



**ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO**

**FACULTAD DE CIENCIAS**

**ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA**

**“DETERMINACIÓN DE LA BIODISPONIBILIDAD RELATIVA DE  
UNA FORMULACIÓN DE ADMINISTRACIÓN  
INTRAMUSCULAR DE ETORICOXIB DE GINSBERG ECUADOR  
S.A. EN RATAS DE LABORATORIO”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN**

**TIPO: TRABAJO EXPERIMENTAL**

Presentado para optar al grado académico de:

**BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA**

**AUTORA: MAYRA ALEXANDRA PARCO GUAÑO**

**TUTOR: BQF. DIEGO RENATO VINUEZA TAPIA., M.Sc.**

**Riobamba-Ecuador**

**2018**

© **2018**, Mayra Alexandra Parco Guaño

Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la cita bibliográfica del documento, siempre y cuando se reconozca el Derecho de Autor.

**ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO**

**FACULTAD DE CIENCIAS**

**ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA**

El Tribunal de Trabajo de Titulación certifica que: El trabajo experimental: “DETERMINACIÓN DE LA BIODISPONIBILIDAD RELATIVA DE UNA FORMULACIÓN DE ADMINISTRACIÓN INTRAMUSCULAR DE ETORICOXIB DE GINSBERG ECUADOR S.A. EN RATAS DE LABORATORIO”, de responsabilidad de la señorita Mayra Alexandra Parco Guaño, ha sido minuciosamente revisado por los Miembros del Tribunal de Trabajo de Titulación quedando autorizada su presentación.

**FIRMA**

**FECHA**

BQF.Diego Vinueza Tapia.

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**DIRECTOR DEL TRABAJO  
DE TITULACIÓN**

Dra. Elizabeth Escudero  
Vilema

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**MIEMBRO DEL TRIBUNAL**

Yo, Mayra Alexandra Parco Guaño, soy responsable de las ideas, doctrinas y resultados expuestos en este Trabajo de Titulación y el patrimonio intelectual de la Tesis de Grado pertenece a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo

---

**MAYRA ALEXANDRA PARCO GUAÑO**

**060452360-5**

## **DEDICATORIA**

A Dios por el amor, la sabiduría y el conocimiento que me ha brindado durante este arduo camino, él ha sido mi sustento en cada caída y prueba fallida.

A mi padre Vinicio Parco que decidió no dormir varias noches para permitirme estudiar y prepararme como persona y ahora profesional, por regalarme su poco, pero valioso tiempo enseñándome valores tan importantes como la responsabilidad y humildad. A mi madre Rosa Guaño por darme la vida y ser el pilar fundamental en mi familia, realmente pienso que sin ella este sueño no se estaría haciendo realidad.

Mayra Parco

## **AGRADECIMIENTO**

Mi agradecimiento infinito a Dios por dirigirme por el sendero del bien, a mis padres por su apoyo económico y moral; sobre todo a mi madre por su ánimo constante en todo momento, eres mi ejemplo para seguir adelante y sé que este logro te hace inmensamente feliz como a mí, a la ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO por permitirme formarme en sus aulas, a la industria farmacéutica GINSBERG ECUADOR S.A. por confiar en mí y abrirme las puertas de sus instalaciones para la realización del presente proyecto de titulación, al BQF. Diego Vinueza por su aliento, comprensión y valioso conocimiento brindado en el desarrollo de mi trabajo, a la Dra Elizabeth Escudero por ayuda y conocimientos para la culminación de mi proyecto de titulación, y a todas aquellas personas que me brindaron su cariño desinteresado y que de alguna u otra forma contribuyeron en mi crecimiento como persona y ahora como profesional, muchas gracias sinceramente a todos.

Mayra Parco

## ABREVIATURAS

<b>Cl</b>	Aclaramiento plasmático o aclaramiento total
<b>AUC o ABC</b>	Área bajo la curva
<b>ABCM</b>	Área bajo la curva de primer momento
<b>C<sub>máx</sub></b>	Concentración máxima plasmática
<b>F<sub>rel</sub></b>	Biodisponibilidad relativa
<b>C</b>	Concentración del fármaco
<b>k<sub>a</sub></b>	Constante de velocidad de absorción
<b>HPLC</b>	Cromatografía líquida de alta presión
<b>D</b>	Dosis
<b>MRT</b>	Tiempo medio de residencia
<b>T<sub>máx</sub></b>	Tiempo máximo de concentración plasmática
<b>V<sub>d</sub></b>	Volumen de distribución
<b>λ<sub>z</sub></b>	Constante de velocidad de eliminación del fármaco del organismo

## TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN .....	XIV
SUMARY .....	XV
INTRODUCCIÓN .....	1

### 1. MARCO TEÓRICO REFERENCIAL

1.1	Inflamación .....	19
1.1.1	Definición .....	19
1.1.2	Clínica de la inflamación.....	20
1.1.3	Tipos de inflamación.....	21
1.1.4	Mediadores de la inflamación.....	21
1.2	Tratamiento farmacológico de la inflamación .....	22
1.2.1	Antiinflamatorios no esteroideos.....	23
1.3	Etoricoxib .....	26
1.3.1	Farmacocinética.....	26
1.3.2	Indicación terapéutica.....	27
1.3.3	Mecanismo de acción.....	27
1.3.4	Eficacia Clínica .....	27
1.4	Biodisponibilidad.....	28
1.4.1	Tipos de biodisponibilidad .....	29
1.4.2	Determinacion de a biodisponibilidad.....	19
1.4.3	Factores que afectan a la biodisponibilidad de fármacos .....	33
1.5	Cromatografía liquida de alta presión.....	34
1.5.1	Análisis de medicamentos en plasma por HPLC .....	34
1.6	Animales de experimentación.....	35

## CAPÍTULO III

### 2. MARCO METODOLÓGICO

2.1	Lugar de la investigación.....	36
2.2	Tipo y Diseño de Investigación.....	36
2.3	<i>Unidad de Análisis</i> .....	37
2.4	Tamaño de Muestra.....	37
2.5	Selección de la muestra.....	37
2.6	Materiales, equipos y reactivos.....	37
2.6.1	Reactivo biológico.....	37
2.6.2	Equipos.....	38
2.6.3	Materiales de laboratorio.....	39
2.6.4	Reactivos y otros.....	39
2.7	Técnicas y métodos.....	40
2.7.1	Tratamiento de los animales de experimentación.....	40
2.7.2	Estudio farmacocinético in vivo en ratas.....	40
2.7.3	Preparación de la muestra.....	40
2.7.4	Preparación de la curva de calibración.....	41
2.7.5	Análisis por HPLC.....	41
2.7.6	Determinación de la biodisponibilidad relativa.....	41

## CAPÍTULO III

<b>3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>43</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>49</b>
<b>RECOMENDACIONES.....</b>	<b>50</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1-1:</b> Proceso de inflamación.....	20
<b>Tabla 2-1:</b> Clasificación de los antiinflamatorios.....	23
<b>Tabla 1-3:</b> Resultados de la curva de calibración del estándar de etoricoxib empleada para la cuantificación del analito en plasma.....	43
<b>Tabla 2-3:</b> Recuperación de etoricoxib.....	44
<b>Tabla 3-3:</b> Concentraciones plasmáticas promedio en el tiempo post administración de ECOXIB®BLISPACK y ARCOXIA®.....	44
<b>Tabla 4-3:</b> Parámetros farmacocinéticos para la formulación de ECOXIB®BLISPACK y ARCOXIA®.....	46

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1-1:</b> Diferencias entre inflamación crónica y aguda .....	21
<b>Figura 2-1:</b> Estructura química.....	26
<b>Figura 3-1:</b> Perfiles plasmáticos tras la administración de un principio activo a idéntica dosis equimolar por vía oral, intramuscular y subcutánea .....	31
<b>Figura 4-3:</b> (A) una muestra de plasma sin principio activo (B) muestra del plasma sanguíneo con estándar de etoricoxib (C) muestra plasmática con ECOXIB®BLISPACK al tiempo de 1h después de la administración (D) muestra plasmática con ARCOXIA® al tiempo de 4h después de la administración .....	45

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1-3:</b> Curva de calibración del estándar de etoricoxib utilizados para la.....	43
<b>Gráfico 2-3:</b> Perfil de la concentración plasmática promedio en el tiempo del ECOXIB®BLISPACK y ARCOXIA® .....	45

## **ÍNDICE DE ANEXOS**

**ANEXO A:** Certificado de análisis de ECOXIB BLISPACK

**ANEXO B:** Equipo HPLC SHIMADZU

**ANEXO C:** Material utilizado para la curva de calibración

## RESUMEN

El objetivo de este estudio fue determinar la biodisponibilidad relativa de una formulación de administración intramuscular de etoricoxib denominada ECOXIB®BLISPACK de 90 mg/mL de concentración, respecto a una formulación de referencia ARCOXIA® de 90 mg en ratas *Wistar Rattus norvegicus*. Las muestras estudiadas consistieron de jeringas prellenadas de ECOXIB®BLISPACK de 90 mg/mL asignado con la letra (T1) para el lote 16088 y como referente (R) comprimidos ARCOXIA® de 90mg lote 17553. El protocolo consistió en administrar una dosis única por vía intramuscular de la formulación ECOXIB®BLISPACK y una oral de la formulación de ARCOXIA®, 10 mg/kg en cada caso a 12 ratas, después de un ayuno de 12 horas, a través de un diseño completamente aleatorizado, para posteriormente determinar las concentraciones plasmáticas del medicamento en periodos de tiempo predeterminados hasta las 24 horas mediante cromatografía líquida de alta presión. Con los datos de las concentraciones plasmáticas se construyó el perfil plasmático promedio en el tiempo con el que se obtuvieron los parámetros farmacocinéticos  $ABC_{0-t}$ : 64.2516 $\mu$ g/mL\*h,  $C_{m\acute{a}x}$ : 4.3233 $\mu$ g/mL y  $t_{m\acute{a}x}$ : 1h para T1 y  $ABC_{0-t}$ : 47,7209 $\mu$ g/mL\*h,  $C_{m\acute{a}x}$ : 3,7715 $\mu$ g/mL y  $t_{m\acute{a}x}$ : 4h para R. Finalmente, se calculó la biodisponibilidad relativa dando como resultado un porcentaje de 134.6%. En conclusión, a través de los parámetros farmacocinéticos se puede apreciar que la formulación ECOXIB®BLISPACK administrado por vía intramuscular alcanza una mayor concentración plasmática y tiene una acción más rápida respecto a la formulación de referencia.

**Palabras claves:** <BIOQUÍMICA>, <FARMACIA>, <BIODISPONIBILIDAD RELATIVA>, <ANTINFLAMATORIO>, <ECOXIB®BLISPACK>, <PARÀMETROS FARMACOCINÈTICOS>.

## SUMMARY

The objective of this study was to determine the relative bioavailability of an intramuscular administration formulation called ECOXIB®BLISPACK of 90 mg / mL, concentration, with respect to a reference formulation ARCOXIA® of 90 mg in *Wistar Rattus norvegicus* rats. The samples studied consisted of prefilled syringes of ECOXIB®BLISPACK of 90 mg / ml assigned with the letter (T1) for lot 16088 and as a reference (R) ARCOXIA® tablets of 90 mg lot 17553. The protocol consisted of administering a single intramuscular dose of the ECOXIB®BLISPACK formulation and an oral formulation of ARCOXIA®, 10 mg / kg in each case to 12 rats, after a 12-hour fast, through a completely randomized design, to later determine the plasmatic concentrations of the drug in predetermined periods of time until 24 hours by means of high pressure liquid chromatography. With the data of plasma concentrations, the average plasma profile was constructed, at the time the ABC or pharmacokinetic parameters were obtained: 64.2516  $\mu\text{g} / \text{mL} \cdot \text{h}$ ,  $C_{\text{máx}}$ : 4.3233  $\mu\text{g} / \text{mL}$  and  $t_{\text{máx}}$ : 1h for T1 and ABC<sub>o-t</sub>: 47, 7209  $\mu\text{g}/\text{mL} \cdot \text{h}$ ,  $C_{\text{máx}}$ : 3,7715  $\mu\text{g} / \text{mL}$  and  $t_{\text{máx}}$ : 4h for R. Finally, the relative bioavailability was calculated resulting in a percentage of 134.6%. In conclusion, through the pharmacokinetic parameters it can be appreciated that the ECOXIB®BLISPACK formulation administered intramuscularly reaches a higher plasma concentration and has a faster action with respect to the reference formulation.

**Key Words:** <BIOCHEMISTRY>, < PHARMACY>, < RELATIVE BIOAVAILABILITY>  
<ANTI-INFLAMMATORY>, <ECOXIB®BLISPACK>, < PHARMACOKINETIC  
PARAMETERS>

## INTRODUCCIÓN

Hoy en día la industria farmacéutica ha llegado a consolidarse como una de las entidades más importantes en la economía mundial, al ser un sector industrial que contribuye al desarrollo de tratamientos médicos pero que a la vez produce ganancias millonarias anualmente, y se ha llegado a cuestionar la calidad de los medicamentos que esta produce debido a que hay una duda razonable de sí el medicamento genérico ofrecerá la misma respuesta que el original (Rodríguez, A. 2014, Pp. 2.).

Numerosos estudios biofarmacéuticos y clínicos han revelado que formas farmacéuticas pertenecientes a un mismo medicamento y que contienen la misma dosis son capaces de producir efectos terapéuticos completamente diferentes, lo cual no confirma la misma biodisponibilidad, como por ejemplo dos cápsulas o comprimidos manufacturados por distintos fabricantes de formas farmacéuticas semejantes de un mismo laboratorio farmacéutico pero perteneciente a distintos lotes de elaboración (Franco-Ospina, Matiz-Melo, & Pájaro-Bolívar, 2012).

Además, la investigación farmacéutica de los últimos años, ha facilitado una gran cantidad de evidencias que declaran que la eficacia terapéutica de un fármaco se da en función de la acción farmacológica o terapéutica de su o sus ingredientes activos, la forma de dosificación que lo contiene, la vía de administración utilizada y por factores intrínsecos relativos a la propia formulación que pueden ser la naturaleza y composición estructural tanto del principio activo como de los constituyentes sobrantes de la fórmula como son los excipientes y coadyuvantes (Beltrán B, 2004).

Cuando se administra un medicamento, la cantidad de principio activo y la velocidad con la que este llega al organismo y desaparece de él están condicionadas por diversos factores, fundamentalmente la forma farmacéutica, la vía de administración y las condiciones fisiológicas del paciente (Aleixandre A., 2008).

La biodisponibilidad es un modelo de estudio que permite relevar estas diferencias y que se puede realizar en humanos o en animales de experimentación, posibilitando así la determinación de la cantidad y de la velocidad con la que el principio activo queda a disposición del organismo a nivel del receptor o del sitio de acción, a más de que gracias a este tipo de estudios un medicamento puede ser denominado seguro y eficaz cuando su formulación, diseño y desarrollo es biodisponible. Dentro de la gran variedad de métodos de análisis que se conocen para la identificación de compuestos químicos estructuralmente definidos, los métodos instrumentales son los más ampliamente empleados para estudios de biodisponibilidad de fármacos (Ballesteros, 2017).

El principio esencial de la terapéutica farmacológica es alcanzar que el fármaco llegue al lugar de acción y logre mantenerse a concentraciones adecuadas y convenientes durante el tiempo requerido para conseguir el efecto terapéutico, desde este principio se infiere la importancia de la determinación de la biodisponibilidad relativa de etoricoxib que se incorpora al organismo y la velocidad a la que lo hace, y con ello poner a disposición de la sociedad medicamentos de calidad (Franco-Ospina et al., 2012).

Respecto al medicamento, motivo de este estudio el etoricoxib es un antiinflamatorio usualmente recomendado para el tratamiento sintomático de las osteoartritis, artritis reumatoide y dolor e inflamación asociados a la artritis gotosa aguda y que se metaboliza en casi un 99% en el hígado (Riendeau et al., 2001).

## **OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

### **Objetivo general**

Determinar la biodisponibilidad relativa de una formulación de administración intramuscular de etoricoxib de Ginsberg Ecuador S.A. en ratas de laboratorio, respecto a una formulación de referencia.

### **Objetivos específicos**

1. Establecer un protocolo de extracción del principio activo etoricoxib que permita una recuperación aceptable.
2. Determinar la concentración plasmática de etoricoxib en cada uno de los tratamientos mediante, cromatografía líquida de alta presión (HPLC).
3. Estimar los parámetros farmacocinéticos tras la administración de dosis única de una formulación de administración intramuscular de etoricoxib en ratas *Wistar* a partir de la curva plasmática a través de un análisis no compartimental.

# CAPÍTULO I

## 1. MARCO TEÓRICO REFERENCIAL

### 1.1 Inflamación

#### 1.1.1 *Definición*

La inflamación es un proceso inmune que se da como respuesta a la presencia de un daño a nivel tisular, este proceso tiene como objetivo neutralizar la amenaza externa y reparar el daño causado por el mismo, se trata de un proceso complejo que implica la acción de los sistemas nervioso, inmune y endócrino. Como respuesta a la infección o la lesión, diversas clases de glóbulos blancos se transportan por el torrente sanguíneo hasta el lugar de la infección y solicitan más glóbulos blancos. La inflamación suele ceder cuando la amenaza de infección o lesión desaparece. (García, A.2000, p.353).}

La inflamación puede producir:

- Dolor
- Enrojecimiento
- Calor
- Rigidez o pérdida de la movilidad

#### *Proceso de inflamación*

El proceso de inflamación se puede dividir en 5 etapas:

**Tabla 1-1: Proceso de inflamación.**

<b>ETAPAS</b>	<b>DESCRIPCIÓN</b>
Liberación de mediadores	Luego de ocurrido el daño, se acumulan los factores activos de complemento, el C3a y el C5a, los cuales estimulan la liberación del mastocito que es el principal agente activo en esta etapa.
Acción de los mediadores	Junto con el mastocito aparecen otros mediadores que son: mediadores preformados (histamina, enzimas proteolíticas, factores quimiotácticos y heparina) y mediadores sintetizados de novo ( PGE2 y LTB4 ) que producen alteraciones vasculares que permiten la llegada de las moléculas al foco inflamatorio y la producción de edema
Llegadas de células inmunes	El proceso anteriormente mencionado facilita la llegada en fase inicial de moléculas (Inmunoglobulinas, factores del complemento, factores de coagulación) y en fase tardía de células (polimorfonucleares)
Regulación del proceso inflamatorio	Ciertos mediadores regulan la respuesta inmune a través de los siguientes elementos: histamina, PGE, agonistas autonómicos
Reparación	A través de los fibroblastos se produce la reparación del área afectada.

**Realizado por:** Parco, M. 2018

### **1.1.2 Clínica de la inflamación**

Las manifestaciones clínicas son las siguientes:

**Dolor.** Se produce como respuesta a la agresión y a la estimulación de las terminaciones nerviosas

**Rubor.** El aumento del flujo vascular en la zona produce enrojecimiento

**Calor.** El incremento del metabolismo en la zona afectada genera un aumento de la temperatura

**Tumor.** La acumulación de agua en el intersticio se manifiesta en un aumento de volumen es decir la formación de un bulto.

**Impotencia funcional.** Se produce como reacción al dolor (García-Alonso, 1998, p.2).

### 1.1.3 Tipos de inflamación

Como podemos observar en la tabla 1. Las diferencias entre una inflamación clásica es decir aguda o subaguda no solo se diferencia por la duración, sino también por factores celulares, mediadores químicos y por supuesto la presencia de enfermedades subyacentes.

	Inflamación clásica	Inflamación sistémica de grado bajo
Duración	Aguda, subaguda	Crónica
Ubicación	Localizada	Sistémica, tejido insulino dependiente
Infiltrado celular	Neutrófilos, eosinófilos, células NK, linfocitos T, macrófagos	Macrófagos, linfocitos T
Citocinas y factores solubles	TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, ERO	TNF- $\alpha$ , IL-6, proteína C reactiva, ERO
Activadores	PAMP y DAMP	DAMP metabólicos
Lesión tisular	Presente	Ausente
Patologías relacionadas	Colitis, peritonitis, SRIS, etc.	Dislipidemia, aterogénesis, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica

**Figura 1-1:**Diferencias entre inflamación crónica y aguda

**Fuente:** León, J. 2015. P.545

### 1.1.4 Mediadores de la inflamación

Si también pueden ser producidos por células del foco inflamatorio se encuentran libremente en el plasma, los mismos para ejercer su actividad se encuentran unidos a receptores específicos ubicados en las dianas biológicas, que por lo general liberan otros mediadores ocurriendo así un mecanismo de ampliación (García, 2008).

Existen dos tipos de mediadores:

- Mediadores derivados de las células

- Mediadores plasmáticos de la inflamación

Suelen originarse del plasma o de células, uniéndose a receptores específicos, mientras que otros presentan actividad enzimática, entre los más importantes se encuentran:

**Histamina:** Amina producida por células cebadas y basófilos, cuando ocurre la liberación de la misma se estimula la bradiquinina y las fracciones del complemento. Reaccionan principalmente sobre los receptores H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>, produciendo así una vasodilatación e incremento de la permeabilidad ,efectos inhibidores o reguladores de la inflamación (Bordes Gonzales, Martinez Beltrán, García Olivares, & Guisado Barrilao, 2010).

**Serotonina:** mediador clave en la fisiología del estado de ánimo, función vascular en el proceso inflamatorio y motilidad gastrointestinal ,su liberación es estimulada cuando la misma entran en contacto con el colágeno,la trombina , el Adenosin difosfato (ADP) y los complejos antígeno-anticuerpo (Instituto de Psicofarmacología, 2017).

**Prostaglandinas:** Son pequeñas moléculas lipídicas que regulan numerosos procesos orgánicos .Su producción comienza con la liberación de ácido araquidónico o eicosanoico de los fosfolípidos de las membranas celulares por acción de la fosfolipasa A<sub>2</sub> en respuesta a estímulos inflamatorios .El ácido araquidónico es convertido en PGH<sub>2</sub> por las enzimas ciclo-oxigenasas COX-1 y COX-2. Se considera que COX-1 se expresa constitutivamente en la mayoría de los tejidos y actúa para mantener procesos homeostáticos como la secreción del moco o la función renal ,la COX-2 por el contrario ,es una enzima inducible y está involucrada, primariamente en la regulación de la inflamación (García, 2008).

## 1.2 Tratamiento farmacológico de la inflamación

La modulación de la respuesta inflamatoria se da en base a fármacos, terapia física y a cirugía. En el caso se los fármacos se podrían decir que actúan sobre los mediadores y son los siguientes:

### 1.2.1 Antiinflamatorios no esteroideos.

Es un conjunto heterogéneo de fármacos que incluye a los inhibidores de la ciclooxigenasa (COX) sean estos selectivos o no. Además de emplearse como antiinflamatorios, antipiréticos y analgésicos también son utilizados en enfermedades como: osteoartritis, artritis reumatoides y disturbios musculoesqueléticos (Batlouni, M, 2009, p. 3).

Dentro de este grupo de fármacos también se encuentra el ácido acetilsalicílico que actúa inhibiendo la COX pero por un mecanismo diferente. Los efectos terapéuticos de los AINES se basan en inhibir la producción de prostaglandinas que son un conjunto de sustancias que regulan varias funciones dentro del organismo. Dentro de los AINES encontramos:

**Tabla 2-1:** Clasificación de los antiinflamatorios

<b>Clasificación</b>	<b>Fármacos dentro del grupo</b>
Salicilatos	- Ácido acetilsalicílico - Diflunisal
Derivados del paraaminofenol	- Acetaminofen
Derivados del ácido acético	- Indometacina - Sulindac - Fenamátos - Ácido metafenámico - Meclofenamato - Ácido flufenámico - Tolmetín - Ketorolaco
Derivados del ácido propiónico	- Ibuprofeno - Narproxeno - Cetoprofen - Furbiprofen - Oxaprozina
Derivados de los ácidos enólicos	- Piroxicam - Meloxicam - Nabumetona
Inhibidores selectivos de la COX-2	- Celecoxib - Valdecoxib - Etericoxib

**Realizado por:** Parco, M. 2018

### *1.2.1.1 Salicilatos*

La aspirina perteneciente a este grupo es el antiinflamatorio más consumido alrededor del mundo, tiene también un efecto antiplaquetario, se caracteriza por ser muy irritante razón por la cual solo se puede administrar por vía tópica. Respecto a la farmacocinética, los salicilatos en su absorción dependen de varios factores como la forma farmacéutica, la dosis, el pH superficial y el tiempo de vaciamiento gástrico. En la distribución se dice que se distribuye por un proceso pasivo y la unión a proteínas depende de la dosis, el metabolismo se da por un proceso de primer orden, con una vida media entre 15 y 20 minutos (Chaverri, R. et. al. 2006. Pp. 145).

### *1.2.1.2 Derivados del paraaminofenol*

Se encuentra el acetaminofén, un antiinflamatorio débil que también muestra acción como analgésico y antipirético. En cuanto a su farmacocinética, alcanza el nivel máximo de concentración plasmática entre 30 y 60 min, tiene una unión a proteínas entre 20 y 50% con una semivida de 2 h dando como metabolitos: conjugados con glucoronato y conjugados con ácido sulfúrico (Saavedra S et al., 2011).

### *1.2.1.3 Derivados del ácido acético*

Dentro de estos se encuentran:

- Derivados del ácido indolacético: Indometacina, sulindac, acemetacina, etodolaco.
- Derivados del ácido feniácético: Diclofenáco, fentiazac y aceclofenac.
- Derivados del ácido pirrolacético: Ketorolaco y tolmentin.

#### 1.2.1.4 Derivados del ácido propiónico

Entre estos fármacos encontramos al ibuprofeno cuya farmacocinética se caracteriza por alcanzar un nivel máximo de concentración plasmática entre 15 a 30 min., con una unión a proteínas del 99% y una semivida de 2-4 h. El naproxeno que alcanza su nivel máximo de concentración plasmática en 60 min. con una unión a proteínas del 99% y una semivida de 14 H (Ruiz, A, Mantecón, Marta, & Grau León, 2002).

#### 1.2.1.5 Derivados del ácido enólico

Dentro de este grupo se encuentran:

- Piroxicam: Alcanza su nivel máximo de concentración plasmática entre 3 a 5 h. con una unión a proteínas del 99% y una semivida de entre 45- 50 h.
- Meloxicam: Alcanza su nivel máximo de concentración plasmática entre 2 a 4 h. con una unión a proteínas del 97% y una semivida de entre 3-6 h.
- Nabumetona: Alcanza su nivel máximo de concentración plasmática entre 3 a 6 h. con una unión a proteínas del 99% y una semivida de 24 h (Goodman & Gilman, 2012).
- 

#### 1.2.1.6 Inhibidores selectivos de la cox-2

- **Celecoxib.** Alcanza su nivel máximo de concentración plasmática entre 2 a 4 h. pudiéndose retrasar por las comidas, con una unión a proteínas del 97% y una semivida entre 6 – 12 h.
- **Valdecoxib** Alcanza su nivel máximo de concentración plasmática entre 2 a 4 h. con una unión a proteínas del 98% y una semivida de 7-8 h (Goodman & Gilman, 2012).

- **Etoricoxib.**

### 1.3 Etoricoxib

**Etoricoxib** (5-chloro-6'-methyl-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2,3'-bipyridine).

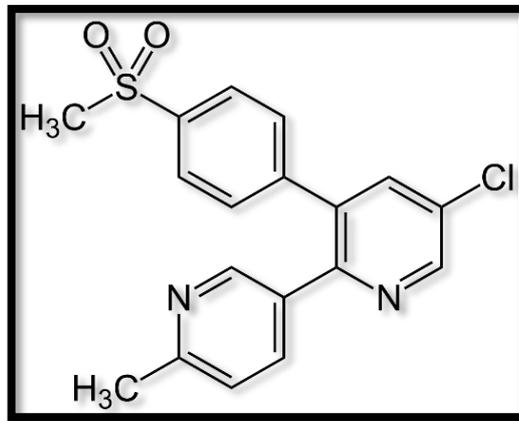


Figura 2.1- Estructura química

Fuente: (Goodman & Gilman, 2012)

Representa una segunda generación de ciclooxigenasa (COX-2) inhibidores que se han desarrollado para el tratamiento de muchas enfermedades inflamatorias causando menos complicaciones gastrointestinales que los antiinflamatorios tradicionales ,dicho fármaco es bien absorbido por vía oral y después de una dosis diaria única de 120mg para adultos en ayunas ,el pico de concentración plasmática es de C<sub>max</sub>=3600ng/mL aproximadamente a 1h (t<sub>max</sub>) (Dalmora , y otros, 2008).

#### 1.3.1 Farmacocinética

El etoticoxib puede administrarse con o son alimentos, pero considerando que el efecto analgésico será más lento si toma con alimentos, el promedio de la biodisponibilidad oral es de aproximadamente 100%. La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente 92% y tiene una semivida prolongada de aproximadamente de 20 a 36 h. Es metabolizado extensamente antes de su excreción. Algunos estudios indican que los pacientes con disfunción hepática moderada

son propensos a la acumulación del fármaco y que por consiguiente se deben ajustar el intervalo de la dosis. La insuficiencia renal no modifica la depuración del fármaco (Goodman & Gilman, 2012).

### ***1.3.2 Indicación terapéutica***

Está indicado en adultos y adolescentes desde los 16 años de edad para el alivio sintomático de la artrosis, la artritis reumatoide (AR), osteoartritis, la espondilitis anquilosante, dolor y signos de inflamación asociados a la artritis gotosa aguda, tratamientos a corto plazo del dolor moderado asociado a cirugía dental, tratamiento del dolor musculoesquelético a corto plazo, dolor postoperatorio y la dismenorrea primaria (Goodman & Gilman, 2012).

### ***1.3.3 Mecanismo de acción***

Medicamento con acción antiinflamatorio no esteroideo inhibidor altamente selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX-2). Produce una inhibición dosis dependiente de la COX-2 sin inhibir la COX-1 a dosis de hasta 150 mg al día. No inhibe la síntesis gástrica de prostaglandinas y no tiene efecto sobre la función plaquetaria (Riendeau et al., 2001).

### ***1.3.4 Eficacia Clínica***

En un estudio se evaluó dos dosis de etoricoxib (60 y 90 mg) frente a naproxeno 1000 mg en sujetos con espondilitis anquilosante (EA). Concluyendo que todos los tratamientos fueron bien tolerados. Etoricoxib 60 y 90 mg controlan eficazmente el dolor en pacientes con EA, con 60 mg una vez al día como la dosis efectiva más baja para la mayoría de los pacientes (Goodman & Gilman, 2012).

En artritis reumatoide hay un ensayo experimental donde respaldan que etoricoxib, como un ejemplo de un AINE, proporciona eficacia sintomática en pacientes con artritis reumatoide en presencia de tratamiento concomitante con antirreumáticos modificadores de la enfermedad de fondo (bDMARD) y / o corticosteroides (Riendeau et al., 2001).

En el tratamiento de la hernia inguinal en un ensayo de un solo centro, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en un centro médico académico general, donde se concluyó que la adición de etoricoxib a la anestesia espinal como un régimen de protección multimodal puede mejorar el control del dolor después de la reparación de la hernia inguinal (Kyriakidis et al., 2011).

#### **1.4 Biodisponibilidad**

Según la FDA la biodisponibilidad es la velocidad y cantidad a la cual un fármaco o componente activo, absorbido a partir de la forma de dosificación que lo contiene, se hace disponible en su lugar de acción (Domenech J MJ,2013).

La definición muestra la relación que existe entre la velocidad y magnitud de la absorción con el acceso y estancia del fármaco en la biofase o lugar de acción terapéutica. La definición de la FDA es ideal desde un punto de vista filosófico, en cuanto a la concomitante existente entre la disponibilidad fisiológica de un determinado principio activo y su actividad farmacológica y terapéutica (Domenech J MJ,2013).

Sin embargo, plantea un problema práctico, el de evaluar la velocidad y magnitud del acceso de un principio activo al lugar de acción, la dificultad en resolver esta cuestión es justamente el motivo por el cual la Asociación de Farmacéuticos Americanos (APhA) propusiera la siguiente definición para la biodisponibilidad: Velocidad y magnitud a la cual un principio activo o componente activo, absorbido a partir de la forma de dosificación que lo contiene, alcanza la circulación sistémica (Rey, s. f,2012).

Resulta evidente que la entrada del fármaco a la circulación sistémica es un proceso que puede cuantificarse de forma objetiva, ya que es factible tomar muestras de sangre u orina y determinar la concentración de fármaco o medicamento en ella (Rey, s. f,2012).

En general los farmacocinetistas determinan y se sienten más identificados con la segunda definición y determinan a la biodisponibilidad como un parámetro biofarmacéutico que cuantifica la disponibilidad fisiológica de un determinado principio activo, es decir, cuantifica hasta qué

punto éste es capaz de adherirse, en forma inalterada, a la circulación sistémica y a qué velocidad se efectúa el proceso (Daza Calderón, 2010).

El acceso de un fármaco a la circulación sistémica depende de una serie de factores inherentes a sus propiedades fisicoquímicas y características farmacocinéticas, a la forma de dosificación que lo contiene (capacidad de ser liberado de esta forma de dosificación y de la velocidad de liberación) y al sustrato biológico al que va destinado como pueden ser factores fisiológicos y patológicos del organismo (Teuscher, 2012).

En general, para que un principio activo pueda absorberse, debe liberarse de la forma farmacéutica que lo contiene, disolverse previamente en la zona anatómica en que se encuentra y acceder por difusión al lugar de absorción. Cuando se administra un principio activo en solución y se determina su biodisponibilidad, ésta es un parámetro propio del principio activo, que define su comportamiento biofarmacéutico, acorde con la vía de administración utilizada (Daza Calderón, 2010).

Por el contrario, cuando se estima la biodisponibilidad de un señalado principio activo formulado en una forma de dosificación específica, este parámetro biofarmacéutico se usa como una medida de control biológico de calidad de la formulación ensayada. En cualquier caso, para determinar la biodisponibilidad de un fármaco se hace uso del estudio de la circulación del fármaco por todo el organismo, bien sea de sus niveles plasmáticos en la circulación sistémica o a través de la cuantificación del fármaco en otros fluidos biológicos, como puede ser la orina (Daza Calderón, 2010).

#### **1.4.1** Tipos de biodisponibilidad

Los estudios de biodisponibilidad se efectúan en su mayoría durante la fase de desarrollo farmacéutico, con el fin de obtener una forma farmacéutica que garantice una cantidad de fármaco biodisponible y una velocidad de ingreso a la circulación general de tal magnitud que aseguren el efecto terapéutico. En este sentido, los estudios pueden ser de biodisponibilidad absoluta (BA) y biodisponibilidad relativa (BR) («Absolute and Relative Bioavailability Definitions», 2013).

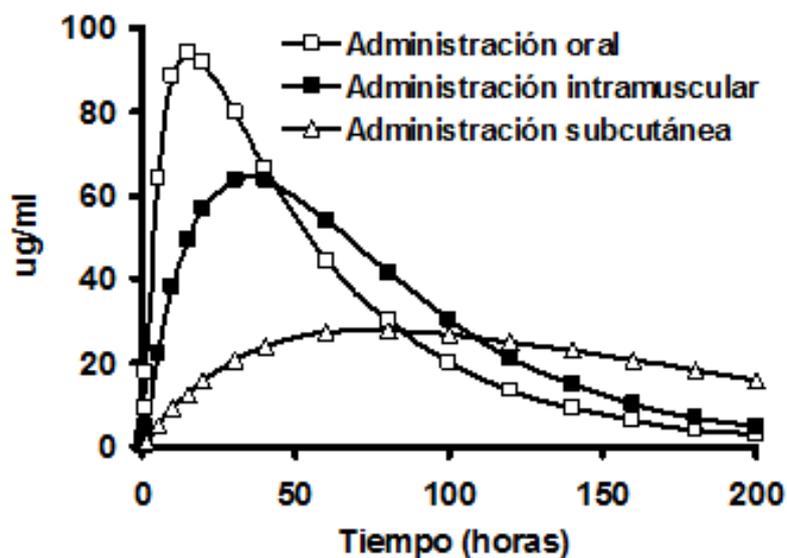
#### 1.4.1.1 *Biodisponibilidad absoluta*

La biodisponibilidad absoluta es la fracción o porcentaje de la dosis administrada de un fármaco que se absorbe en su totalidad en la circulación sistémica. Esta se estima a partir de la comparación de los valores del área bajo la curva (ABC), obtenidas tras las administraciones intravascular y extravascular de un mismo fármaco a la misma dosis equimolar (Gai, Thielemann, Muñoz, Telha, & Chávez G., 1993). Es decir se compara la cantidad total del fármaco que alcanza la circulación sistémica después de la administración de la forma farmacéutica de dosificación con la cantidad total que logra la circulación sistémica después de la administración de una dosis equimolar del activo en forma de administración intravenosa. Para ello se utiliza una inyección en bolo intravenosa como referencia para comparar la disponibilidad sistémica del medicamento administrado por varias vías, ya que cuando un fármaco es administrado por vía intravenosa, no tiene barreras de absorción (Absolute and Relative Bioavailability Definitions, 2013).

#### 1.4.1.2 *Biodisponibilidad relativa*

Esta se estima a partir de la comparación entre los valores de las ABC,  $C_{m\acute{a}x}$  y  $T_{m\acute{a}x}$  obtenidas de un mismo fármaco que fuera administrado por vía extravascular a una misma dosis equimolar. (Daza Calderón, 2010)

En este caso, siempre los estudios se realizan tomando como referencia (R) el comportamiento farmacocinético (ABC,  $C_{m\acute{a}x}$  y  $T_{m\acute{a}x}$ ) de una formulación o una vía de administración determinada, de manera que los resultados se expresarán en porcentaje de fracción biodisponible respecto de estos valores. Este tipo de estudio se realiza durante la fase de desarrollo de un fármaco como también para complementar ciertos aspectos regulatorios referidos a la comercialización del mismo (Kyug; 2011)



**Figura 3.1:** Perfiles plasmáticos tras la administración de un principio activo a idéntica dosis equimolar por vía oral, intramuscular y subcutánea

Fuente.(Díaz López, Uribe Velásquez, & Narváez Solarte, 2014)

#### 1.4.2 Determinación de la biodisponibilidad

Como indica la definición de la biodisponibilidad propuesta por la APhA: velocidad y magnitud a la cual un principio activo es absorbido a partir de la forma de dosificación que lo contiene y alcanza la circulación sistémica, se puede analizar en dicha definición un doble constituyente, por un lado magnitud, es decir, fracción de la dosis administrada que consigue inalterada la circulación sistémica y, por otro lado, velocidad a la que dicho proceso de acceso a la circulación sistémica tiene lugar (Colom et al., 1999).

##### 1.4.2.1 Parámetros farmacocinéticos

En el momento de evaluar la absorción de un fármaco es importante distinguir dos aspectos: velocidad e intensidad de absorción.

- La velocidad de absorción hace alusión a la mayor o menor rapidez con que un medicamento pasa al torrente sanguíneo.

- La intensidad indica el porcentaje de fármaco que llega a la circulación sanguínea («Drug Bioavailability - Clinical Pharmacology», s. f,2011).

### Constante de velocidad de absorción

Constante de primer orden y se expresa en  $t^{-1}$ . La velocidad de absorción viene dada por el producto de esta constante por la concentración de fármaco disponible en el lugar de absorción, y rige el proceso de desaparición del medicamento desde el sitio de administración /absorción. Esta constante puede ser estimada por medio del método de los residuales o por regresión no lineal ponderada de mínimos cuadrados (*Balap, Atre, Lohidasan, Sinnathambi, & Mahadik, 2016*).

Cuando un medicamento es administrado por vía extravascular debe considerar la existencia de un proceso competitivo de pérdida del fármaco en el lugar de absorción ya que una fracción de la dosis puede ser biotransformada (administración digestiva o parenteral), eliminada, o puede permanecer depositada en el sitio de inyección (*Teuscher, 2012*).

### **Concentración máxima plasmática**

Se logra tras la administración de un fármaco. Y viene expresada en unidades de concentración. Este parámetro es un indicador tanto de la cantidad de fármaco ingresado a la circulación general como de la velocidad de ingreso (*Teuscher, 2012*).

### **Tiempo máximo de concentración plasmática**

Tiempo necesario para conseguir la máxima concentración plasmática. Se expresa en unidades de tiempo. Para expresar la biodisponibilidad en magnitud se hace referencia a la fracción de la dosis administrada que logra llegar al torrente sanguíneo y que por tanto queda disponible para unirse a la diana farmacológica. El parámetro correspondiente es el área bajo la curva de niveles plasmáticos (*Domenech J.,2013*).

## Área bajo la curva

Es un parámetro que indica el grado o la intensidad de absorción que se alcanza tras la administración de un fármaco. Corresponde al área existente entre el eje de abscisas y la curva que se logra al representar las concentraciones plasmáticas de un fármaco en función del tiempo. Se encuentra expresada en unidades de concentración por tiempo. Este valor puede ser calculado a partir de satos experimentales por medio del método trapezoidal o por ajuste de los datos mediante modelos exponenciales (Domenech J.,2013).

### **1.4.3** Factores que afectan a la biodisponibilidad de fármacos

#### *1.4.3.1 Fisiológicos*

Son los relacionados con el lugar de absorción. Contemplamos varios factores fisiológicos, entre los más importantes tenemos: la edad, el peso corporal, el sexo, el índice de la masa corporal, el tiempo de administración, el flujo sanguíneo el vaciado gástrico, la motilidad intestinal, el embarazo y el polimorfismo genético. La gran parte de los factores mencionados actúan directamente afectando el aclaramiento plasmático del medicamento, por consiguiente, cambiando o modificando su biodisponibilidad (Colom et al., 1999).

#### *1.4.3.2 Físicoquímicos*

Relacionados con el principio activo. Los factores relacionados con el principio activo son los relacionados al mismo, que se obtienen en los estudios de pre formulación y que hacen referencia a todas aquellas propiedades físicoquímicas susceptibles de actuar en el proceso de absorción. Los primordiales son: el tamaño de partícula, el polimorfismo, el coeficiente de reparto, el pKa, la solubilidad y la velocidad de disolución (Colom et al, 1999).

### *1.4.3.3 Galénico-tecnológicos*

Relacionados con la forma de dosificación y el vehículo y la adición de sustancias que benefician la penetración de los fármacos (Colom et al., 1999).

## **1.5 Cromatografía líquida de alta presión**

Es una forma específica de cromatografía en columna utilizada para separar, identificar y cuantificar los compuestos activos. La HPLC utiliza principalmente una columna que contiene material (fase estacionaria), una bomba que mueve la (s) fase (s) móvil (s) a través de la columna y un detector que muestra los tiempos de retención y áreas de las moléculas analizadas (Yamaguchi, et al., 1998).

La cromatografía engloba a un conjunto de técnicas de análisis basadas en la separación de componentes de una mezcla y su posterior detección. Las técnicas cromatográficas suelen ser muy variadas, pero en todas ellas hay una fase móvil que consiste en un fluido (gas, líquido, o fluido supercrítico) que arrastra a la muestra con un flujo constante de presión proporcionado por una bomba, hasta llegar al punto donde es introducida la muestra. Siguiendo el flujo de presión la lleva a una columna donde se encuentra la fase estacionaria que se trata de un sólido o un líquido fijado en un sólido. Los componentes de la mezcla interactúan de distinta forma con la fase estacionaria y con la fase móvil. De este modo, los componentes atraviesan la fase estacionaria a distintas velocidades y se van separando. Después de haber pasado los componentes por la fase estacionaria y haberse separado, pasan por un detector que genera una señal que puede depender de la concentración y del tipo del compuesto (Sanabria, Martínez, & Baena, 2017).

### ***1.5.1 Análisis de medicamentos en plasma por HPLC***

En esta técnica de separación los analitos o la muestra se hace pasar por una columna, junto a un disolvente, lo que se conoce como fase móvil, mediante el uso de una bomba. La separación de los componentes se da por la interacción de la fase móvil con la fase estacionaria.

La cromatografía líquida de alta resolución se basa en la separación de los componentes de una mezcla de acuerdo con las interacciones químicas entre estos. Las muestras que se emplean para este tipo de análisis deben tener una pureza muy elevada para evitar el bloqueo de las columnas

por lo que en el caso de las muestras sanguíneas se procede a la desproteínización (Satyadev T, 2013, p. 3044)

Para el análisis de plasma sanguíneo es necesario que el método que se va a emplear sea muy sensible, específico, exacto, reproducible, y además rápido por lo que hasta hace algunos años el método más adecuado fue la espectrometría UV sin embargo la sensibilidad de este no era la

mejor, en la actualidad se cuenta con HPLC y métodos de inmunoensayo. (Heredia, Y. et. Al. 2016, p. 874)

### **1.6 Animales de experimentación**

Los animales de experimentación se consideran reactivos biológicos empleados para fines científicos por lo que se requiere de una producción estandarizada y de su cuidado para evitar al máximo posible su contaminación sin olvidar que se trata de un ser vivo que debe ser manipulado bajo principios éticos que garanticen su bienestar (Hernandez, S. 2006. P. 252).

Al emplear un animal de experimentación para pruebas farmacológicas se requiere una respuesta biológica la cual debe ser estable y reproducible, por lo cual es necesario controlar también su entorno es decir la alimentación, la limpieza y el entorno con el que interactúan (Gullace, F, 2003, p. 2).

Los animales de experimentación más usados son.

- COBAYO
- CONEJO
- HAMSTER
- RATON. Representan el 70% de los animales más usados
- RATA. Representan el 22% de los animales más usados.

## CAPÍTULO II

### 2. MARCO METODOLÓGICO

#### *2.1 Lugar de la investigación*

- ✓ Laboratorio de Animales de Experimentación – Bioterio – Escuela de Bioquímica y Farmacia – ESPOCH.
- ✓ Laboratorio de Análisis Clínico y Bacteriológico – Escuela de Bioquímica y farmacia – ESPOCH.
- ✓ Laboratorios de Control de Calidad – Industria Farmacéutica GINSBERG ECUADOR S.A.

#### *2.2 Tipo y Diseño de Investigación.*

La presente investigación es de tipo aplicado, nivel explicativo, con diseño experimental completamente aleatorizado. Mediante el presente trabajo se investiga *in vivo* la biodisponibilidad relativa de la formulación intramuscular de etoricoxib en ratas (*Wistar*), mientras que la parte experimental se realizó en el Bioterio de la Facultad de Ciencias de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo y posteriormente en los laboratorios de control de calidad de Ginsberg Ecuador S.A.

### **2.3 Unidad de Análisis**

En el presente trabajo para la determinación de la biodisponibilidad relativa de la formulación intramuscular de etoricoxib, se empleó como unidad de análisis 100 µL de plasma sanguíneo de ratas (*Wistar*).

### **2.4 Tamaño de Muestra**

Se utilizó 12 animales de experimentación (ratas *Wistar*) separadas en tres bloques cada bloque compuesto por 4 unidades experimentales, fue necesario aplicar la bioética en los animales de experimentación es decir utilizando el menor número posible de animales con el fin de alcanzar resultados válidos, comparables, reproducibles y confiables.

### **2.5 Selección de la muestra**

Las ratas blancas de especie *Wistar* se encontraban en condiciones óptimas para el estudio, con un período de ambientación de 14 días, con una edad comprendida entre tres y cinco meses de edad.

## **2.6 Materiales, equipos y reactivos**

### **2.6.1 Reactivo biológico**

Para la determinación de la biodisponibilidad relativa de la formulación intramuscular de etoricoxib se utilizaron ratas (*Wistar*)

#### **Descripción**

**Peso promedio:** 235 g

**Edad:** 3-5meses

**Sexo:** Hembras

Lugar de nacimiento: Bioterio de la facultad de Ciencias de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

**Condiciones ambientales:**

**Temperatura:** 25 °C ± 2

**Humedad relativa:** 60-70%

**Periodo de fotoluminiscencia :** Ciclo días/noche (12h/12h).

**Cama con:** Cambio cada 48 horas.

**Alimentación:** pellets de balanceado para roedor 15g/100g peso al día y agua purificada.

**Periodo de tiempo:** 15 días

### **2.6.2 Equipos**

- Balanza analítica
- HPLC marca SHIMADZU, Modelo PROMINENCE, serie L20235356057, compuesto por un detector UV-visible L 56057, una bomba L 51532 y un sistema operativo computacional Lab Solutions.
- Centrifuga (Labnet)
- Sonicador
- Vórtex

### **2.6.3 *Materiales de laboratorio***

- Balones aforados de 10 mL
- Filtro de poro 0.23  $\mu\text{m}$
- Micropipetas de 100 y 1000 mL
- Probeta
- Jeringuillas de 1mL
- Algodón
- Tubos cónicos
- Tubos tapa lila
- Tubos de vidrio de 4 y 6 mL
- Guantes, mascarilla, cubre zapatos
- Jaulas para ratas
- Bebederos para ratas
- Marcador
- Acuarelas

### **2.6.4 *Reactivos y otros***

- ECOXIB®BLISPACK 90 mg/mL (Intramuscular ) de GINSBERG ECUADOR S.A.
- ARCOXIA 90 mg ® (oral) comprimidos recubiertos de ACROMAX
- Acetonitrilo grado HPLC
- Carboximetilcelulosa al 0,5%
- Cloroformo
- Gas Nitrógeno
- Agua destilada

- Alcohol al 96%

## **2.7 Técnicas y métodos**

### **2.7.1 *Tratamiento de los animales de experimentación.***

Las ratas *Wistar* (hembras) con un peso de entre 196 y 258 g fueron adquiridas del Bioterio de la Facultad de Ciencias de Bioquímica y Farmacia. Cada una mantenida bajo una temperatura de  $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2$  y humedad de 60-70% con ciclo día/noche (12h/12h). Todos los animales tuvieron acceso libre acceso al agua y a los alimentos. Los animales fueron sometidos a ayuno durante la noche (12 horas), antes de cada experimento.

### **2.7.2 *Estudio farmacocinético in vivo en ratas.***

Los animales fueron divididos aleatoriamente en tres grupos de 4 animales a los que se les administraron etoricoxib de 90 mg/mL (10 mg/kg) por vía intramuscular (entre la cara lateral y la craneal de los músculos del muslo). En el primer grupo se tomaron muestras de sangre a los 0, 0.75, 4 y 10 h; del segundo grupo se obtuvieron muestras de sangre en 0.25, 1, 6 y 12 h y en el tercer grupo a las 0.5, 2, 8 y 24 horas. Solo cuatro muestras de sangre fueron recolectadas de cada animal dentro de las 24 h de la vena en un ángulo superficial de aproximadamente 5 cm de la punta de la cola. Las muestras fueron transferidas a tubos con EDTA y centrifugadas a 15000 rpm por 20 minutos, el plasma fue separado en tubos cónicos a  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  para su posterior análisis.

Siguiendo el mismo proceso se realizó el experimento en el que a los animales se les administró etoricoxib de 90 mg (10 mg/kg) por vía oral.

### **2.7.3 *Preparación de la muestra***

Se transfirieron 100  $\mu\text{L}$  de plasma sanguíneo en tubos de 6 mL, a los que fueron agregados 0.8 mL de cloroformo y agitados durante 2 minutos en un agitador vórtex, los mismos fueron sometidos a centrifugación por 30 minutos a 15000 rpm, inmediatamente el sobrenadante se transfirió a otro tubo limpio de 4 mL y fue evaporado el disolvente a sequedad bajo una corriente

suave de gas nitrógeno, el residuo se reconstituyó con 100  $\mu\text{L}$  de la fase móvil (agua:acetonitrilo 45:55) y finalmente se inyectaron 20  $\mu\text{L}$  de esta solución en el HPLC.

#### ***2.7.4 Preparación de la curva de calibración.***

La curva de calibración fue preparada a partir de una solución madre de 250  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de la que se tomaron alícuotas de 40 ,200 ,400 ,480 y 600  $\mu\text{L}$  para alcanzar concentraciones de 1 ,5 ,10 ,12 y 15 ppm, respectivamente.

#### ***2.7.5 Análisis por HPLC***

Para el análisis en el HPLC se llevó a cabo el método de Balap et al. (18)

##### **Condiciones cromatográficas:**

Columna: Xbridge C18; 50 mm x 4.6 mm

Longitud de onda: 280 nm

Flujo: 1 mL/min

Fase móvil: Acetonitrilo: Agua (55:45)

Volumen de inyección: 20  $\mu\text{L}$

#### ***2.7.6 Determinación de la biodisponibilidad relativa***

La biodisponibilidad relativa se determinó utilizando el método de Farmacocinética no Compartimental, basado en la teoría de los momentos estadísticos a través del uso de una herramienta de Microsoft Excel llamado SOLVER, este consiste en el cálculo de los diferentes parámetros farmacocinéticos detallados a continuación:

✓ **Tiempo medio de residencia (MRT)**

**Área bajo la curva (ABC)**

Se calcula por el método de los trapecios y se agrega la porción final:  $C^*/\lambda z$

✓ **Área bajo la curva de primer momento (ABCM)**

Se calcula por el método de los trapecios el área bajo la curva de la función  $C \cdot t$  y se agrega la estimación del ABCM que no se pudo calcular con datos experimentales.

$$ABCM = \sum (\text{trapecios } C \cdot t) + (C^* \cdot t^* / \lambda z) + C^* / (\lambda z)^2$$

$$MRT = \frac{ABCM}{ABC}$$

✓ **Aclaramiento plasmático o aclaramiento total**

$$Cl = \frac{D}{ABC}$$

✓ **Volumen de distribución**

$$Vd = \frac{DxABCM}{ABC^2}$$

✓ **Biodisponibilidad relativa**

$$F_r = \frac{AUC_{0-t} \text{ prue} \cdot D \text{ pru}}{AUC_{0-t} \text{ ref} \cdot D \text{ ref}}$$

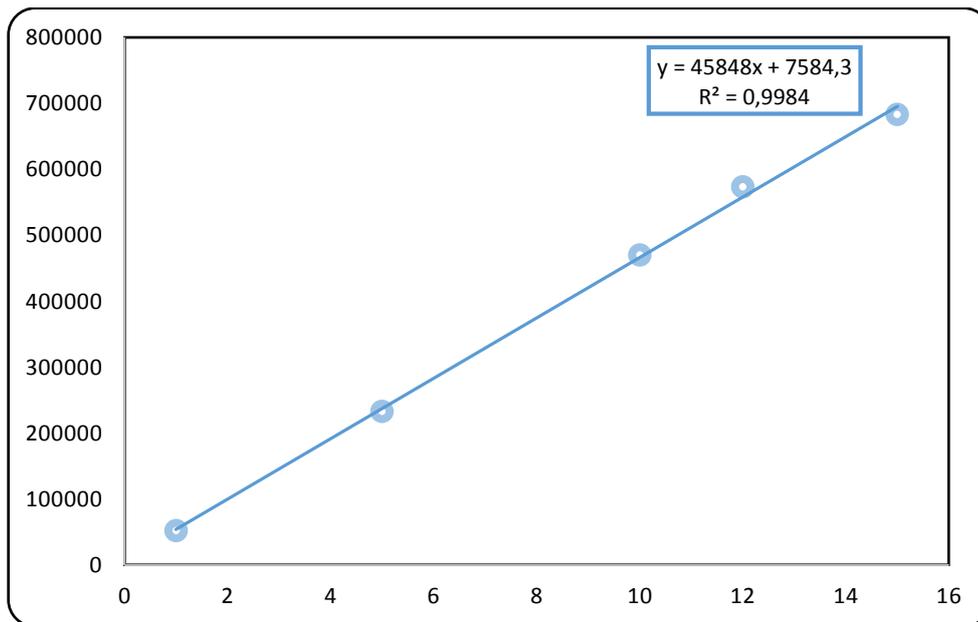
### CAPÍTULO III

#### 3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

**Tabla 1-3:** Resultados de la curva de calibración del estándar de etoricoxib empleada para la cuantificación del analito en plasma.

	<i>Concentración (ug/ml)</i>				
	<b>1</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>12</b>	<b>15</b>
<i>Promedio</i>	51868.00	232795.00	469511.67	572764.33	682462.67
<i>RSD</i>	0.0106	0.001637	0.005496	0.001185	0.001151

Realizado por. PARCO, M.2018



**Gráfico 1-3** Curva de calibración del estándar de etoricoxib utilizados para la cuantificación de analito en el plasma sanguíneo.

Realizado por: Parco, M. 2018

Una vez elaborada la curva de calibración del estándar de etoricoxib se obtiene la siguiente ecuación de la recta: Etoricoxib;  $y=45848x + 7584,3$

**Tabla 2-3: Recuperación de etoricoxib**

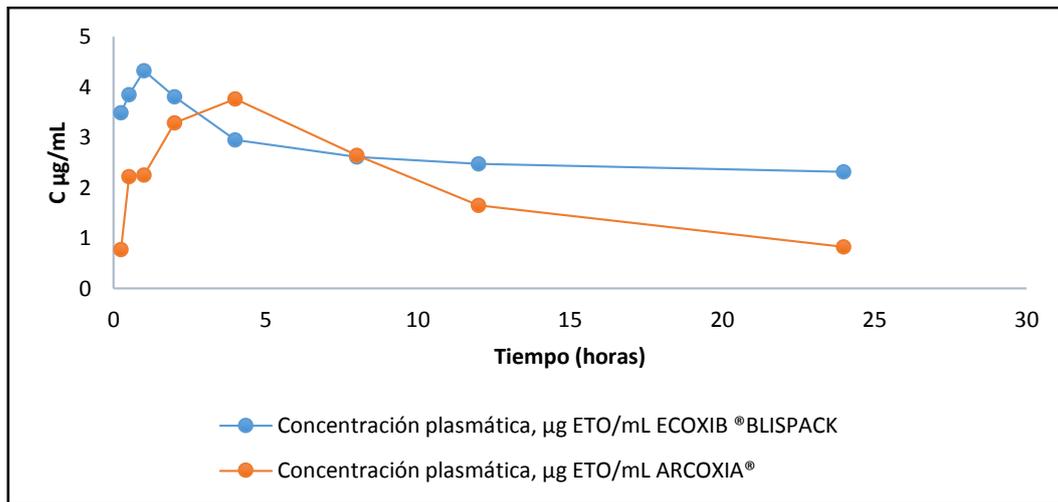
Concentración (ug/ml)	Área promedio solo etoricoxib	Área promedio etoricoxib+plasma	RSD	% de Recuperación
1	65879	51868.00	0.01060242	78.73
5	293105	232795.00	0.00163688	79.42
10	51058,665	469511.67	0.00549619	91.87
12	618111,325	572764.33	0.0011846	92.66
15	741531,778	682462.67	0.00115124	92.03
				Promedio: 86.94

Realizado por: Parco, M. 2018

**Tabla 3-3: Concentraciones plasmáticas promedio en el tiempo post administración de ECOXIB®BLISPACK y ARCOXIA®**

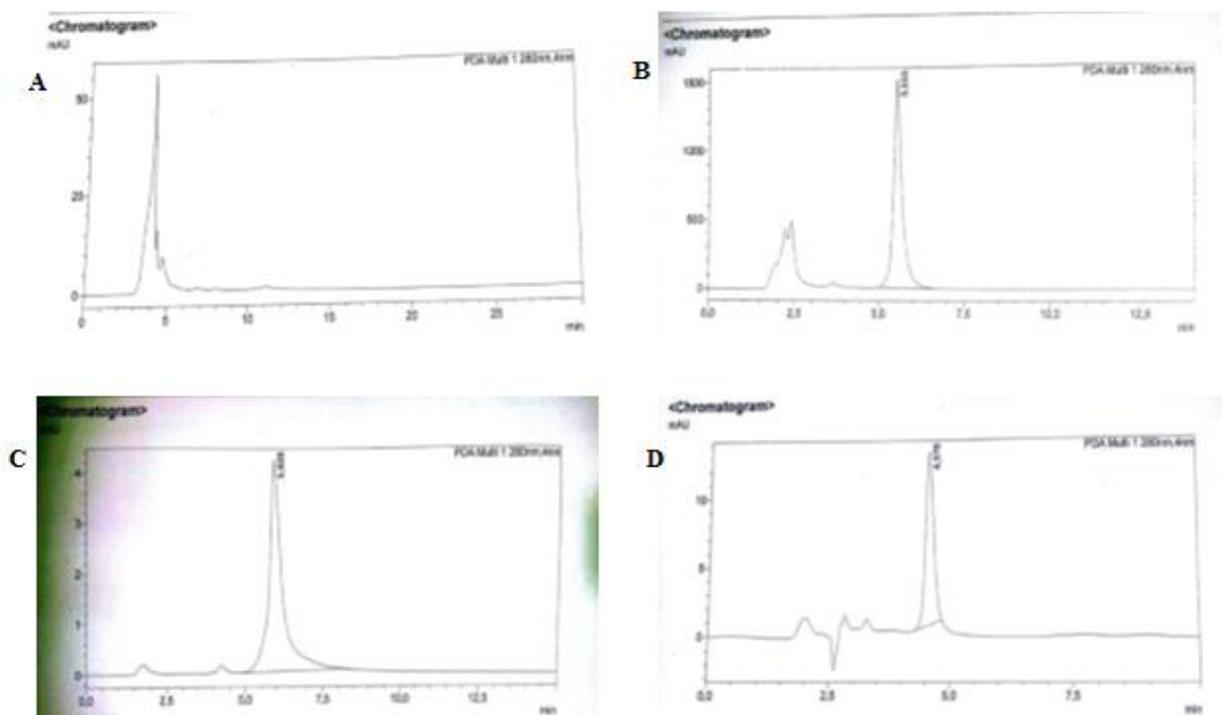
T(h)	ECOXIB®BLISPACK Administración Intramuscular(µg/mL)	ARCOXIA® Administración Oral. (µg/mL)
0.25	3.4901	0.7685
0.5	3.8553	2.2252
1	4.3332	2.2498
2	3.8111	3.2941
4	2.9554	3.7715
8	2.6133	2.6458
12	2.4716	1.6534
24	2.3135	0.8235

Realizado por: Parco, M. 2018



**Grafico 2-3:** Perfil de la concentración plasmática promedio en el tiempo del ECOXIB®BLISPACK y ARCOXIA®

Realizado por. Parco, M.2018



**Figura 1-3** (A) una muestra de plasma sin principio activo (B) muestra del plasma sanguíneo con estándar de etoricoxib (C) muestra plasmática con ECOXIB®BLISPACK al tiempo de 1h después de la administración (D) muestra plasmática con ARCOXIA® al tiempo de 4h después de la administración

Realizado por. PARCO, M.2018

**Tabla 4-3:** Parámetros farmacocinéticos para la formulación de ECOXIB®BLISPACK y ARCOXIA®

<i>Parámetro</i>	<i>ECOXIB®BLISPACK</i>	<i>ARCOXIA®</i>	<i>Unidad</i>
<b>LAMBDA_Z</b>	0,0071	0,07518	1/h
<b>T1/2</b>	97,2045	9,2186	H
<b>TMAX</b>	1	4	H
<b>CMAX</b>	4,3233	3,7715	µg/ml
<b>CLAST_OBS/CMAX</b>	0,5351	0,2183	
<b>AUC 0-T</b>	64,2516	47,7209	µg/ml*h
<b>AUC 0-INF_OBS</b>	388,6890	58,6728	µg/ml*h
<b>AUMC 0-INF_OBS</b>	53989,60911	827,7670	µg/ml*h^2
<b>MRT 0-INF_OBS</b>	138,9018	14,1081	H
<b>VZ/F_OBS</b>	3,6079	2,2667	(mg/kg)/(µg/ml)
<b>CL/F_OBS</b>	0,0257	0,1704	(mg/kg)/(µg/ml)/h

Realizado por. PARCO, M.2018

Cálculo de la biodisponibilidad relativa

$$F_r = \frac{AUC_{0-t \text{ prue}} \times D_{\text{ref}}}{AUC_{0-t \text{ ref}} \times D_{\text{pru}}}$$

$$F_r = \frac{64,2516 \mu \text{ g/ml} \cdot \text{h} \times \frac{90 \text{ mg/mL}}{90 \text{ mg}}}{42,7702 \mu \text{ g/ml} \cdot \text{h}} = 1.3464$$

La Biodisponibilidad relativa es del 134.6 %

**Donde:**

$F_r$  = Biodisponibilidad relativa

$AUC_{0-t \text{ prue}}$  = Área bajo la curva de concentración plasmática desde 0 hasta el último valor experimental, tiempo T de ECOXIB®BLISPACK.

$AUC_{0-t \text{ ref}}$  = Área bajo la curva de concentración plasmática desde 0 hasta el último valor experimental, tiempo T de ARCOXIA®.

**D<sub>pru</sub>**= Dosis administrada de ECOXIB®BLISPACK.

**D<sub>ref</sub>**= Dosis administrada de ARCOXIA®.

Previo al análisis del analito en el plasma de los animales de experimentación fue necesario realizar una curva de calibración como se muestra en la tabla N 1-3 la misma fue elaborada a concentraciones de 1, 5, 10, 12 y 15 µg/mL, con una linealidad aceptable, coeficiente de correlación de 0.9984, y desviación de estándar relativa < 0.05.

En la tabla 2-3 se puede apreciar el porcentaje de recuperación de etoricoxib, realizado previamente para establecer el protocolo de extracción del analito y posteriormente determinar cuantitativamente el etoricoxib en el plasma de los animales de experimentación (Sanabria et al., 2017).

El método de Balap et al. aplicado para la determinación de los parámetros farmacocinéticos y con ello la obtención de la biodisponibilidad relativa fue desarrollado con éxito. En primera instancia el Análisis fisicoquímico del producto ECOXIB®BLISPACK realizados en el laboratorio de control de calidad de GINSBERG ECUADOR S.A de la ciudad de Quito, se pueden apreciar en el Anexo A, este análisis demostró que el producto cumple con las especificaciones proporcionadas por la empresa, en cuanto a identidad y valoración (Balap et al., 2016).

El progreso de la concentración plasmática promedio en el tiempo post administración intramuscular del ECOXIB®BLISPACK y por administración oral del ARCOXIA® se pueden apreciar en el grafico 2-3 así también se puede observar la diferencia de la concentración máxima plasmática entre las dos formulaciones que a pesar de tener idéntica dosis su forma farmacéutica de jeringa prellenada (ECOXIB®BLISPACK) y comprimidos (ARCOXIA®) muestran una absorción en el sistema circulatorio distinta (Caturla, Amat, Reinoso, Córdoba, & Warrelow, 2006).

Los parámetros farmacocinéticos obtenidos mediante un análisis farmacocinético no compartimental basado en la teoría de los momentos estadísticos se muestran en la tabla 3-3, ECOXIB®BLISPACK y ARCOXIA® fueron absorbidos por el sistema circulatorio alcanzado una concentración máxima de 4,3233 µg/mL y 3,7715 µg/mL a la 1 h y 4 h respectivamente después de la administración (Cuesta González et al., 2005).

Así también, se puede apreciar en los resultados de la figura 4-3 donde se expresan los cromatogramas obtenidos del estudio en mención, en el cromatograma A se puede apreciar la inexistencia de concentraciones de ECOXIB®BLISPACK y ARCOXIA® en una muestra de plasma utilizada como blanco. el cromatograma B indica una muestra del estándar de etoricoxib utilizado para la curva de calibración con una concentración de 15µg/mL, el cromatograma C

expresa una muestra plasmática del ECOXIB®BLISPACK extraída a las 4 horas de los animales de experimentación, mientras que el cromatograma D señala una muestra plasmática de ARCOXIA® extraída a 1 hora de los animales de experimentación.

Para la determinación de la biodisponibilidad relativa es decir la cantidad de fármaco libre ingresado a la circulación y la velocidad de este, se obtuvieron tres parámetros específicamente expresados en la tabla 3-3 el área bajo la curva de la concentración plasmática, la concentración en función del tiempo ( $AUC_{0-t}$ ) (Yarasca, Granara, Pérez, Vilchez, & Cáceres, s. f.), la máxima concentración plasmática ( $C_{max}$ ) y el tiempo al cual alcanza la máxima concentración ( $T_{max}$ ), así pues se estima la biodisponibilidad del ECOXIB®BLISPACK con un porcentaje de 134.64%

## CONCLUSIONES

El protocolo establecido para la extracción del principio activo etoricoxib, permitió una recuperación aceptable del activo (dada la complejidad de la matriz) a partir de las muestras plasmáticas de aproximadamente 86.94%.

Mediante cromatografía líquida de alta eficiencia se cuantificó el ECOXIB®BLISPACK y ARCOXIA® en plasma sanguíneo aplicando satisfactoriamente la metodología de Balap et al.

Los parámetros farmacocinéticos obtenidos a saber indican  $ABC_{0-t}$ , cantidad de fármaco ingresado a la circulación fue relativamente mayor frente al medicamento referente con valores de 64.25  $\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$  y 47.72  $\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$  para ECOXIB®BLISPACK y ARCOXIA® respectivamente.

Se determinó la biodisponibilidad relativa de la formulación de administración intramuscular de ECOXIB®BLISPACK de Ginsberg Ecuador S.A. en ratas de laboratorio Wistar con un porcentaje de 134.64% para ello se determinaron los parámetros farmacocinéticos como el área bajo la curva, la concentración máxima del analito y el tiempo máximo del mismo utilizando como referencia ARCOXIA® comprimidos de administración oral a través de una investigación tipo aplicado, nivel explicativo, con diseño experimental completamente aleatorizado.

En conclusión, a través de los parámetros farmacocinéticos se puede apreciar que la formulación ECOXIB®BLISPACK administrado por vía intramuscular alcanza una mayor concentración plasmática y el tiempo de acción es inmediato.

## **RECOMENDACIONES**

- Se recomienda realizar un estudio de la bioequivalencia en voluntarios humanos de ECOXIB®BLISPACK, acatando la normativa nacional para el propósito.
- Se recomienda de un entrenamiento previo para la extracción de sangre en animales de experimentación.
- Se recomienda establecer en primera instancia una metodología aceptable para la cuantificación de principios activos en plasma sanguíneo y tratamiento del mismo.

## **BIBLIOGRAFÍA.**

**Alvarado, A.** *Estudio de la biodisponibilidad relativa de una formulación multifuente de sulfametoxazol respecto al medicamento referente.* 2016. Horiz. Med. vol.16 no.3 Lima. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-558X2016000300003](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2016000300003)

**Batlouni, M.** *Antiinflamatorios No Esteroides: Efectos Cardiovasculares, Cerebrovasculares y Renales.* 2009. Instituto Dante Pazzanese de Cardiología, São Paulo, SP – Brasil. Pp. 3. Disponible en: [http://www.scielo.br/pdf/abc/v94n4/es\\_v94n4a19.pdf](http://www.scielo.br/pdf/abc/v94n4/es_v94n4a19.pdf)

**ChaverrI, R. et. al.** *Intoxicación aguda por Ácido Acetilsalicílico. Parte 1: farmacología y fisiopatología.* 2006. Revista Clínica de la Escuela de Medicina. Costa Rica. Pp. 145. Disponible en: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/clinica/article/download/23072/23299>

**Diaz, C.** *Estudio de biodisponibilidad relativa de una formulación oral de quetiapina y uso del fármaco En Chile.* 2009. Universidad de Chile. Pp.6-7. Disponible en: [http://repositorio.uchile.cl/tesis/uchile/2009/qf-diaz\\_c/pdfAmont/qf-diaz\\_c.pdf](http://repositorio.uchile.cl/tesis/uchile/2009/qf-diaz_c/pdfAmont/qf-diaz_c.pdf)

**Domenech J MJ.** *Biodisponibilidad in vivo.* In Domenech J MJ. Tratado general de biofarmacia y farmacocinética. España: COFA; 2013. p. 606-608.

**Gullace, F.** *El Animal de Laboratorio Como Reactivo Biológico.* 2003. Carrera de Técnicos para Bioterio. Universidad de Buenos Aires -Argentina. Pp. 2. Disponible en: <http://dpd.fvet.uba.ar/cartelera/00013655.pdf>

**Garcia de lorenzo y mateos, A. et. al.** *Respuesta inflamatoria sistémica: fisiopatología y mediadores.* 2000. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario La Paz. Pp. 353.

Disponible en:  
<http://www.medintensiva.org/index.php?p=watermark&idApp=WMIE&piiItem=S0210569100796227&origen=medintensiva&web=medintensiva&urlApp=http://www.medintensiva.org/&estadoItem=S300&idiomaItem=es>

**García-alonso, I.** *La inflamación*. 1998. Inflamación y cirugía. Universidad del País Vasco. Pp.2.  
Disponible en:  
<http://www.oc.lm.ehu.es/Fundamentos/patologia/Apoyo/Cap%201%20La%20inflamaci%F3n.pdf>

**Goodman & Gilman.** *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. (2006). McGRAW-HILL Interamericana. México. D.F. Disponible en:  
<https://oncouasd.files.wordpress.com/2015/06/goodman-farmacologia.pdf>

**Heredia, Y.** Desproteinización de muestras de suero y plasma para el estudio analítico de carbamazepina. 2016, Rev. Cubana Quím. Universidad de Oriente, Santiago de Cuba, Cuba. Pp. 874. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ind/v28n3/ind10316.pdf>

**Hernández, S.** *El modelo animal en las investigaciones biomédicas*. BIOMEDICINA, 2006, Universidad de Montevideo – Uruguay. Pp.252-256. Disponible en:  
<http://www.um.edu.uy/docs/revistabiomedicina/2-3/modelo.pdf>

**León, J. et. al.** *Inflamación sistémica de grado bajo y su relación con el desarrollo de enfermedades metabólicas: de la evidencia molecular a la aplicación clínica*. 2015. Cirugía y cirujanos – Revista Mexicana de Cirugía. Pp. 545. Disponible en:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009741115001188>

**Maldonado, R.** “Evaluación Físico-química In Vitro de la capacidad de Gastroresistencia Y Disolución En Medicamentos Antiulcerosos”. 2002. Universidad de Guayaquil. Pp. 12-13. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/753>

**Palma-Aguirre, J.** *Medicamentos genéricos, biodisponibilidad y bioequivalencia.* 2000. Gac Méd México. Disponible en; [https://www.anmm.org.mx/bgmm/1864\\_2007/1998-134-4-491-494.pdf](https://www.anmm.org.mx/bgmm/1864_2007/1998-134-4-491-494.pdf)

**Rodriguez, A.** *La realidad detrás de las farmacéuticas: sendas de una posmodernidad que no perdona.* 2014. Enfermería actual en Costa Rica. Pp. 2. Disponible en: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/enfermeria/article/view/13836>

**Satyadev T. et. al.** *Development and Validation Of High Performance Liquid Chromatographic Method For The Determination Of Etoricoxib In Human Plasm.* 2003. Pharmaceutical Research & Development Laboratory, Corpuscle Research Solutions, Visakhapatnam. PP. 3044. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/3bc2/3f2807b05b84c4acf7d050ce41315242d45c.pdf>

**Álvarez.** *Absolute and Relative Bioavailability Definitions.* 2013. Disponible en: <http://www.pharmamirror.com/knowledge-base/pharmaceutical-dictionary/absolute-relative-bioavailability/>

**Balap, et al.** *Pharmacokinetic and pharmacodynamic herb-drug interaction of Andrographis paniculata (Nees) extract and andrographolide with etoricoxib after oral administration in rats.* 2016. *Journal of Ethnopharmacology*, 183, 9-17. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.11.011>

**Ballesteros, M. G..** *Desarrollo y caracterización de nanosistemas farmacéuticos de administración ocular para aumentar la biodisponibilidad de sustancias activas poco hidrosolubles* 2017 (<http://purl.org/dc/dcmitype/Text>). Universidad Complutense de Madrid. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=148757>

**Beltrán B, C.:** *Farmacocinética y farmacodinamia de antimicrobianos: Utilidad práctica. Revista chilena de infectología*, 21, 39-44. (2004) Disponible en: <https://doi.org/10.4067/S0716-10182004021100008>

**Caturla, et al.** *Racemic and chiral sulfoxides as potential prodrugs of the COX-2 inhibitors Vioxx® and Arcoxia®.* *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16(12), (2006) 3209-3212. Disponible en : <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.03.052>

**Colom, et al.** *Absolute bioavailability and absorption profile of cyanamide in man.* *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, (1999).27(4), 421-436.

**Cuesta F.** *Bioequivalence of two metformin formulations: 850 mg tablets in healthy colombian volunteers.* *Iatreia*, (2005). 18(3), 289-301.

**Daza M. L.** *Biodisponibilidad y bioequivalencia in vitro en cápsulas de amoxicilina de 500 mg comercializados en Bolivia.* *Revista CON-CIENCIA*, 93.

**Díaz López, E. A., Uribe Velásquez, L. F., & Narváez Solarte, W.** (2014). *Bioquímica sanguínea y concentración plasmática de corticosterona en pollo de engorde bajo estrés calórico.* *Revista de Medicina Veterinaria*, (28), 31. Disponible en: <https://doi.org/10.19052/mv.3179>

**Drug Bioavailability** - *Clinical Pharmacology*. (s. f.).2018, Disponible en: <https://www.msmanuals.com/professional/clinical-pharmacology/pharmacokinetics/drug-bioavailability>

**Franco L.** *Estudio biofarmacéutico comparativo de marcas comerciales de tabletas de ciprofloxacino disponibles en el mercado colombiano.* (2012). *Revista de Salud Pública*, 14, 695-709.

**Gai, M. N.** *Determinación de la biodisponibilidad absoluta de un comprimido de liberación controlada de teofilina.* *Acta Farmacéutica Bonaerense*, 12, n.º 1. (1993). Disponible en <http://hdl.handle.net/10915/7149>

**Kyriakidis, I.** *Parecoxib sodium in the treatment of postoperative pain after Lichtenstein tension-free mesh inguinal hernia repair.* *Hernia*, (2011).15(1), 59-64. Disponible en : <https://doi.org/10.1007/s10029-010-0737-1>

**Rey, M. E.** (s. f.). *Bioequivalencia, biodisponibilidad y EFG. Algunas consideraciones.* *Farmacia Profesional*, 88-93.

**Riendeau, D.** *Etoricoxib (MK-0663): Preclinical Profile and Comparison with Other Agents That Selectively Inhibit Cyclooxygenase-2.* (2001) *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 296(2), 558-566.

**Ruiz, P.,** *Antiinflamatorios no esteroideos (AINES): Consideraciones para su uso estomatológico.* (2002). *Revista Cubana de Estomatología*, 39(2), 119-138.

**Saavedra S, I.** *Estudio de biodisponibilidad relativa entre dos formulaciones orales de micofenolato mofetilo en voluntarios sanos.* (2011) *Revista médica de Chile*, 139(7), 902-908. Disponible en: <https://doi.org/10.4067/S0034-98872011000700011>

**Sanabria, L. M.,** *Validación de una metodología analítica por HPLC-DAD para la cuantificación de cafeína en un ensayo de permeación in vitro empleando mucosa oral porcina.* *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas*, (2017). 46(2). Disponible en: <https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v46n2.67956>

**Teuscher, N.** *Bioavailability.* 2012. Disponible en <https://www.certara.com/2012/11/04/bioavailability/>

**Yamaguchi, T.,** *HPLC Method for Evaluation of the Free Radical-scavenging Activity of Foods by Using 1,1-Diphenyl-2-picrylhydrazyl.* *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, (1998) 62(6), 1201-1204. Disponible en: <https://doi.org/10.1271/bbb.62.1201>

ANEXOS

ANEXO A: Certificado de análisis de ECOXIB BLISPACK



Ginsberg Ecuador S.A.

CERTIFICADO DE ANÁLISIS

Materia Prima			Análisis N°:	G.G.	NA
Producto Terminado	x	ECOXIB BLISPACK		G.Q.	16010088 P
Proveedor/ Fabricante	Ginsberg Quito		Forma Farmacéutica	Solución Inyectable	
Etapas	Producto Terminado		F. Ingreso	10-02-2016	
			F. Análisis	10-02-2016	
Lote Proveedor	N/A		Cantidad Ingresada/ Fabricada	2000 unidades	
Lote Interno	16088		N° Bultos	N/A	
Fecha de Elab.:	01-2016		Fecha de Exp.:	01-2018	

RESULTADOS CONTROL FÍSICO-QUÍMICO		
PARÁMETRO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
1. ASPECTO	Solución inyectable transparente ligeramente amarillenta, libre de partículas	CUMPLE
2. pH	3.5 – 6.5	6.28
3. DENSIDAD	0.9 – 1.2 g/mL	1.1.035 g/mL
4. VOLUMEN PROMEDIO	Mayor o igual a 1 mL	1.00 mL
5. VALORACION ETORICOXIB	81 – 99 mg/mL 90 – 110%	89.070 mg/mL 98.97%

RESULTADOS CONTROL MICROBIOLÓGICO		
PARÁMETRO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
6. ENDOTOXINA BACTERIANA	NMT 12.5 UE/mg De Etoricoxib	CUMPLE
7. ESTERILIDAD	ESTÉRIL	CUMPLE

OBSERVACIONES: Lote piloto

Disposición Final	Aprobado	<input checked="" type="checkbox"/>	Rechazado	<input type="checkbox"/>
-------------------	----------	-------------------------------------	-----------	--------------------------

<b>Realizado por:</b> Analista de Control de Calidad	Firma: 	Fecha: 01-03-2016
<b>Revisado por:</b> Jefe de Control de Calidad	Firma: 	Fecha: 01-03-2016

**ANEXO B: Equipo HPLC SHIMADZU**



**ANEXO C: Material utilizado para la curva de calibración**

