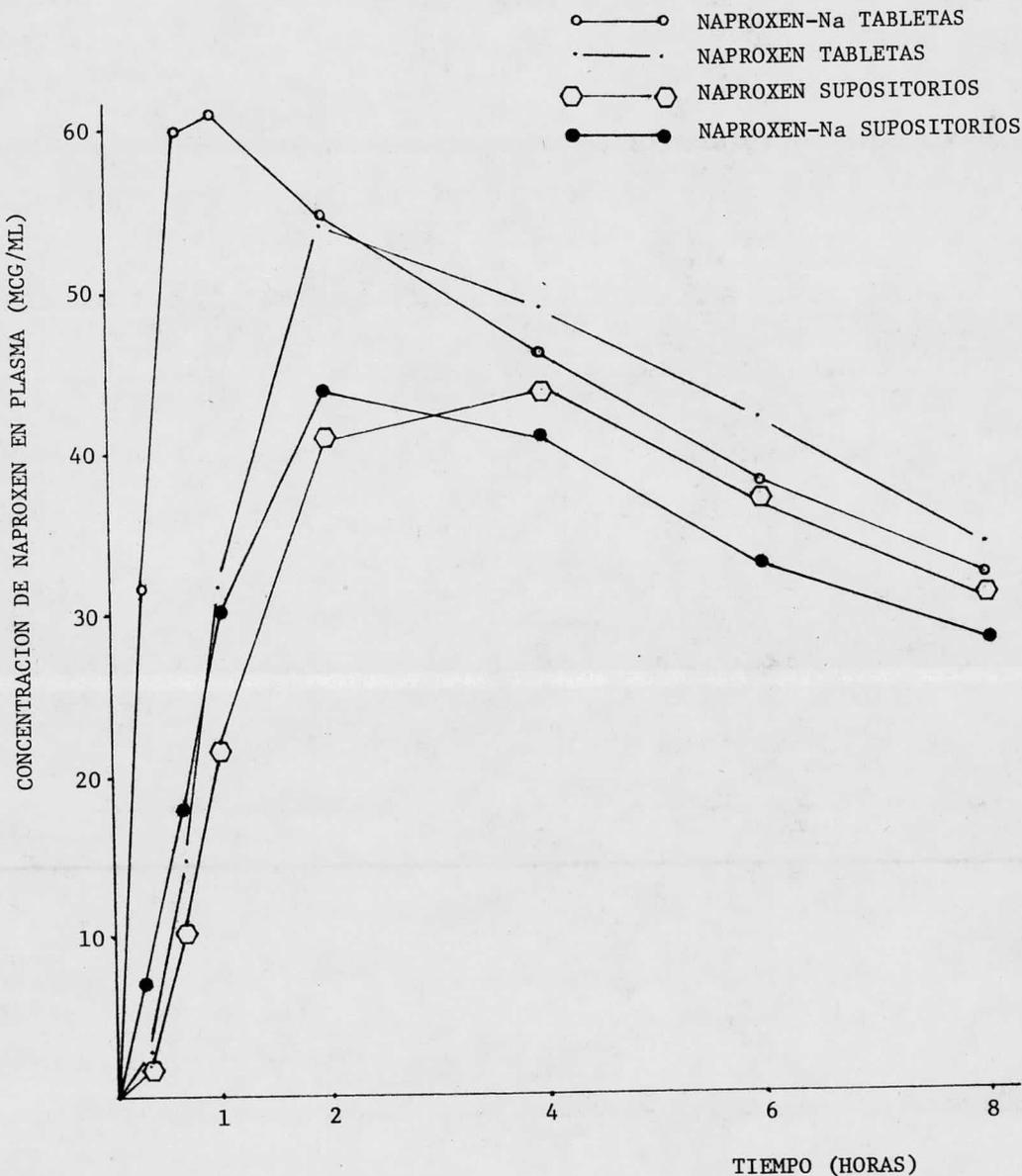
Sevelius y Varady (12) en el que se comparaba la biodisponibilidad de tabletas y supositorios de naproxén y naproxén sódico administrados a la misma dosis; los resultados del trabajo se observan en la gráfica No. IV.

Como se puede observar, las tabletas de naproxén sódico presentaron una absorción visiblemente mayor que los supositorios, y fueron considerados por lo tanto no-bioequivalentes; este hecho nos indujo a realizar el estudio aumentando la dosis en los supositorios al doble, y determinar los niveles del fármaco en plasma y orina y compararlos con los producidos por las tabletas y dos diferentes formulaciones de cápsulas.

.....

BIOEQUIVALENCIA DE NAPROXEN Y NAPROXEN SODICO

PROMEDIO DE 12 PACIENTES



GRAFICA NO. IV

DETERMINACIONES DE LOS PRODUCTOS ADMINISTRADOS

CAPSULAS LOTE 11773

Naproxén Sódico:*	96, 98 %
Humedad:	1.4%
Desintegración:	3.3 min.

TABLETAS LOTE 11691

Naproxén Sódico:*	98, 101 %
Dureza:	12.1 USC
Desintegración:	2.9 min.
Friabilidad:	0.6%

SUPOSITARIOS LOTE 11775

Naproxén Sódico:*	101, 100 %
Tiempo de licuefacción:	3.6 min.
Temperatura de fusión:	37.5°C

CAPSULAS LOTE 017

Naproxén Sódico:*	102, 97 %
Humedad:	1.56, 0.44 %
Tiempo de desintegración:	3.9 min.

*Las determinaciones de Naproxén Sódico se hicieron extrayendo a pH ácido con cloroformo, analizando por cromatografía en placa fina en un sistema Cloroformo:Acetona:Ac. Acético (70:30:1), leyéndose en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 270 nm.

IV. RESULTADOS

El estudio clínico se llevó a cabo sin haber observado reacciones secundarias en ninguno de los voluntarios, de igual manera todos mostraron normalidad en las determinaciones clínicas efectuadas antes, durante y después del período de estudio, el único problema que se presentó fue con el paciente 3, el cual al parecer, expulsó los supositorios sin que la enfermera lo notara, pues no se detectó absorción alguna, debido a esto, sólo contamos con los resultados de 11 pacientes para los supositorios.

Se analizaron todas las muestras de plasma y orina según los métodos descritos, se promediaron los resultados de todos los pacientes en cada forma farmacéutica y se trazaron gráficas de niveles plasmáticos y urinarios, exponiendo a continuación cada uno de ellos.

.....

CONCENTRACION (MCG/MG) DE NAPROXEN SODICO EN PLASMA
Resultados de 12 pacientes

T A B L E T A S

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
TIEMPO												
20 min.	0	24	17	12	08	20	36	46	58	4	73	13
40 min.	74	97	63	30	12	47	88	59	79	8	90	74
60 min.	91	101	68	71	67	65	97	68	103	65	96	86
90 min.	99	87	68	76	81	46	98	65	82	70	80	70
2 hrs.	67	84	65	70	93	38	87	56	76	51	78	75
4 hrs.	54	63	39	58	64	25	60	55	52	60	69	64
8 hrs.	33	41	31	32	40	22	43	42	40	44	37	40
16 hrs.	17	29	15	12	22	21	34	28	26	32	26	32
24 hrs.	0	17	0	3	5	13	15	2	10	8	9	20

C A P S U L A S L - 1 1 7 7 3

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
TIEMPO												
20 min.	65	57	66	89	44	66	73	76	84	75	73	66
40 min.	80	89	80	101	63	80	85	79	93	83	95	67
60 min.	103	98	81	82	70	80	86	83	89	89	80	70
90 min.	81	88	73	78	79	58	95	72	79	91	77	65
2 hrs.	78	81	68	73	94	58	74	56	77	75	79	61
4 hrs.	58	70	38	51	66	31	60	55	68	54	56	59
8 hrs.	35	48	28	42	46	21	45	36	44	34	29	41
16 hrs.	23	29	17	25	24	16	29	19	42	4	16	33
24 hrs.	3	3	2	17	14	12	22	0	21	1	3	17

C A P S U L A S L - 0 1 7

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
TIEMPO												
20 min.	39	18	39	55	19	32	48	34	42	21	39	9
40 min.	109	71	65	83	54	74	91	76	81	61	54	56
60 min.	110	118	57	76	61	91	87	81	76	72	66	83
90 min.	85	103	64	68	63	83	77	71	75	88	90	66
2 hrs.	75	82	76	57	78	73	72	67	65	71	107	58
4 hrs.	56	61	47	48	48	62	56	57	58	53	56	58
8 hrs.	25	42	31	325	40	46	43	40	32	43	37	45
16 hrs.	34	27	16	19	27	31	32	29	25	19	29	30
24 hrs.	6	9	2	8	0	0	14	6	12	5	22	24

S U P O S I T O R I O S

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
TIEMPO												
20 min.	36	33		8	48	31	33	33	27	48	16	14
40 min.	83	52		22	65	67	57	59	41	60	45	38
60 min.	85	66		34	69	87	57	69	57	85	53	57
90 min.	127	68		47	94	92	80	96	81	106	97	60
2 hrs.	133	76		48	98	100	111	99	90	83	99	91
4 hrs.	72	57		54	79	61	71	93	100	72	87	101
8 hrs.	49	33		38	50	45	46	80	61	39	57	92
16 hrs.	33	38		19	26	27	35	44	33	32	35	55
24 hrs.	24	3		11	7	5	19	26	20	17	10	25

DETERMINACIONES EN PLASMA

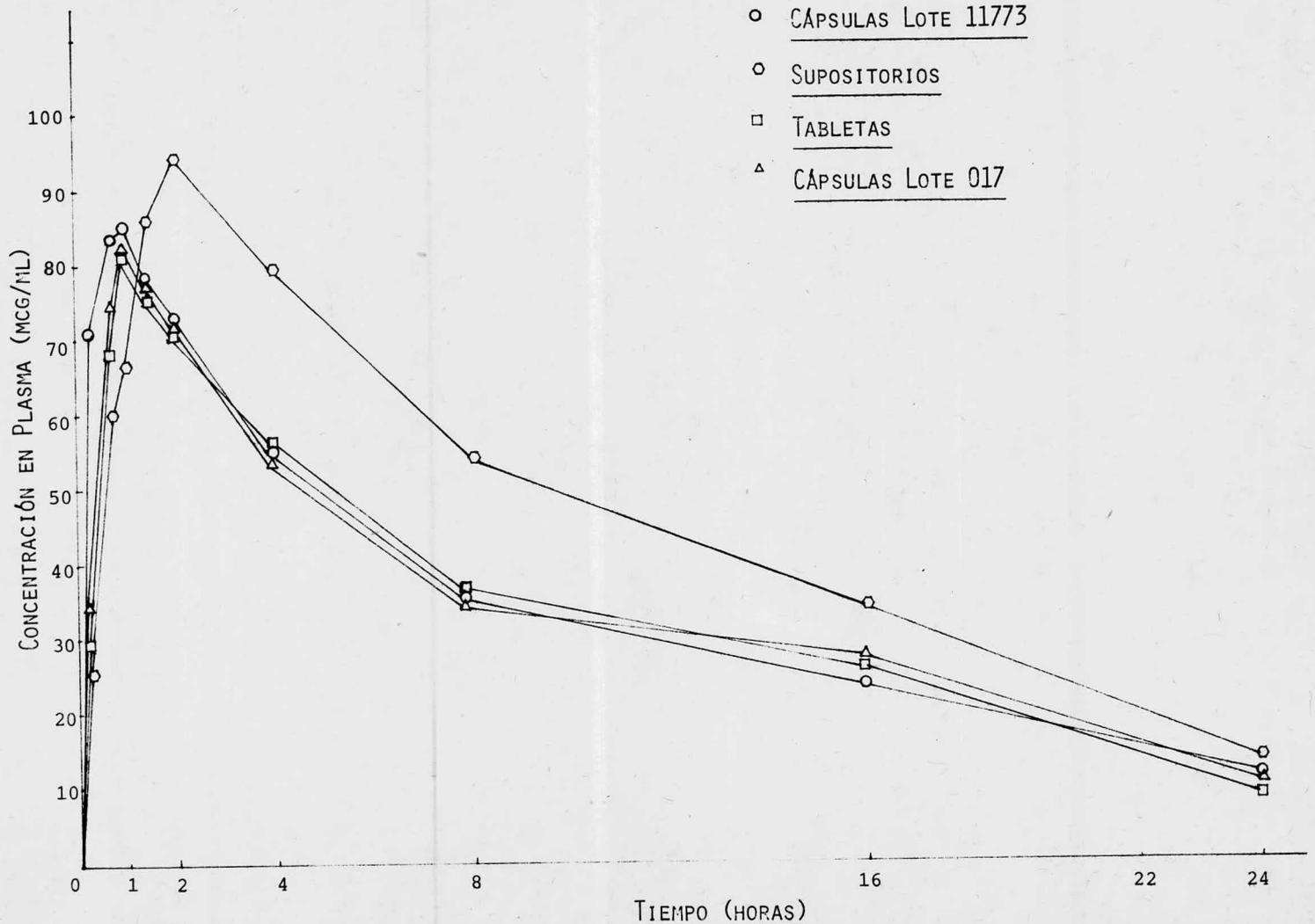
LECTURA PROMEDIO DE 12 PACIENTES

TABLA NO. VI

<u>SUPOSITARIOS n=11 (550 mg x 2)</u>		<u>TABLETAS (275 mg x 2)</u>	
Tiempo	Concentración mcg/ml	Tiempo	Concentración mcg/ml
20 min.	28.1	20 min.	30.3
40 min.	54.5	40 min.	65.6
60 min.	65.0	60 min.	81.5
90 min.	86.0	90 min.	76.8
2 hrs.	93.5	2 hrs.	70.0
4 hrs.	79.3	4 hrs.	57.0
8 hrs.	54.0	8 hrs.	37.4
16 hrs.	33.4	16 hrs.	25.0
24 hrs.	14.0	24 hrs.	8.6
Area bajo la curva =		Area bajo la curva =	
1096.13 $\frac{\text{mcg}}{\text{ml}}$ x hr.		819.2 $\frac{\text{mcg}}{\text{ml}}$ x hr.	

<u>CAPSULAS 11773 (275 mg x 2)</u>		<u>CAPSULAS 017 (275 mg x 2)</u>	
Tiempo	Concentración mcg/ml	Tiempo	Concentración mcg/ml
20 min.	70.0	20 min.	34.0
40 min.	83.0	40 min.	74.0
60 min.	84.3	60 min.	82.3
90 min.	78.0	90 min.	78.2
2 hrs.	72.5	2 hrs.	72.4
4 hrs.	55.5	4 hrs.	55.0
8 hrs.	36.5	8 hrs.	37.6
16 hrs.	23.6	16 hrs.	28.0
24 hrs.	10.2	24 hrs.	9.4
Area bajo la curva =		Area bajo la curva =	
838.44 $\frac{\text{mcg}}{\text{ml}}$ x hr.		855.3 $\frac{\text{mcg}}{\text{ml}}$ x hr.	

BIOEQUIVALENCIA DE NAPROXÉN SÓDICO PROMEDIO DE 12 PACIENTES
(GRÁFICA No. V)



CANTIDAD (MG) DE NAPROXEN SODICO ELIMINADO EN ORINA
-----Lectura promedio de 12 pacientes-----

TABLA NO. VII

TIEMPO (Hs)	TABLETAS	CAPSULAS 017	CAPSULAS 11773	SUPOSITARIOS
0- 6	21.3	27.9	31.6	37
6-12	18.1	9.5	14.5	41
12-18	11.4	5.9	5.9	9
18-24	6.0	7.8	5.6	11.7
TOTAL EXCRETADO EN 24 HRS.	56.8	51.1	57.6	98.7

Estos datos se graficaron y los resultados se pueden observar en la Gráfica No. VI.

.....

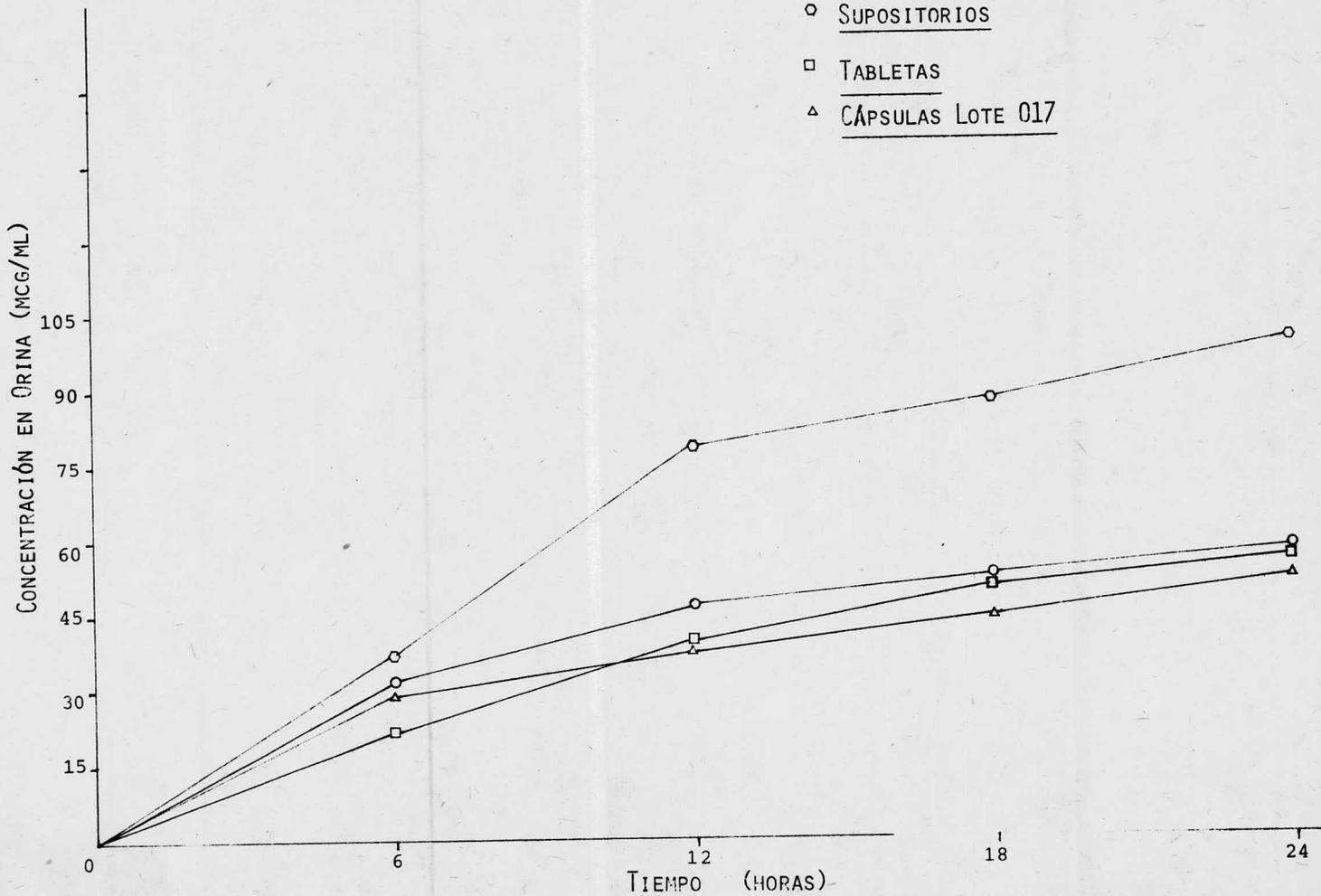
PROMEDIOS (ACUMULADOS ORINA)

(GRÁFICA No. VI) ○ CÁPSULAS LOTE 11773

○ SUPOSITORIOS

□ TABLETAS

△ CÁPSULAS LOTE 017



COMPARACION ENTRE CONCENTRACIONES ACUMULADAS DE NAPROXEN SODICO EN ORINA Y AREAS BAJO LAS CURVAS DE CONCENTRACION EN PLASMA CONTRA TIEMPO DE LAS DIFERENTES FORMULACIONES ESTUDIADAS.

TABLA NO. VIII

FORMULACION	AREA B C PLASMA	%	MG 24 HRS. ORINA	%
SUPOSITORIOS	1096.13	100	98.8	100
TABLETAS	819.2	74.7	56.8	57.5
CAPSULAS 017	855.3	78.0	51.5	51.7
CAPSULAS 11773	838.44	76.5	57.6	58.3

.....

V. CONCLUSIONES.

Se llevó a cabo un estudio de bioequivalencia entre diferentes presentaciones farmacéuticas de un nuevo antiinflamatorio no esteroidal. Se desarrollaron métodos por cromatografía en gases para su cuantificación en sangre y orina, que al evaluar se estadísticamente mostraron ser confiables; al efectuar recobros con materia prima en fluidos frescos, se observaron recuperaciones que variaron sobre 70% para el método en plasma y sobre 90% para el de orina; este problema de poca exactitud se resolvió corriendo el estándar al mismo tiempo que los problemas. En lo que se refiere a la precisión, se determinó la desviación estándar muestral, que en ningún caso fue mayor de 3%, por lo tanto, los límites de confiabilidad fueron aceptables. La sensibilidad para ambos métodos alcanzó niveles de menos de 20 mcg/ml y continuó lineal la relación entre cantidades adicionadas y encontradas hasta 150 mcg/ml, lo que nos da un margen adecuado para efectuar las determinaciones en las dosis administradas; asimismo, los métodos para analizar los niveles de naproxén sódico en plasma y orina, mostraron ser rápidos y sencillos de manejar. El método en orina no nos reveló las cantidades presentes de metabolitos; sin embargo, debido a que el estudio llevado a cabo fue comparativo, no se consideró necesario conocerlos, y sí nos fue de gran utilidad conocer las cantidades excretadas en total del fármaco, como complemento a sus niveles sanguíneos.

Los pacientes se controlaron en las condiciones mencionadas en el protocolo, sin encontrarse ninguna alteración clínica apreciable durante el transcurso del estudio, a excepción del paciente No. 3, que al parecer expulsó el supositorio.

COMPARACION DE PARAMETROS PROMEDIO PARA CADA FORMULACION

(VALORES OBTENIDOS POR COMPUTADORA)

TABLA IV

P A R A M E T R O	F O R M U L A C I O N				ANALISIS DE VARIANZA
	TABLETAS	CAPSULAS	CAPSULAS	SUPOSITARIOS	
	L. 11691	L. 11773	L. 017	L. 11775	(VALOR DE p)
CONC. MAX. PLASMA (MCG/ML)	85.25	90.33	90.58	97.91	0.3081
TIEMPO MAX. (MIN)	75.00	63.30	72.50	150.00	< 0.0001**
VIDA MEDIA ABS. (VEL. DE ABS.)	0.43	0.20	0.33	0.60	0.0004**
VIDA MEDIA BIOL.	9.35	9.47	10.60	9.12	0.8250
AREA TOTAL (MCG/ML X HR)	953.75	1008.69	1012.43	1324.47	0.0480*
1 HR (MCG/ML X HR)	42.44	63.60	47.19	38.65	0.0002**
1.5 HR (MCG/ML X HR)	82.28	104.16	87.01	76.54	0.0023**
2 HRS (MCG/ML X HR)	119.24	141.87	124.80	121.45	0.0494*
24 HRS (MCG/ML X HR)	807.48	829.20	840.05	1095.35	0.0019**

* CUANDO MENOS DOS PROMEDIOS SON SIGNIFICATIVAMENTE DIFERENTES, PARA $p < 0.05$

** CUANDO MENOS DOS PROMEDIOS SON SIGNIFICATIVAMENTE DIFERENTES, PARA $p < 0.01$

Los resultados de los doce pacientes se analizaron estadísticamente por computadora, según se muestra en la Tabla VII, obteniéndose las siguientes conclusiones:

1. La concentración máxima alcanzada, aún cuando se observa mayor en los supositorios, no fue estadísticamente diferente a la alcanzada por las demás presentaciones.
2. El tiempo para alcanzar la absorción máxima fue para las formulaciones orales alrededor de una hora, sin diferencias significativas entre ellos, pero en los supositorios fue de 150 min. lo que equivale al doble aproximadamente. Este parámetro es muy importante, debido a la actividad farmacológica del naproxén sódico.
3. Se calculó la vida media de absorción para las cuatro formulaciones, este parámetro no debe considerarse demasiado, pues se calculó para un modelo de un compartimento y obviamente la absorción del naproxén sódico se lleva a cabo de acuerdo a un modelo más complicado. Los resultados, sin embargo, nos revelaron una mayor velocidad de absorción en las cápsulas en sus dos formulaciones, lo que se observa por un valor de Abs $T_{1/2}$ menor, seguidas muy de cerca por las tabletas. Los supositorios presentaron una velocidad de absorción significativamente menor que las demás formulaciones.
4. Las vidas medias biológicas de los cuatro medicamentos no presentan diferencias, lo cual es lógico, por tener todas el mismo principio activo.
5. El último y quizás el parámetro más importante analizado,

fue el área bajo la curva producida por cada formulación a diferentes tiempos. En los primeros 60 minutos se observa una diferencia estadísticamente significativa entre las cápsulas del lote 11773, al absorber una mayor cantidad de fármaco en ese tiempo que las demás formulaciones. A los 90 min. y 2 horas, sigue existiendo diferencia, sin embargo, cada vez esta diferencia es menor. Las áreas bajo las curvas más importantes son las de 0 a 24 horas y la total, que son realmente indicativas de la cantidad total de fármaco absorbida. Las tres formas orales no presentaron diferencias significativas, pero los supositorios tuvieron áreas bajo las curvas de 0 a 24 y total significativamente mayores, aunque debemos tomar en cuenta que se administraron al doble de dosis.

Para observar la relación entre dosis y niveles sanguíneos de supositorios de naproxén sódico, se realizó un estudio con dos voluntarios sanos, a los cuales se les administraron dosis sencillas de 550 mg y dosis dobles, encontrándose como se ve a continuación que la relación es directa.

TABLA VIII

Resultados de la relación dosis-niveles sanguíneos de supositorios.					
SUJETO	DOSIS	CONCENT. EN PLASMA (mcg/ml)	TIEMPO RELACION (hrs)		
A	550 x 1	43.9	2	1	
A	550 x 2	93.5	2	2.12	
B	550 x 1	47.1	2	1	
B	550 x 2	88.5	2	1.77	
Promedio	550 x 1	45.5	2	1	
Promedio	550 x 2	91.0	2	1.945	

Del mismo modo, y como resultado posiblemente casual, pero interesante, encontramos que los resultados obtenidos por Sevelius y Varady (12) para supositorios en dosis sencillas, se superponían con la mitad de los encontrados por nosotros en dosis dobles, lo cual se puede observar en la Gráfica VII.

Al promediar las concentraciones de metoxipropiocín sódico en orina, observamos concordancia con las obtenidas en plasma. Las concentraciones acumuladas por volumen excretado para las cápsulas y tabletas fue aproximadamente la misma, pues no hubo diferencias mayores de 10%; en los supositorios resultó una diferencia aún mayor que la observada en niveles sanguíneos, lo que nos hace pensar en una menor biotransformación del naproxén cuando se administra por vía rectal.

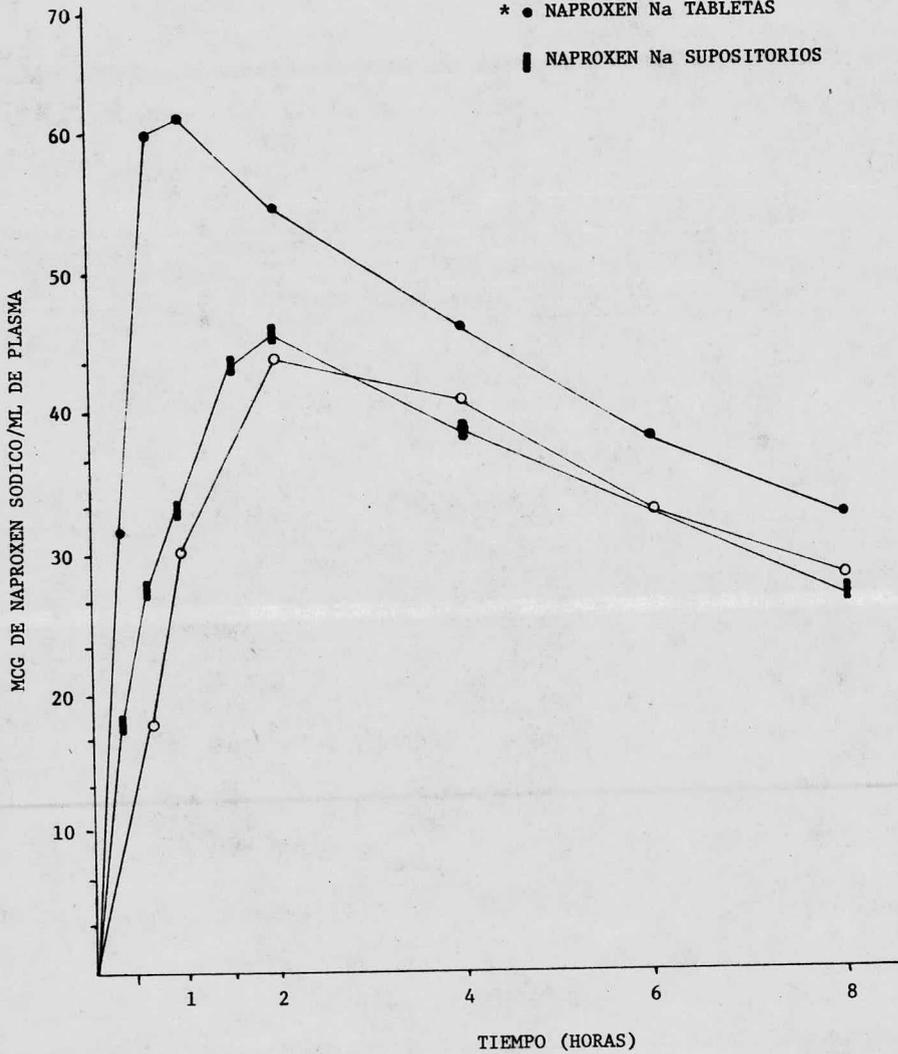
Observando todos estos aspectos, podemos concluir que el naproxén sódico tiene la misma biodisponibilidad cuando es administrado oralmente en las presentaciones estudiadas; sin embargo, cuando se administra por vía rectal, la biodisponibilidad es diferente, pues aún cuando con una dosis un poco menor que el doble, se alcanzarían los mismos niveles urinarios y/o sanguíneos, otros parámetros farmacocinéticos nos indican que esta forma farmacéutica no es bioequivalente a las demás.

COROLARIO.

Las conclusiones obtenidas nos dan una idea de la importancia de estos estudios, pues gracias a ellos podemos contar con las armas para formular medicamentos eficaces en las dosis más convenientes para que el médico sepa con qué presentación obtendrá mejores resultados en cada tratamiento.

(GRÁFICA No. VII)

- * ○ NAPROXEN Na SUPOSITARIOS
- * ● NAPROXEN Na TABLETAS
- NAPROXEN Na SUPOSITARIOS



* SEVELIUS, H., VARADY J.C. 1974

VI. BIBLIOGRAFIA

1. STEPHEN H. CURRY
DRUG DISPOSITION AND PHARMACOKINETICS
BLACKWELL SCIENTIFIC PUBLICATIONS, 1974.
2. DI SANTO A. R. AND CHODOS, D. J.
BASICS OF BIOAVAILABILITY
THE UPJOHN COMPANY
KALAMAZOO, MICHIGAN, 1973.
3. DITBERT W. LEWIS, DI SANTO R. A.
THE BIOAVAILABILITY OF DRUG PRODUCTS
VOL. NS 13, NO. 8, AUGUST, 1973.
JOURNAL OF THE AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION.
4. COVARRUBIAS, J.
MANIPULACION FARMACOLOGICA DE LA INFLAMACION
INFLAMACION. SIMPOSIO SYNTEX, 1976.
5. INFLAMACION.
SIMPOSIO SYNTEX, 1976.
6. ORTEGA, E.
FARMACOLOGIA DEL METOXIPROPIOCIN SODICO
UN NUEVO ANTIINFLAMATORIO, METOXIPROPIOCIN SODICO (FLANAX)
SIMPOSIO SYNTEX, 1976.
7. PHYSICAL-CHEMICAL DATA
FILE NUMBER 21
SODIUM NAPROXEN
ANALYTICAL RESEARCH, SYNTEX RESEARCH, PALO ALTO, CALIF.
8. HALLESY D. W., SHOTT L. D., & HILL R.
SAND J. RHEUMATOL. SUPPL. 2:20-28, 1973.
9. FLANAX
REGS. NOS. 86776 Y 87042
LITERATURA EXCLUSIVA PARA MEDICOS
SYNTEX, S. A., DIVISION FARMACEUTICA, MEXICO, D. F.
10. R. A. RUNKEL
QUANTITATIVE ANALYSIS OF D-2-(6-METHOXY-2 NAPHTYL)-
PROPIONIC ACID (RS-3540) IN BLOOD PLASMA.
METHOD NO. 10,123 A, DIC. 14, 1976
SYNTEX RESEARCH.

11. PECSOK L. R., SHIELDS L. D.
MODERN METHODS OF CHEMICAL ANALYSIS
JOHN WILEY & SONS INC., 1968
12. SEVELIUS, H., VARADY JOHN C.
BIOAVAILABILITY COMPARISON ICM STUDI NO. 444 OCTOBER
7, 1974.
13. RITSCHER, W. A.
APPLIED BIOPHARMACEUTICS. A CONTINUING EDUCATION PROGRAM
CAP. 14, COLLEGE OF PHARMACY, UNIVERSITY OF CINCINNATI.
14. WAGNER, J. G.
BIOPHARMACEUTICS AND RELEVANT PHARMACOKINETICS.
DRUG INTELLIGENCE PUBLICATION.