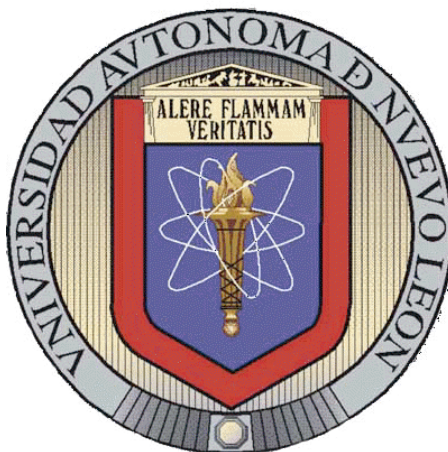


**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**



**ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS PERFILES FARMACOCINÉTICOS DE
KETOROLACO Y TRAMADOL ADMINISTRADOS POR VÍA ORAL, EN
FORMA CONJUNTA E INDIVIDUAL.**

Por

Q.C.B. JOSÉ EMIGDIO SOTO GONZÁLEZ

**Como requisito parcial para obtener el
Grado de MAESTRÍA EN CIENCIAS
con Orientación en Farmacia**

Diciembre de 2011

**ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS PERFILES FARMACOCINÉTICOS DE
KETOROLACO Y TRAMADOL ADMINISTRADOS POR VÍA ORAL, EN
FORMA CONJUNTA E INDIVIDUAL**

Aprobación de la Tesis:

Dra. Magdalena Gómez Silva
Directora externa de la Tesis

Dra. Sandra Leticia Gracia Vásquez
Directora interna de la Tesis

Dra. Ivonne Antonieta Camacho Mora
Asesora de la Tesis

Dra. Elida Marcela Aguilar Bravo
Asesora de la Tesis

Dra. Elizabeth Orozco Beltrán
Asesora de la Tesis

Dra. María Teresa Garza González
Directora de Estudios de Postgrado

AGRADECIMIENTOS

A Dios, gracias por ponerme aquí.

A toda mi familia, Papá, Mamá, Gaby, Paty, Eduardo y a mi novia Verónica, gracias por aguantarme y permitirme estar en sus vidas.

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a la Dra. Magdalena Gómez Silva y a la Dra. Sandra Leticia Gracia Vásquez (gracias por preocuparse por mi), asesoras de mi tesis. Así como al Dr. Med. Alfredo Piñeyro López (Q.E.P.D.) y al Dr. Everardo Piñeyro Garza por formar parte del Comité de Tesis, por sus valiosas sugerencias e interés, en la revisión del presente trabajo. Gracias a los cuatro por confiar en mí.

A todo el personal de Ipharma S.A. de C.V. por sus buenos deseos y por apoyarme en todo momento en la realización de esta tesis.

A todos mis compañeros de laboratorio, a todos mis compañeros de clases, gracias por compartir su vida conmigo.

A mis asesoras la Dra. Ivonne, la Dra. Elida y a la Dra. Elizabeth, gracias por su tiempo.

A todas mis maestras y maestros por compartirme de su sabiduría y ayudarme a ser mejor persona.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo	Página
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Algología	1
1.2 Definición de dolor	1
1.3 Tipos de dolor según.	2
1.3.1 Duración	2
1.3.2 Localización	2
1.3.3 Intensidad	3
1.3.4 Farmacología	3
1.4 Escala analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS)	4
1.4.1 Normas de uso de la escala analgésica.	5
1.5 Analgésicos	7
1.6 Antiinflamatorios no esteroideos	9
1.7 Opioides	10
1.8 Tramadol	10
1.8.1 Farmacocinética	12
1.8.2 Mecanismo de acción	14
1.9 Ketorolaco	14
1.9.1 Farmacocinética	15
1.9.2 Mecanismo de acción	16
1.10 Combinación de fármacos	17
1.11 Antecedentes	17
1.12 Justificación	21
1.13 Hipótesis	21
1.14 Objetivo general	22
1.14.1 Objetivos específicos	22

Capítulo	Página
2. MATERIAL Y MÉTODOS 23
2.1 Material, equipo y reactivos 23
2.1.1 Materiales unidad clínica 23
2.1.1.1 Medicamentos 24
2.1.2 Materiales unidad analítica 24
2.1.2.1 Material y equipos 24
2.1.2.2 Reactivos 25
2.2 Métodos 26
2.2.1 Operación de la fase clínica 26
2.2.1.1 Preselección de voluntarios 26
2.2.1.2 Selección de voluntarios 27
2.2.1.3 Etapa pre-estudio 28
2.2.1.4 Etapa del estudio fase A 28
2.2.1.5 Etapa del estudio fase B 31
2.2.1.6 Etapa del estudio fase C 33
2.2.1.7 Etapa post-estudio 35
2.2.2 Operación de la fase analítica 35
2.2.2.1 Intervalo de trabajo 35
2.2.2.2 Linealidad 35
2.2.2.3 Limite de detección (LD) y Limite de cuantificación (LC) 36
2.2.2.4 Especificidad 37
2.2.2.5 Precisión y exactitud 37
2.2.2.5.1 Cálculos de precisión (intra e inter-análisis) y exactitud 38
2.2.2.6 Recobro 39
2.2.2.7 Estabilidad del analito 39
2.2.2.8 Estabilidad en ciclos de congelación y descongelación 40

Capítulo	Página
2.2.2.9 Estabilidad en el automuestreador 41
2.2.2.10 Tolerancia 41
2.2.2.11 Extracción simultánea de tramadol-ketorolaco 42
2.2.2.12 Preparación de 500 mL de formiato de amonio 5mM con 0.1 % de ácido fórmico 43
2.2.2.13 Condiciones cromatográficas 43
2.2.3 Operación de la fase estadística 44
2.2.3.1 Selección e identificación del número de archivo de los sujetos 44
2.2.3.2 Asignación aleatoria de sujetos 44
2.2.3.3 Asignación aleatoria de sujetos a las unidades experimentales 45
2.2.3.4 Asignación aleatoria de medicamentos a los sujetos 46
2.2.3.5 Asignación de clave de archivo 46
2.2.3.6 Evaluación estadística 48
2.2.3.6.1 Análisis de varianza (ANADEVA) 48
2.2.3.6.2 Intervalos de Confianza a 90 % 49
2.2.3.6.2.1 ABC_{0-t} y $ABC_{0-\infty}$ 49
2.2.3.6.2.2 $C_{m\acute{a}x}$ 49

Capítulo	Página
2.2.3.6.2.3 Prueba t doble unilateral de Schuirmann 50
2.2.3.6.2.4 Tamaño de la muestra y poder de la prueba 50
2.2.3.6.2.5 Prueba de medianas de Kruskal Wallis o Mood para $T_{\text{máx}}$ y $t_{1/2}$ 51
2.2.3.6.2.6 Intervalo no paramétrico 51
3 RESULTADOS 52
3.1 Resultados área clínica 52
3.2 Resultados área analítica 53
3.2.1 Validación del método analítico 53
3.2.2 Validación del método durante el análisis. 57
3.2.3 Control de calidad del método analítico durante el análisis 58
3.2.3.1 Verificación del sistema analítico 58
3.2.3.2 Corridas analíticas 58
3.2.4 Resultados del seguimiento analítico durante el análisis de las muestras del protocolo 60
3.2.5 Resultados de concentración de ketorolaco y tramadol en plasma 60

Capítulo	Página
3.3 Resultados área estadística 61
3.3.1 Informe del análisis farmacocinético y estadístico en tramadol-ketorolaco /B01-08 identificado como tramadol -ketorolaco (TKB/B01-08) durante el desarrollo de prueba 61
3.3.2 Estimadores de la varianza y el coeficiente de variación intersujeto e intrasujeto 65
3.3.3 Detección de sujetos con valores extremos 66
4 DISCUSIÓN 68
5 CONCLUSIÓN 71
REFERENCIAS 74
APÉNDICES. 79
APÉNDICE A Ejemplo de un día de validación 80
APÉNDICE B Ejemplo de un día de trabajo voluntario C01 127
APÉNDICE C Gráficas comparativas 174

LISTA DE TABLAS

Tabla	Página
1. Escala analgésica de la OMS	4
2. Información de los voluntarios seleccionados	52
3. Orden de asignación del medicamento	53
4. Resultados de los parámetros de la validación del método para la cuantificación de ketorolaco	55
5. Resultados de los parámetros de la validación del método para la cuantificación de tramadol	56
6. Corridas analíticas diarias	59
7. Parámetros farmacocinéticos de ketorolaco (ABC_{0-t} , $ABC_{0-\infty}$, $C_{máx}$)	61
8. Parámetros farmacocinéticos de ketorolaco (T_{max} , $t_{1/2}$ Vd/F , Cl/F)	62
9. Parámetros farmacocinéticos de tramadol (ABC_{0-t} , $ABC_{0-\infty}$, $C_{máx}$, T_{max})	62
10. Parámetros farmacocinéticos de tramadol ($t_{1/2}$, Vd/F , Cl/F)	62
11. Estimación de la varianza y el coeficiente de variación para Ketorolaco	65
12. Estimación de la varianza y el coeficiente de variación para Tramadol	66

LISTA DE FIGURAS

Figura		Página
1.	Tramadol 11
2.	Ketorolaco 15
3.	Gráfica de ABC_{0-t} de ketorolaco 63
4.	Gráfica de ABC_{0-t} de tramadol 64
5.	Gráfica de C_{max} de ketorolaco 64
6.	Gráfica de C_{max} de tramadol 65

NOMENCLATURA

°C	Grados Celsius
µg	Microgramos
µL	Microlitros
µm	Micrómetros
AgsHB	Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B
AINE	Antiinflamatorio no esteroideo
ANADEVA	Análisis de varianza
AUC	Área bajo la curva
CC	Ciclos de congelación y descongelación
CL	Depuración
CV	Coefficiente de variación
EDTA	Ácido Etilen Diamino Tetra Acético sódico
EVA	Escala Visual Analógica
FDA	Food and Drug Administration
h	Hora
HPLC	Cromatografía Líquida de Alta Resolución (de sus siglas en inglés)
IASP	Asociación Internacional para el Estudio del Dolor de sus siglas en inglés
IMC	Índice de Masa Corporal
k	Ketorolaco
ke	Constante de eliminación
kg	Kilogramos
k-t	Ketorolaco-Tramadol
LC	Límite de cuantificación
LD	Límite de detección
M	Molar
m ²	Metros cuadrados
mg	Miligramos

mL	Mililitros
mM	Milimolar
N	Normal
ng	Nanogramos
nm	Nanómetros
NOM	Norma Oficial Mexicana
OMS	Organización Mundial de la Salud
pH	Potencia de hidrogeno
PNO	Procedimiento Normalizado de Operación
psi	libra por pulgada cuadrada (de sus siglas en inglés)
rpm	Revoluciones por minuto
t	Tramadol
UE	Unidad experimental
UV	Ultra Violeta
v/v	Volumen/volumen
VIH	Virus de Inmuno Deficiencia Humana

RESUMEN

José Emigdio Soto González

Fecha de Graduación: Diciembre, 2011

Universidad Autónoma de Nuevo León

Facultad de Ciencias Químicas

Título del Estudio: ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS PERFILES FARMACOCINÉTICOS DE KETOROLACO Y TRAMADOL ADMINISTRADOS POR VÍA ORAL, EN FORMA CONJUNTA E INDIVIDUAL

Número de páginas: 187

Candidato para el grado de Maestría en Ciencias con especialidad en Farmacia

Área de Estudio: Farmacocinética

Objetivo: Comparar los perfiles farmacocinéticos de la mezcla de tramadol-ketorolaco con los perfiles individuales de cada uno de ellos por separado administrados por vía oral, a la misma dosis.

Propósito y Método del estudio: La administración simultánea de dos o más medicamentos suele ocasionar cambios en la eliminación de uno de ellos, aunque las interacciones medicamentosas pueden alterar procesos como la absorción, la unión a proteínas y la excreción por orina, el efecto en la biotransformación es el más intenso. Se realizó un estudio cruzado, tres periodos, tres tratamientos, dosis únicas, para determinar los patrones farmacocinéticos de tramadol y ketorolaco, solos y en combinación, donde participaron 18 sujetos voluntarios sanos de ambos sexos. Se determinó la curva farmacocinética de las sustancias a evaluar a tiempos específicos, que obedecen el análisis de las curvas teóricas de concentración plasmática de tramadol y ketorolaco. El método analítico que se empleó fue HPLC/MS para la optimización de la extracción simultánea de ketorolaco y tramadol en plasma humano, se realizó mediante prueba con diferentes métodos de extracción y diferentes solventes. Para la validación se cumplió con los puntos establecidos en la NOM-177-SSA1-2008. Se estimaron los parámetros farmacocinéticos AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, C_{max} , T_{max} y $t_{1/2}$, así como, AUC y C_{max} de cada medicamento y fueron analizados estadísticamente por pares ketorolaco vs ketorolaco-tramadol, tramadol vs ketorolaco-tramadol y se comparará si existe diferencia significativa en los parámetros farmacocinéticos de AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, C_{max} , T_{max} y $t_{1/2}$.

Contribuciones y Conclusiones: Se concluye que el tramadol administrado por vía oral, tanto en la formulación en que está asociado con el ketorolaco, como en la formulación administrada solo, presenta parámetros farmacocinéticos que tienen concordancia estadística; con respecto al ketorolaco se puede concluir que cuando se administra por vía oral en la formulación individual el área bajo la curva es menor estadísticamente, en comparación con la administración de la formulación asociado con tramadol, se espera que la analgesia sea mayor en la formulación asociada.

Dra. Magdalena Gómez Silva
Director(a) Externa de Tesis

Dra. Sandra Leticia Gracia Vásquez
Director(a) Interna de Tesis

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

1.1 Algología

“Es la ciencia que estudia el dolor, sus manifestaciones, diagnóstico y tratamiento.” (Ríos 2007).

La importancia de la algología está dada en que el dolor se encuentra en muchas enfermedades, es un síntoma sumamente desgastante, desequilibra el soma y la psique, produce un gran daño no solamente al paciente sino a los familiares, provoca grandes pérdidas económicas ya sean individuales, familiares y sociales (Ríos 2007).

1.2 Definición de dolor

Una definición de dolor más ampliamente aceptada es la provista por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor de sus siglas en ingles (IASP), la cual, aunque se reconoce correcta y apropiada, contempla solamente sus aspectos sintomatológicos:

“Una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con una lesión presente o potencial o descrita en términos de la misma”
(Ibarra 2006).

1.3 Tipos de dolor

La clasificación del dolor se hace atendiendo su duración, localización, intensidad y finalmente según la farmacología (Puebla 2005).

1.3.1 Según su duración

Agudo: limitado en el tiempo, con escaso componente psicológico. Ejemplos lo constituyen la perforación de una víscera hueca, el dolor neuropático y el dolor musculoesquelético en relación a fracturas patológicas.

Crónico: se acompaña de componente psicológico. Es el dolor típico del paciente con cáncer (Puebla 2005).

1.3.2 Según la localización

Somático: se produce por la excitación anormal de nociceptores somáticos superficiales o profundos (piel, musculoesquelético, vasos, etc). Es un dolor localizado, punzante que se irradia siguiendo trayectos

nerviosos; el más frecuente es el de metástasis ósea. El tratamiento debe incluir un antiinflamatorio no esteroideo (AINE).

Visceral: se produce por la excitación anormal de nociceptores viscerales, es continuo y profundo; puede irradiarse a zonas alejadas al lugar donde se originó, frecuentemente se acompaña de síntomas neurovegetativos. Son ejemplos de dolor visceral los de tipo cólico, metástasis hepáticas y cáncer pancreático. Este dolor responde bien al tratamiento con opioides (Puebla 2005).

1.3.3 Según la intensidad

Leve: puede realizar actividades habituales.

Moderado: interfiere con las actividades habituales. Precisa tratamiento con opioides menores.

Severo: interfiere con el descanso. Precisa opioides mayores.

1.3.4 Según la farmacología

Responde bien a los opiáceos: dolores viscerales y somáticos.

Parcialmente sensible a los opiáceos: dolor óseo (son útiles los AINE) y el dolor por compresión de nervios periféricos (es conveniente asociar un fármaco esteroide).

Escasamente sensible a opiáceos: dolor por espasmo de la musculatura estriada y por infiltración-destrucción de nervios periféricos (responde a antidepresivos o anticonvulsionantes) (Puebla 2005).

1.4 Escala analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

El tratamiento del dolor se basa en el uso de analgésicos y co-analgésicos, según la escala analgésica de la OMS (Tabla I) se puede obtener un buen control del dolor en aproximadamente el 80% de los casos.

Escala Analgésica de la OMS			
Escalón I	Escalón II	Escalón III	Escalón IV
Analgésicos no opioides ± Coanalgésicos (corticoides, antidepresivos, anticonvulsivantes)	Opioides débiles ± Coanalgésicos ± Escalón I	Opioides potentes ± Coanalgésicos ± Escalón I	Métodos Invasivos ± Coanalgésicos
Paracetamol AINE Metamizol	Codeína Tramadol	Morfina Oxidona Fentanilo Metadona Buprenorfina	

Tabla 1. Escala analgésica de la OMS

1.4.1 Normas de uso de la escala analgésica

1. La cuantificación de la intensidad del dolor es esencial en el manejo y seguimiento del dolor, generalmente se utilizan escalas unidimensionales como la escala verbal numérica ó la escala visual analógica (EVA).

2. El escalamiento depende del fallo del escalón anterior. En primer lugar se prescriben los analgésicos del primer escalón. Si no mejora, se pasará a los analgésicos del segundo, combinados con los del primer escalón más algún coadyuvante si es necesario. Si no mejora, se iniciarán los opioides potentes, combinados con los del primer escalón, con el coadyuvante si es necesario.

3. Si hay fallo en un escalón, el intercambio entre fármacos del mismo escalón puede no mejorar la analgesia (excepto en el escalón 3).

4. Si el segundo escalón no es eficaz, no demorar el cambio al tercer escalón.

5. La prescripción de co-analgésicos se basa en la causa del dolor y este criterio se deben mantener cuando se sube de escalón.

6. No mezclar los opioides débiles con los potentes.

7. Prescribir cobertura analgésica del dolor irruptivo (aumento del dolor de forma súbita y transitoria).

Para enfermos con dolor leve está indicado el tratamiento con fármacos como el paracetamol, aspirina u otros analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (primer escalón). Estos agentes presentan techo terapéutico: una vez alcanzada la dosis máxima recomendada, el incremento de la dosis no produce mayor analgesia. La Sociedad Americana del Dolor recomienda que todos los regímenes analgésicos deben incluir un fármaco no opioide aunque el dolor sea suficientemente intenso como para añadir un analgésico opioide (Puebla 2005).

El dolor moderado se puede beneficiar de un tratamiento con opioides menores como la codeína. Se utilizan conjuntamente con analgésicos no opioides, ya que pueden tener efecto sinérgico. Los opiáceos actúan a través de receptores en el sistema nervioso central tales como: morfina y codeína, mientras que los analgésicos no opioides ejercen su acción en la periferia (segundo escalón) (Puebla 2005).

Los enfermos con dolor severo necesitan tratamiento con opioides mayores como la morfina, fentanilo y oxicodona de liberación retardada (tercer escalón). Los agonistas puros (morfina, metadona y fentanilo) no tienen techo analgésico a diferencia de los agonistas parciales (buprenorfina) (Puebla 2005).

Cuando no se obtiene una analgesia adecuada con opioides sistémicos, debe considerarse el cuarto escalón que incluye procedimientos como la analgesia continua espinal o epidural, bloqueo de nervios periféricos, bloqueo simpático, etc (Puebla 2005).

Los coadyuvantes aumentan la eficacia analgésica, se utilizan en el manejo de síntomas concurrentes que exacerban el dolor y para tipos específicos de dolor como el neuropático. Se indican en cualquier escalón si el tipo de dolor lo precisa (Puebla 2005).

1.5 Analgésicos

La farmacocinética, fue introducida por Tiorell en 1979, como la disciplina que estudia la relación entre la dosis administrada de un fármaco y el curso temporal de la concentración del mismo, en los líquidos corporales. Está determinada por procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción (Chaires 2008).

Entre los procesos que constituyen el estudio de la farmacocinética, el paso de los fármacos, desde el sitio de su administración hasta llegar al compartimiento intravascular, corresponde al proceso de absorción. A partir de una gráfica de la evolución temporal de las concentraciones plasmáticas se pueden obtener los siguientes componentes: el tiempo máximo (T_{max}) en el que se logra la concentración máxima, el cual es independiente de la dosis; la concentración máxima (C_{max}), la cual se obtiene cuando la cantidad

de fármaco absorbido es igual a la cantidad de fármaco eliminado y el área bajo la curva (AUC) que representa la biodisponibilidad (Chaires 2008).

Cuando un individuo ingiere un fármaco, éste se transporta y tiende naturalmente a difundirse a través de los diversos espacios corporales, dicho proceso se denomina distribución (Chaires 2008).

La duración e intensidad del efecto farmacológico está determinada por numerosos factores, incluyendo la velocidad con la cual los fármacos son metabolizados. La biotransformación o metabolismo de los fármacos determina, en gran medida, los parámetros farmacocinéticos de vida media biológica de eliminación ($t_{1/2}$), que se define como el tiempo que transcurre para que las concentraciones plasmáticas de un fármaco disminuyan a la mitad; la depuración (CL), la cual se define como el volumen de plasma que es purificado de un fármaco por unidad de tiempo y la constante de eliminación (k_e) definida como la velocidad con que se elimina un fármaco (Chaires 2008).

La excreción, junto con el almacenamiento y la biotransformación de fármacos es otro de los mecanismos que contribuyen a la terminación del efecto farmacológico. La mayor parte de la excreción de fármacos como tales o como sus metabolitos, se realiza por el riñón, a través de la orina, y en menor grado por la bilis, intestino, saliva y leche materna; en caso de gases y productos volátiles, la excreción ocurre por los pulmones (Chaires 2008).

1.6 Antiinflamatorios no esteroideos

Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) comprenden una gran variedad de agentes de especies químicas diferentes. La mayoría de estos fármacos poseen tres tipos de efectos principales: antiinflamatorio, antipirético, analgésico. Los AINE's basan su poder analgésico en su capacidad de inhibir la síntesis de prostaglandinas y por tanto reducir la inflamación; mientras que los analgésicos centrales al interactuar con sus receptores específicos, producen una alteración de la permeabilidad de la membrana neuronal de forma que inhiben selectivamente el impulso nociceptivo, siendo por tanto analgésicos puros. Los AINE's presentan efectos adversos tales como trastorno de la hemostasia, úlcera o patología hemorrágica gastrointestinal, insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca, asma, poliposis nasal (Van de Velde et al. 2002).

Los AINEs (antiinflamatorios no esteroideos) son la elección para el manejo del dolor inflamatorio agudo, pero su empleo debe limitarse en el tiempo y se deben emplear con la dosis mínima efectiva, pues a pesar de su capacidad para reducir la inflamación y el dolor, provocan una amplia gama de efectos adversos, muchos de importancia clínica como sangrado gastrointestinal, daño renal, infarto y accidentes cerebrovasculares (Vargas 2011).

1.7 Opioides

La morfina y sus derivados ejercen su acción en los receptores estereoespecíficos de las terminaciones pre y postsinápticas de las neuronas cerebrales de la médula espinal y de otros órganos. La unión fármaco opioide - receptor reduce la acción de los péptidos opioides, causando hiperpolarización de la neurona y reducción de la frecuencia de descarga. Los opioides interfieren también con el transporte transmembranal de Ca^{+2} y con la liberación de neurotransmisores (acetilcolina, dopamina, noradrenalina). (Sonzugni 2006)

Los analgésicos opioides son el pilar para el alivio del dolor de intensidad moderada-severa, sin embargo sus efectos colaterales y reacciones adversas (sedación, depresión respiratoria, estreñimiento, euforia, adicción) provocan con frecuencia la renuencia al uso por el terapeuta. Dado que la mayoría de las reacciones adversas de los opioides son dosis-dependiente, se debe iniciar la terapia con dosis bajas (Vargas 2011).

1.8 Tramadol

Tramadol (CAS 27203-925) es un analgésico sintético análogo a los opioides, agonista débil del receptor μ , que actúa sobre el sistema nervioso central, con un particular doble mecanismo de acción, debido a que también es un agonista e inhibidor débil de la recaptura de serotonina y norepinefrina. Las diferencias importantes en el enlace a receptores, actividad y

metabolismo del fármaco se asocian con los dos enantiomeros. Tiene menor afinidad que la codeína por los receptores opiáceos, así mismo, tiene menor potencial de crear dependencia o abuso y depresión respiratoria; pero en un momento dado, ambas acciones pueden ocurrir. Ha demostrado efectividad como adyuvante en la terapia con AINES en pacientes con osteoartritis. La FDA aprobó en marzo de 1995 una presentación oral de liberación inmediata, y, en 2005 una de liberación prolongada para tratamiento de dolor moderado (Brunton LL 2006).

Su fórmula y nombre químico son, respectivamente: $C_{16}H_{25}NO_2$; (1R,2R)-2-(dimetilaminometil)-1-(3metoxifenil) ciclohexano-1-ol; y su estructura (IUPAC) se muestra en la figura 1. (<http://www.drugbank.ca/drugs/DB00193>)

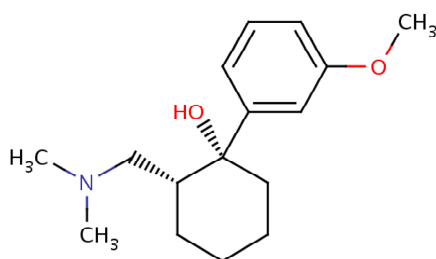


Figura 1. Tramadol

1.8.1 Farmacocinética

Las vías de administración del tramadol pueden ser la oral, rectal, e intravenosa. La absorción de las tabletas de liberación inmediata es rápida con una biodisponibilidad de 70% al 75%, y cerca del 100% con dosis múltiples. El incremento en la biodisponibilidad con dosis múltiples se piensa que sea debido a la saturación de su metabolismo de primer paso. La velocidad y magnitud de la absorción después de la administración oral de las tabletas de liberación inmediata no se afecta por los alimentos, el tramadol de liberación rápida es detectado en plasma dentro de los primeros 15 a 45 minutos. Lo contrario sucede con las tabletas de liberación prolongada, ya que después de la administración conjunta con alimentos, la concentración máxima (C_{max}) disminuye y el tiempo máximo (T_{max}) aumenta y alcanza su pico máximo a la hora y media. El tiempo para lograr la analgesia es dentro de una hora posterior a la administración de la tableta de liberación inmediata, mostrando su efecto máximo entre dos a tres horas, y una duración aproximada de seis horas. Tramadol presenta una alta afinidad tisular, con unión a las proteínas plasmáticas de un 20%, independiente de la dosis; pasa por un significativo metabolismo de primer paso después de su administración. El metabolismo hepático ocurre por dos vías metabólicas, en la fase I, es la vía que forma n- y o-desmetiltramadol, en la fase II, procesos de conjugación con ácido glucurónico. De la dosis administrada el 60% es metabolizado por el hígado, el metabolismo es estereoselectivo, el enantiómero (-) pasa una desmetilación selectiva, y el enantiómero (+) preferentemente pasa por una N-desmetilación, que es mediada por

CYP3A4 y CYP2D6. La O-desmetilación es mediada por CYP2D6, y los metabolitos O-desmetilados son posteriormente conjugados con ácido glucurónico (reacciones de la fase II) (<http://www.clinicalpharmacology.com/forms/drugoptions.aspx>).

De los once metabolitos identificados, solo el metabolito o-desmetilado (M1) tiene propiedades analgésicas, que aparentemente es relevante para la actividad del tramadol. La producción de M1 depende de CYP2D6. Los pacientes que concurrentemente reciben tratamiento con medicamentos que afectan CYP2D6 or CYP3A4, pueden presentar una respuesta alterada a tramadol. Aproximadamente el 7 % de la población tiene actividad disminuída de CYP2D6. En estos individuos, las concentraciones plasmáticas de tramadol, después de la administración de la tableta de liberación inmediata es aproximadamente 20% más alta y las concentraciones de M1 se presentan 40% menores, comparadas con la de los pacientes con actividad normal de CYP2D6. Se desconoce el efecto farmacológico de una actividad reducida de CYP2D6 en la seguridad y eficacia del tramadol (<http://www.clinicalpharmacology.com/forms/drugoptions.aspx>).

En adultos sanos, la vida media del tramadol es de cinco a seis horas, las vidas medias de eliminación de los metabolitos no activos son igualmente de cinco y seis horas; la vida media de M1 es de seis a siete horas. Su excreción y la de sus metabolitos es principalmente por vía renal. El 30% se excreta sin modificación y el 60% como metabolitos; el resto se excreta

como metabolitos no identificados o no extraíbles. El promedio de las vidas medias de eliminación plasmáticas del tramadol racémico y el M1 racémico, después de la administración de tabletas de liberación prolongada es aproximadamente de 7.9 y 8.8 horas respectivamente. El volumen de distribución del tramadol es de 2.7 L/kg (Brunton LL 2006)

1.8.2 Mecanismo de acción

Tramadol presenta un particular mecanismo doble para su acción analgésica. Tiene una actividad agonista para el receptor central de opiáceos y además, un efecto analgésico por la unión de su metabolito o-desmetiltramadol (M1) al receptor μ . La contribución de cada componente, tramadol y M1 a la analgesia depende de las concentraciones plasmáticas de cada uno de ellos. Se cuenta con información limitada sobre la eficacia de tramadol en metabolizadores lentos y rápidos por CYP2D6. Estudios han demostrado que en los metabolizadores rápidos se logran mejores resultados durante las primeras 4 horas post-dosis, pero en los metabolizadores lentos el efecto es más duradero, hasta unas 10 horas (<http://www.clinicalpharmacology.com/forms/drugoptions.aspx>).

1.9 Ketorolaco

Ketorolaco (CAS 66635-83-4) es un agente anti-inflamatorio no esteroideo (AINE), con propiedades analgésicas y antipiréticas. Como compuesto del tipo pirrol-pirrol se relaciona químicamente con la

indometacina y la tolmetina. El inicio y eficacia de la analgesia después de la administración sistémica, es comparable con la morfina (Brunton LL 2006).

Ketorolaco trometamina es una mezcla racémica de las formas enantiómeras [-]S y [+]R. Su actividad se asocia a la forma S, y no tiene efectos sedantes o ansiolíticos. La FDA aprobó su uso por vía parenteral en noviembre de 1989, y el uso por vía oral en diciembre de 1991, así como el oftálmico en noviembre de 1992. Se utiliza en el tratamiento de la osteoartritis y control del dolor agudo. Se identifica como un analgésico de acción periférica. La fórmula y nombre químico de ketorolaco son, respectivamente: $C_{15}H_{13}NO_3$; Ácido 5(μ)-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolizina-1-carboxílico; y su estructura (IUPAC) se muestra en la figura 2 (<http://www.drugbank.ca/DB00465>).

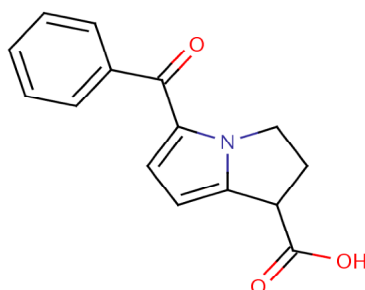


Figura 2. Ketorolaco

1.9.1 Farmacocinética

El ketorolaco es administrado por vía oral, parenteral y oftálmica. Las vías oral y parenteral arrojan perfiles farmacocinéticos similares. La absorción es rápida y completa, la biodisponibilidad es del 80% después de

administración oral, o del 100% intramuscular. Los alimentos disminuyen la velocidad de absorción más no la extensión de la misma. Después de la administración oral o intramuscular, las concentraciones plasmáticas más altas se observan a la hora. Se une a la albúmina en más del 99%, atraviesa la barrera placentaria y se encuentra en la leche materna en pequeñas cantidades. Después de una dosis por vía intramuscular u oral, la vida media promedio de eliminación es de 5.3 horas, es metabolizado mediante hidroxilación en el hígado formándose p-hidroxiketorolaco, el cual tiene una potencia de menos de 1% de la molécula original; también se conjuga con ácido glucorónico. Ketorolaco y sus metabolitos se excretan primariamente por orina (91%) y el resto se elimina por heces. El volumen de distribución del ketorolaco es de 0.21 L/kg (Brunton LL 2006).

1.9.2 Mecanismo de acción

Su acción antiinflamatoria se debe a la inhibición de las ciclooxigenasas 1 y 2, (COX-1 y COX-2), lo que permite la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, debido a la disminución de la formación de los precursores de éstas, como son los tromboxanos y el ácido araquidónico. De la reducción de la síntesis y actividad de prostaglandinas, resulta una disminución de los efectos adversos de éstas. La analgesia se produce probablemente por acción periférica, en la que el bloqueo de la generación del impulso del dolor resulta en una disminución de la actividad de las prostaglandinas. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas o actividad de otras sustancias que sensibilizan los receptores del dolor a estímulos

químicos o mecánicos, pueden contribuir al efecto analgésico (Brunton LL 2006).

1.10 Combinación de fármacos analgésicos

Estudios han demostrado que la suma de los efectos al administrar dos o más analgésicos de diferente mecanismo de acción provee una mejor analgesia, de mayor duración y con menores efectos adversos. Esto se le conoce actualmente como analgesia multimodal, la cual es ampliamente recomendada para el manejo efectivo del control del dolor (Urbieta et al 2004).

La combinación de ketorolaco/tramadol, es útil para el tratamiento a corto plazo de dolor moderado a severo de origen agudo, dolor postoperatorio, dental, migraña, cefalea y en el tratamiento del dolor neuropático. La farmacología de combinaciones orales de analgésicos es una terapia racional para el dolor por sus diferentes mecanismos de acción, particularmente un AINE como el ketorolaco y un opioide como el tramadol. (PLM 2006)

1.11 Antecedentes

En 1988 Jung y cols. realizaron un estudio farmacocinético de ketorolaco trometamina en humanos después de su administración por vía intravenosa, intramuscular y oral en 15 voluntarios sanos a los que se les

administró una dosis única de 10 mg. La cinética del ketorolaco por vía intravenosa se caracterizó en una vida media de 5.09 h, aclaramiento de 0.35 mL/min/kg y un volumen de distribución de 0.11 L/kg. En la cinética vía muscular y vía oral se obtuvo un T_{max} =0.8 y 0.9 h, respectivamente; así como una vida media de 4.99 h y 5.07 h respectivamente (Jung 1988).

Posteriormente, en 1989, estos mismos investigadores realizaron un estudio farmacocinético de ketorolaco y p-hidroxiketorolaco, (después de la administración de ketorolaco trometamina por vía oral y vía intramuscular) donde las dosis fueron de 30 mg vía oral y 30, 60 y 90 mg vía intramuscular administradas en solución; luego se analizaron muestras de plasma donde se determinó el ketorolaco y su metabolito inactivo p-hidroxiketorolaco por cromatografía de líquidos de alta resolución. Se encontró que para ambas las dosis de 30 mg vía oral y vía intramuscular, las áreas bajo la curva totales fueron similares, la vida media fue consistente (5.21 a 5.56 h) tanto en vía oral y vía muscular, sin importar la dosis (Jung 1989).

En un estudio realizado en el año 2001 por Wang y cols. donde se realizó la determinación de ketorolaco en plasma humano por medio de Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (HPLC) fase reversa con una extracción en fase sólida y con detector de ultravioleta. Los dos compuestos fueron separados usando una fase móvil de agua-acetonitrilo-fosfato de dibutilamina 1.0 mol/L (30:20:1) (pH 2.5), con detección UV a una longitud de onda de 313 nm; la curva fue lineal en un rango de concentración de 0.05 a

10.0 µg/mL, los porcentajes de recuperación fueron de $103.9 \pm 7.9\%$ y $96.6 \pm 4.6\%$ para ketorolaco y el estándar interno respectivamente (Wang 2001).

En el año de 2007 Ardakani y Rouini realizaron un estudio farmacocinético donde analizaron el tramadol y sus tres principales metabolitos (1,2 y 5) en voluntarios sanos masculinos y femeninos de origen Iraní, utilizando un método de cromatografía de líquidos de alta resolución, después de la administración oral de dos tabletas de 50 mg de clorhidrato de tramadol, se analizó C_{max} , T_{max} , AUC, $t_{1/2}$ y Cl, (calculado y analizado) para los dos géneros; no se encontraron diferencias significativas en tramadol, aunque hubo diferencias significativas entre sus metabolitos uno y dos en el AUC y su metabolito cinco entre los dos géneros (Ardakani 2007).

Gu y cols. en 2005 aplicaron un método para la determinación simultánea de tramadol y o-desmetiltramadol en plasma humano, utilizaron una extracción líquido-líquido con dietiléter-diclorometano-butanol (5:3:2, v/v/v) y una segunda extracción con ácido sulfúrico. Para la separación se utilizó HPLC con fase móvil acetonitrilo:buffer (20 mM fosfato diácido de sodio, 30 mM dodecil sulfato de sodio y 15 mM bromuro de tetraetilamonio ajustado a pH 3.9 con ácido fosfórico; 35:65, v/v), utilizaron un detector de fluorescencia con longitudes de onda de excitación y de emisión de 275 y 300 nm respectivamente, con sotalol de estándar interno. El método fue lineal para tramadol y para O-desmetiltramadol, con porcentajes de recuperación de 87.2% y 89.8%, respectivamente. La precisión intra e inter-

día presentó coeficientes de variación de 10.34% y 8.43% para tramadol y de 9.43% y 8.75% para o-desmetiltramadol. (Gu 2005)

En un estudio realizado en el 2008 por Vlase y cols. determinaron tramadol y o-desmetiltramadol en plasma humano por HPLC con detección por espectrometría de masas, donde el tramadol y su metabolito fueron separados en una columna fase reversa bajo condiciones isocráticas utilizando como fase móvil una mezcla de 10:90 (v/v) acetonitrilo y ácido trifluoroacético 0.2% (v/v) en agua, los dos analitos se detectaron utilizando un espectrómetro de masas con trampa de iones con ionización positiva en electrospray. Los iones monitoreados fueron m/z 264 para tramadol y m/z 250 para o-desmetiltramadol. El rango de las curvas de calibración fue de 2 a 300 ng/mL para ambos analitos, los valores de precisión y exactitud de tramadol fueron menores de 10.9% y 5.1%, respectivamente. Para o-desmetiltramadol los valores de precisión y exactitud fueron de 10.1% y -9.9% para inter-análisis y de 6.7% y 10.4% para intra-análisis. El porcentaje de recuperación fue de 96% para ambos analitos (Vlase 2008).

Por otra parte, Rouini y cols. en 2006 realizaron un estudio donde se desarrolló y validó un método rápido de HPLC para la determinación simultánea de tramadol y sus dos principales metabolitos en plasma humano, donde analizaron tramadol, o-desmetiltramadol y N-desmetiltramadol. La preparación de la muestra se llevó a cabo mediante una extracción con acetato de etilo, la separación cromatográfica fue con una fase de mezcla de metanol:agua (13:87, v/v) ajustando el pH a 2.5 con ácido

fosfórico, el detector de fluorescencia se usó a una longitud de excitación y de emisión de 200 y 301 nm, respectivamente. Las curvas de calibración fueron lineales en un rango de 2.5-500 ng/ml, 1.25-500 ng/mL y 5-500 ng/mL para tramadol, O-desmetiltramadol y N-desmetiltramadol, respectivamente. La precisión intra e inter-día para cuatro concentraciones medidas estuvieron entre 2.5-9.7%, 2.5-9.9% y 5.9-11.3% para tramadol, o-desmetiltramadol y n-desmetiltramadol, respectivamente (Rouini 2006).

1.12 Justificación

Conocer los perfiles farmacocinéticos de los fármacos tramadol y ketorolaco en población mexicana, ya que a la fecha no hay registro de este tipo de estudios con estos fármacos en nuestro país. Lo que permitirá conocer el comportamiento de estos fármacos tramadol y ketorolaco en población mexicana.

1.13 Hipótesis

No existe diferencia significativa entre los perfiles farmacocinéticos de ketorolaco y tramadol, administrados vía oral por separado, en comparación con el medicamento conteniendo ambos principios activos.

1.14 Objetivo general

Comparar los perfiles farmacocinéticos de la mezcla de tramadol-ketorolaco con los perfiles individuales de cada uno de ellos por separado administrados por vía oral, a la misma dosis.

1.14.1 Objetivos específicos

- Realizar el diseño experimental del estudio.
- Determinar la selección de los sujetos en estudio.
- Aplicar la metodología de análisis para la determinación simultánea de ketorolaco y tramadol en plasma humano.
- Validación del método analítico.
- Comparar los perfiles farmacocinéticos de los medicamentos individuales (k, t) vs. la combinación (k-t).
- Realizar el análisis estadístico de los datos obtenidos.

CAPÍTULO 2

MATERIAL Y MÉTODOS

2.1 Material, equipos y reactivos

2.1.1 Materiales unidad clínica

Alcohol 70%

Frascos de suero fisiológico

Guantes chicos y medianos

Jeringas de 3 mL y 5 mL con aguja

Jeringas de 5 mL sin aguja

Tapones amarillos

Tela adhesiva

Torundas

Tubos vacutainer con EDTA

2.1.1.1 Medicamentos

Capsula contenido 25 mg de tramadol clorhidrato y 10 mg de ketorolaco trometamina lote 8205, fabricado por Representaciones e Investigaciones Médicas S.A. de C.V.

Capsula contenido 25 mg de tramadol clorhidrato lote piloto, fabricada por Representaciones e Investigaciones Médicas S.A. de C.V.

Tableta contenido 10 mg de ketorolaco trometamina (Dolac[®]) lote X85205 fabricada por Sintex S.A. de C.V.

2.1.2 Materiales unidad analítica

2.1.2.1 Material y equipos

Agitador múltiple marca GlasCol[®]

Balanza analítica marca Ohaus[®]

Campana de extracción marca Fisher Alder[®]

Centrífuga marca Thermo[®]

Columna Synergi fusión RP 80, 150 x 4.6 mm, 4 µm de tamaño de partícula.

Compresores marca Kaeser[®]

Cromatógrafo de líquidos de alta resolución 1100 con bomba binaria y automuestrador integrado marca Agilent[®].

Detector selectivo de masas MS SL marca Agilent[®]

Evaporador múltiple marca Caliper Lifesciences[®]

Filtros de membrana de celulosa con tamaño de poro de 0.45 μm
marca Millipore[®]

Generador de nitrógeno marca Agilent Technologies[®]

Matraces de aforación de 10 mL

Micro centrifugas marca Eppendorf[®]

Pipetas automáticas de 100 y 1000 μL marca Eppendorf[®]

Potenciómetro marca Hach[®]

Pre-columnas 4 x 3 mm Gemini C18 marca Phenomenex[®]

Puntillas de 100 y 1000 μL

Tubos safe look de 2 mL marca Eppendorf[®]

Ultracongelador horizontal marca Thermo[®]

Ultracongelador vertical marca Thermo[®]

2.1.2.2 Reactivos

Acetonitrilo grado HPLC spectro marca Tedia[®]

Ácido clorhídrico grado reactivo marca Fermont[®]

Ácido fórmico grado reactivo marca Fermont[®]

Agua bidestilada

Formiato de amonio marca Sigma[®]

Hidróxido de sodio grado reactivo marca Fermont[®]

Ketorolaco lote no. G1E331 marca United States Pharmacopeia

Metil-t-butil-éter grado HPLC spectro marca Tedia[®]

Tramadol lote no.3 marca European Pharmacopeia

2.2 Métodos

2.2.1 Operación de la fase clínica

2.2.1.1 Preselección de voluntarios

Se invitó a estudiantes universitarios y a la población en general a participar como voluntarios en el proyecto.

Los candidatos fueron inscritos en una lista con domicilio y teléfono para su comunicación posterior.

Preselección de voluntarios: de la lista obtenida se seleccionaron a los posibles participantes que fueron un mínimo de 24, de ambos sexos. La edad cronológica pudo variar entre los 18 y 45 años con un índice de masa corporal (IMC) de 20 – 26 kg/m². Además los posibles candidatos no debieron de haber participado en un estudio de bioequivalencia en los tres meses anteriores a la fecha de presentación.

A los preseleccionados se les citó de manera individual, para explicarles las características del estudio, del medicamento en cuestión, así como los posibles efectos colaterales del medicamento, de tal manera que existió un entendimiento pleno sobre el particular.

2.2.1.2 Selección de voluntarios

Se procedió a integrar la historia clínica de los posibles candidatos voluntarios, realizando una evaluación física, pruebas de laboratorio y de gabinete.

Criterios de inclusión: se incluyeron en el estudio solo aquellos voluntarios cuyos valores de las pruebas bioquímico-clínicas se encontraron en un intervalo comprendido de +/- 10%, de los valores mínimo y máximo de los valores de referencia aceptados para dichas pruebas. Como excepción se pudo aceptar a algún candidato en el que alguna prueba de las mencionadas se excediera hasta los valores máximos y mínimos aceptados, siempre y cuando fuese un valor aislado y no hubiere otras manifestaciones que presumieran que el valor límite tuviera relación con una futura patología o fuera el remanente de una enfermedad previa.

Criterios de exclusión: se excluyeron del estudio aquellas personas que tuvieron anomalías electrocardiográficas; radiológicas; que fueran virus de inmunodeficiencia humana (VIH) positivo y/o antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (AgsHB) positivo; con antecedentes familiares o personales de alergia al medicamento en estudio o medicamentos químicamente emparentados; con hábito de tabaquismo y/o toxicomanías; que estuvieran sometidas a algún tratamiento médico; en embarazo o lactancia y aquellos donde existiera duda fundada sobre la veracidad de las respuestas en el interrogatorio.

Solo fueron aceptados como voluntarios para el estudio aquellos candidatos que cumplieron con los criterios de inclusión. Después de que fueron aceptados en el proyecto, el voluntario firmó una carta de consentimiento informado.

2.2.1.3 Etapa pre-estudio

Por lo menos 72 horas antes de la fecha fijada para el estudio, los participantes recibieron por escrito el instructivo de preparación de voluntarios, donde se estableció el lugar, día, fecha y hora del inicio del estudio, así como las indicaciones para las 48 horas previas al estudio: no fumar, inclusive de manera pasiva; no consumir bebidas alcohólicas ni con xantinas (refrescos de cola, café, té, chocolate); no consumir jugo natural de toronja; evitar ejercicios intensos; no consumir alimentos preparados al carbón y no usar ningún otro medicamento; además debió presentarse en ayuno de 12 horas antes del estudio. Se asignó personal de enfermería para el control clínico de las sesiones de internamiento, para el monitoreo del cumplimiento de las indicaciones establecidas. Se registró la verificación de preparación de voluntarios para el estudio.

2.2.1.4 Etapa del estudio fase A

Los voluntarios fueron recibidos por los médicos y personal de enfermería participantes en el estudio en el sitio, día y hora fijados con

antelación y se les interrogó sobre el cumplimiento de las indicaciones recibidas 72 horas antes, se registró el cumplimiento de las mismas indicaciones.

A cada voluntario se le asignó un número, iniciando la serie numérica con el uno, hasta terminar de asignar a cada quien el número apropiado y se registró en información de voluntarios seleccionados. Con los números asignados a los voluntarios, se formaron de manera aleatoria dos grupos (I y II).

Cuando un voluntario ya seleccionado y aleatorizado para el estudio, no se presentó el día de realización del mismo, por motivos personales, el coordinador del estudio de la unidad clínica, lo documentó en su bitácora indicando el motivo del retiro del voluntario, así mismo, lo indicó en la cadena de custodia de muestras para informar al laboratorio. El área estadística contó con esta información en el reporte que le entregó el coordinador de estudio de la unidad clínica.

A los voluntarios de ambos grupos se les colocó en una vena del pliegue del codo, un catéter calibre 20 para tomar las muestras de sangre, a diversos tiempos, según se planeó al tomar en cuenta la farmacocinética teórica del fármaco.

Después de haber obtenido la muestra cero, se administró la dosis preestablecida, el medicamento ketorolaco - tramadol a los voluntarios del

grupo I y el medicamento de prueba tramadol al grupo II, la vía de administración fue oral, por lo que el medicamento se ingirió con 250 mL de agua.

Se tomaron las muestras de sangre según el tiempo programado (a los 0,15, 30, 45 minutos y 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 7.0, 8.0, 10.0, 12.0, 24.0 horas) y se anotó en el formato, los tiempos en que se obtuvieron dichas muestras (tiempos reales).

Después de obtenidas las muestras y anotados los tiempos correspondientes se entregaron al área analítica para su almacenamiento y posterior análisis.

Cuatro horas después de la administración del medicamento, se les proporcionó agua y fruta *ad libitum* a los voluntarios. Seis horas después de la administración del medicamento se les proporcionó una comida ligera a los voluntarios (salmón en cama de arroz acompañado con ensalada de verduras).

Durante todo el tiempo del estudio se registraron en bitácora cualquier signo o síntoma que apareciera en los voluntarios, así como las acciones tomadas y las consecuencias derivadas.

Todo el estudio se llevó a cabo a una temperatura ambiental de 22° C a 25° C.

Todas las jeringas y agujas fueron almacenadas en una trampa colectora y se manejaron como residuo peligroso según el procedimiento de separación, envasado, almacenamiento y disposición final de residuos biológicos infecciosos.

2.2.1.5 Etapa del estudio fase B

Los voluntarios fueron recibidos por los médicos y personal de enfermería participantes en el estudio en el sitio, día y hora fijados con antelación y se les interrogó sobre el cumplimiento de las indicaciones recibidas 72 horas antes, se registró el cumplimiento de las indicaciones.

A los voluntarios de ambos grupos se les colocó en una vena del pliegue del codo, un catéter calibre 20 para tomar las muestras de sangre, a diversos tiempos.

Después de haber obtenido la muestra cero, se administró la dosis preestablecida del medicamento ketorolaco, la vía de administración fue oral, por lo que el medicamento se ingirió con 250 mL de agua.

Se tomaron las muestras de sangre según el tiempo programado (a los 0,15, 30, 45 minutos y 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 7.0, 8.0, 10.0, 12.0, 24.0 horas) y se anotó en el formato, los tiempos en que se obtuvieron dichas muestras (tiempos reales).

Después de obtenidas las muestras y anotados los tiempos correspondientes se entregaron al área analítica para su almacenamiento y posterior análisis.

Cuatro horas después de la administración del medicamento, se les proporcionó agua y fruta *ad libitum* a los voluntarios. Seis horas después de la administración del medicamento se les proporcionó una comida ligera a los voluntarios (salmón en cama de arroz acompañado con ensalada de verduras).

Durante todo el tiempo de este estudio se registró en bitácora cualquier signo o síntoma que apareciera en los voluntarios, así como las acciones tomadas y las consecuencias derivadas.

Todo el estudio se llevó a cabo a una temperatura ambiental de 22° C a 25° C.

Todas las jeringas y agujas fueron almacenadas en una trampa colectora y se manejaron como residuo peligroso según el procedimiento de separación, envasado, almacenamiento y disposición final de residuos biológicos infecciosos.

2.2.1.6 Etapa del estudio fase C

Los voluntarios fueron recibidos por los médicos y personal de enfermería participantes en el estudio en el sitio, día y hora fijados con antelación y se les interrogó sobre el cumplimiento de las indicaciones recibidas 72 horas antes, se registró el cumplimiento de las indicaciones.

A los voluntarios de ambos grupos se les colocó en una vena del pliegue del codo, un catéter calibre 20 para tomar las muestras de sangre, a diversos tiempos, según se planeó al tomar en cuenta la farmacocinética teórica del fármaco.

Después de haber obtenido la muestra cero, se administró la dosis preestablecida, el medicamento tramadol a los voluntarios del grupo I y el medicamento de prueba ketorolaco - tramadol al grupo II, la vía de administración fue oral, por lo que el medicamento se ingirió con 250 mL de agua.

Se tomaron las muestras de sangre según el tiempo programado (a los 0,15, 30, 45 minutos y 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 7.0, 8.0, 10.0, 12.0, 24.0 horas) y se anotó en el formato, los tiempos en que se obtuvieron dichas muestras (tiempos reales).

Después de obtenidas las muestras y anotados los tiempos correspondientes se entregaron al área analítica para su almacenamiento y posterior análisis.

Cuatro horas después de la administración del medicamento, se les proporcionó agua y fruta *ad libitum* a los voluntarios. Seis horas después de la administración del medicamento se les proporcionó una comida ligera a los voluntarios (salmón en cama de arroz acompañado con ensalada de verduras).

Durante todo el tiempo del estudio se registraron en bitácora cualquier signo o síntoma que apareciera en los voluntarios, así como las acciones tomadas y las consecuencias derivadas.

Todo el estudio se llevó a cabo a una temperatura ambiental de 22° C a 25° C.

Todas las jeringas y agujas fueron almacenadas en una trampa colectora y se manejaron como residuo peligroso según el procedimiento de separación, envasado, almacenamiento y disposición final de residuos biológicos infecciosos.

2.2.1.7 Etapa post-estudio

Todos los voluntarios fueron entrevistados una semana después del primer y segundo acto y se les realizaron exámenes de laboratorio para evaluar su estado general de salud, en esta entrevista se interrogó al voluntario sobre posibles efectos colaterales.

2.2.2 Operación de la fase analítica

2.2.2.1 Intervalo de trabajo.

Se estableció en función de las concentraciones esperadas de los compuestos durante el análisis de muestras. El intervalo de trabajo se definió a través de la curva de calibración, obtenida usando estándares de calibración por lo menos de cinco niveles de concentración dentro del intervalo de trabajo, que se analizó por quintuplicado. Estos estándares de calibración se prepararon en matriz biológica (pool de plasma).

2.2.2.2 Linealidad

Las respuestas obtenidas para los cinco niveles de concentración que se analizaron por quintuplicado, generaron 25 respuestas, que se utilizaron para establecer la relación entre la respuesta y la concentración, se evaluó la linealidad de la curva de calibración. Se determinó la gráfica de calibración promedio por medio de regresión lineal, relacionando las respuestas de la

serie de cinco estándares de calibración, contra la concentración nominal. Como resultado se obtuvo la ecuación de la curva de calibración y el coeficiente de correlación.

Criterio de aceptación:

Coeficiente de correlación > 0.99 se consideró respuesta lineal en el rango de concentración de trabajo.

Coeficiente de variación (CV) \leq al 20 % para el nivel más bajo e \leq al 15% para el resto de los niveles.

Error \leq al 20% para el nivel más bajo e \leq al 15% para el resto de los niveles.

Criterio de rechazo:

Coeficiente de correlación < 0.99 .

2.2.2.3 Límite de detección (LD) y límite de cuantificación (LC)

El límite de cuantificación generalmente corresponde al nivel de concentración más bajo en la curva de calibración. Para determinarlo experimentalmente se analizó por quintuplicado el estándar de concentración más baja. Se determinó el coeficiente de variación de los resultados obtenidos.

Para evaluar el límite de detección, se prepararon muestras de concentración del analito inferior al nivel de concentración más bajo de la curva, hasta encontrar la relación señal - ruido entre dos y tres veces.

Criterio de aceptación:

Límite de cuantificación se aceptó un coeficiente de variación de las respuestas menor o igual a 20 %.

Límite de detección se aceptó la concentración que produce una relación señal:ruido de dos y tres.

2.2.2.4 Especificidad

Para determinar la especificidad del método se analizaron:

La matriz biológica de al menos seis voluntarios diferentes.

Además se analizaron distintas sustancias para descartar la interferencia con el analito en cuestión, por ejemplo: cafeína, ibuprofeno, teobromina, paracetamol, diclofenaco, ácido acetil salicílico, ácido salicílico, ketoprofeno y naproxeno.

Criterio de aceptación:

El método debe distinguir entre el analito y cualquier otra sustancia, no debe existir interferencia en la cuantificación del analito con las otras sustancias.

2.2.2.5 Precisión y exactitud

La determinación de la precisión y exactitud intra-análisis se llevó a cabo aplicando el procedimiento completo por quintuplicado por lo menos a tres niveles de concentración: bajo, medio y alto en matriz biológica (estas

concentraciones son diferentes a las usadas en la curva de calibración, pero están dentro del intervalo de trabajo).

Las muestras se prepararon y analizaron siguiendo el procedimiento completo de extracción, por quintuplicado durante por lo menos tres días, utilizando la curva de calibración preparada.

2.2.2.5.1 Cálculos de precisión (intra-análisis e inter-análisis) y exactitud.

Cálculos de precisión

Con los resultados de las muestras, se calculó la precisión intra-análisis e inter-análisis.

Para la precisión intra-análisis se obtuvo la desviación estándar y el % CV de cada día y se calculó el promedio del % CV, que representa la precisión intra-análisis.

La determinación de la precisión inter-análisis se realizó, calculando:

- 1) % CV del primero y segundo día.
- 2) % CV del primero, segundo y tercer día.
- 3) % CV del primer, segundo, tercero y cuarto día.
- 4) Promedio de los % CV obtenidos y este valor representó el % CV

inter-análisis.

Cálculo de exactitud

La exactitud del método se expresó en función del % de error, comparando el valor promedio de las concentraciones determinadas de cada nivel contra la concentración esperada (U).

$$\% \text{ Error} = \frac{X-U}{X} \times 100$$

Criterio de aceptación:

La precisión en torno al promedio debe ser menor o igual al 15 % del coeficiente de variación para la concentración baja, media y alta.

Para la exactitud el criterio de aceptación es de ± 15 % del error con respecto a las concentraciones baja, media y alta.

2.2.2.6 Recobro

Para determinar el recobro se analizaron por quintuplicado tres niveles de concentración de los analitos, usando estándares de calibración adicionados a las matrices biológicas y sometidos a todo el proceso analítico.

Se analizarán por triplicado tres niveles de concentración del analito, usando soluciones de trabajo de calibración (sin matriz).

Criterio de Aceptación:

Idealmente entre 80 al 100 %, excepcionalmente entre 50 al 80 % (con precisión y exactitud aceptables).

Criterio de rechazo: % de recobro < 50 %

2.2.2.7 Estabilidad del analito

La estabilidad del analito a determinar en la matriz biológica, bajo condiciones de almacenamiento, debe de cumplir un período equivalente por

lo menos al que transcurre desde la obtención de la muestra hasta su análisis.

Determinación experimental: se preparó un lote de muestras por lo menos de tres niveles de concentración (bajo, medio y alto), el lote preparado debe ser suficiente para cubrir toda la etapa de estabilidad, se tomaron alicuotas de las muestras preparadas y colocaron en tubo eppendorf o criotubo, estos tubos se colocaron en criocajas etiquetadas con la concentración, analito y fecha de preparación, posteriormente se almacenaron a $-78^{\circ}\text{C} \pm 4^{\circ}\text{C}$ en el ultracongelador.

Las muestras se procesaron por triplicado en los días preestablecidos, durante el período previsto que estarían en almacenamiento (aproximadamente entre 30 a 40 días). Se evaluaron por lo menos una vez por semana.

Criterio de aceptación:

El mismo utilizado para la precisión.

La precisión en torno al promedio debe ser menor o igual al 15 % del coeficiente de variación para la concentración baja, media y alta.

2.2.2.8 Estabilidad de ciclos de congelación y descongelación

Para determinar el efecto de los ciclos de congelación y descongelación se usaron por lo menos tres concentraciones de nivel bajo, medio y alto, dentro del intervalo de trabajo. De las muestras de estabilidad almacenadas a $-78^{\circ}\text{C} \pm 4^{\circ}\text{C}$, se tomaron tres muestras de cada nivel de

concentración y se marcaron como CC (ciclos de congelación y descongelación), las cuales se sometieron al proceso de congelación y descongelación en por lo menos dos ciclos, de igual manera se tomaron otras tres muestras de cada concentración con solo un ciclo de congelación y descongelación, que sirvieron como controles para este caso.

Criterio de aceptación:

El mismo que el establecido para la precisión.

La precisión en torno al promedio debe ser menor o igual al 15 % del coeficiente de variación para la concentración baja, media y alta.

2.2.2.9 Estabilidad en el automuestreador

Se determinó el tiempo en el cual la muestra procesada permanece estable bajo las condiciones del automuestreador para ser cuantificada.

Determinación experimental: de las muestras de estabilidad preparadas por triplicado, se inyectaron inmediatamente después de ser procesadas, tiempo inicial, posteriormente se dejaron en el automuestreador y se reinyectaron a diferentes tiempos.

Criterio de aceptación:

Se aceptó un % CV menor o igual a 10 %.

2.2.2.10 Tolerancia

Para la evaluación de la tolerancia del método analítico, se realizaron pequeños cambios al método. Los resultados de las muestras procesadas

con algún cambio, se compararon con los resultados de las muestras sin cambios en las condiciones iniciales.

Criterio de aceptación:

Los resultados cumplen con las especificaciones de exactitud y precisión.

2.2.2.11 Extracción simultánea de tramadol-ketorolaco

Se llevó a cabo mediante el siguiente procedimiento:

Colocar en un tubo eppendorf de dos mL:

100 μ L de muestra (plasma)

30 μ L de hidróxido de sodio 1M (agitar suavemente)

1.5 mL de metil terbutil éter

Agitar por tres minutos en agitador múltiple a 60 rpm

Centrifugar por tres minutos a 10,000 rpm

Congelar la fase acuosa a -78° C \pm 4° C en ultracongelador horizontal

Decantar la fase orgánica a un tubo eppendorf de dos mL y evaporar a temperatura de 35° C con un flujo de nitrógeno de dos psi en evaporador

A la fase acuosa añadir 60 μ L de ácido clorhídrico 1N

Añadir 1.5 mL de metil terbutil éter

Agitar por tres minutos en agitador múltiple a 60 rpm

Centrifugar por tres minutos a 10,000 rpm

Congelar la fase acuosa a -78° C \pm 4° C en ultracongelador horizontal

Decantar la fase orgánica en el mismo tubo eppendorf de dos mL y evaporar a temperatura de 35°C con un flujo de nitrógeno de dos psi en evaporador

Resuspender en 400 µL de acetonitrilo:formiato de amonio 5 mM con 0.1 % de ácido fórmico (50:50).

Pasar 300 µL a un vial ámbar con inserto de polipropileno para su inyección en el automuestreador automático.

2.2.2.12 Preparación de 500 mL de formiato de amonio 5 mM con 0.1% de ácido fórmico.

Se pesaron 0.1576 gramos de formiato de amonio, y se colocaron en un matraz volumétrico de 500 mL y se llevó a volumen con agua bidestilada, se añadieron 0.5 mL de ácido fórmico y se filtró en membrana de poro de 0.45 µm.

2.2.2.13 Condiciones cromatográficas

Columna cromatográfica Synergi 4 µm fusión-RP 80, 150 x 4.60 mm marca Phenomenex®.

Fase móvil acetonitrilo:formiato de amonio 5 mM con 0.1 % de ácido fórmico (80:20), a un flujo de 0.5 mL por minuto, temperatura de la columna 45°C, temperatura del automuestreador 10°C, volumen de inyección cinco µL.

2.2.3 Operación de la fase estadística

2.2.3.1 Selección e identificación del número de archivo de los sujetos

El área de reclutamiento elaboró una lista de los sujetos preseleccionados para el estudio del total de aspirantes voluntarios para las pruebas y originó el número progresivo para cada sujeto seleccionado.

Para la asignación del número progresivo se aleatorizaron los sujetos, este sorteo se llevó a cabo en el área de reclutamiento por el coordinador del área estadística, para lo cual se utilizó una ánfora, la cual contenía 28 esferas numeradas correspondientes, una por cada uno de los voluntarios seleccionados.

2.2.3.2 Asignación aleatoria de sujetos

Solo el área clínica conoció el número progresivo de los sujetos e inmediatamente se les asignó por sorteo a sus respectivas unidades experimentales, las cuales tuvieron un número asignado que fue permanente.

Para los ensayos clínicos se asignó el número del sujeto que ocuparía esa butaca o unidad, de tal forma que la unidad experimental 01 (UE01) correspondió al primer sujeto, la UE02 correspondió al segundo y así sucesivamente.

Una vez que los sujetos fueron seleccionados, asignados aleatoriamente a cada unidad experimental e identificados apropiadamente, se asignó una clave de sujeto que sirvió para formar la base de datos del análisis estadístico. Esta clave constó de la letra inicial del dormitorio que ocupó el sujeto durante el estudio (A, B, C, o D), seguida de dos dígitos, los cuales fueron el número progresivo previamente asignado a cada sujeto en el área de reclutamiento, enseguida se colocó el número I o II, según resultara el orden de administración de medicamento por medio de sorteo.

2.2.3.3 Asignación aleatoria de sujetos a las unidades experimentales

El sorteo de los sujetos se llevó a cabo por medio de una ánfora, la cual contenía 28 esferas numeradas del uno al 28. Una vez que las esferas fueron revisadas en cantidad, se introdujeron al ánfora y el sorteo inicio agitando vigorosamente la misma y vaciando en la mano una sola esfera, ejemplo, si el primer número observado resultó el ocho significó que el sujeto número 08 correspondió a la primera unidad experimental, si la segunda esfera observada resulta 10, significa que el sujeto 10 quedó asignado a la unidad experimental número dos y así sucesivamente hasta llegar a la última esfera observada que sería por ejemplo la cinco, esa quedó asignada a la unidad experimental número 28.

2.2.3.4 Asignación aleatoria de medicamentos a los sujetos

Para el sorteo del orden en que se llevó a cabo la administración de los medicamentos durante el primer periodo, se realizó por medio del uso del ánfora, incluyendo todas las esferas (del uno a la 28). El número observado para cada evento fue non o par, si resultó non fue administrado el medicamento ketorolaco - tramadol, si fue par, entonces el medicamento tramadol. Para el segundo periodo a el total de voluntarios se les administro el medicamento ketorolaco. Para el tercer periodo solo se intercambi6 el orden de administración, es decir, a los sujetos que recibieron el medicamento ketorolaco - tramadol en el primer periodo, ahora se administr6 el medicamento tramadol, caso contrario ocurri6 con los sujetos que recibieron el medicamento tramadol, ahora recibieron el medicamento ketorolaco - tramadol.

2.2.3.5 Asignación de clave de archivo

En el 6rea cl6nica los sujetos se identificaron con una clave, la cual se llam6 "clave de archivo". En esta se anot6 la letra inicial del dormitorio que ocupar6 el sujeto (A, B, C o D); seguida de dos d6gitos correspondientes al n6mero progresivo de cada sujeto; las siguientes tres letras representaron al medicamento; enseguida la "clave de registro de protocolo" (A01/08, A02/08, . . . , etc.); luego las letras de la secuencia I o II, seg6n haya sido el orden en que corresponda la administraci6n de medicamentos A1 o A2 y viceversa. Los sujetos se identificaron con una clave para cada periodo de prueba, que

se le llamó “clave de sujeto” de tal forma que cada sujeto tuvo dos claves, una para cada periodo; esta clave se conformó de la siguiente manera: la letra inicial del dormitorio ocupado por el sujeto durante el estudio (A, B, C o D), más el número progresivo de cada sujeto por dormitorio, más el medicamento que le corresponda de acuerdo con el sorteo. Los tubos de ensayo para la toma de muestras se numeraron del 01 hasta el último tiempo de muestreo para cada sujeto y hubo tantos números como sujetos participaron en la prueba.

La identificación de los tubos de ensayo correspondientes a cada sujeto fue con una clave, por ejemplo, en el caso de 15 tiempos de muestreo, cada sujeto tuvo 15 claves del primer periodo (una por cada tubo de ensayo) y 15 del segundo, para un total de 30 por sujeto, esta cantidad dependió del número de tiempos de muestreo por estudio, para este estudio se obtuvieron 32 muestras por sujeto. Hubo una clave única para cada tubo de ensayo, la cual se conformó con la “clave del sujeto”, ya conocida para cada periodo, más el número que le corresponda según el número consecutivo de los tubos de ensayo para la toma de muestras. Ejemplo de la primer clave: B08A206, donde:

B = sujeto que ocupa una cama en el dormitorio B

08 = número progresivo del sujeto en dicho dormitorio

A2 = tipo de medicamento

06 = tubo de ensayo.

Durante la recepción de las muestras en el laboratorio de pruebas, éstas se ordenaron progresivamente, tomando en cuenta los dos últimos dígitos de la clave, esto es, del 01 al 15. Esta fue la forma en que las muestras se entregaron al laboratorio de pruebas para su análisis correspondiente.

2.2.3.6 Evaluación estadística

2.2.3.6.1 Análisis de varianza (ANADEVA)

Se probó la no existencia del efecto de secuencia y de periodo mediante los siguientes criterios:

Si el valor P es mayor o igual a 0.05, se dice que no hay diferencia significativa entre los factores estudiados.

Si el valor P es mayor o igual a 0.01, pero es menor a 0.05, entonces se dice que hay diferencia significativa entre los factores estudiados.

Con valores P menores a 0.01, se dice que hay una diferencia altamente significativa entre los factores estudiados.

Se utilizó en el ANADEVA la suma de cuadrados Tipo I, II, III o IV cuando el diseño se encontró balanceado y la suma de cuadrados Tipo I para un diseño desbalanceado, que en programa estadístico WinNonlin corresponde a la Sequential SS. Utilizando el siguiente modelo:

$$Y_{ijk} = \mu + S_{ik} + P_j + F_{(j,k)} + C_{(j-1,k)} + e_{ijk}$$

Donde:

μ = Media general

S_{ik} = Efecto aleatorio del i-ésimo sujeto en la k-ésima secuencia, donde $i = 1, 2, \dots, nk$ y $k = 1, 2, \dots, g$

P_j = Efecto fijo del j-ésimo periodo, donde $j = 1, \dots, p$ y $\sum P_j = 0$

$F_{(j,k)}$ = Es el efecto fijo directo de la formulación en la k-ésima secuencia, la cual es administrada en el j-ésimo periodo y $\sum F_{(j,k)} = 0$

$C_{(j-1,k)}$ = Efecto fijo de arrastre de la formulación en la secuencia k que es administrado en el (j-1)-ésimo periodo donde $C(0,k) = 0$ y $\sum C_{(j-1,k)} = 0$;

e_{ijk} = Es el error aleatorio (intra-sujeto) en la observación Y_{ijk} .

2.2.3.6.2 Intervalos de confianza al 90%

2.2.3.6.2.1 AUC_{0-t} y $AUC_{0-\infty}$

Se calcularon los intervalos Clásico, Westlake y Schuirmann para la transformación logarítmica de los parámetros farmacocinéticos estimados $ab = (a+b)$ y $ab = a$ y de manera independiente $ab = (a+b)$ y $ab = b$. Los valores de los intervalos como medición de la biodisponibilidad relativa deben caer en el rango de aceptación de $80 \leq X \leq 125\%$.

2.2.3.6.2.2 Concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$)

Se calcularon los intervalos Clásico, Westlake y Schuirmann para la transformación logarítmica de los parámetros farmacocinéticos estimados ab

= (a+b) y $ab = a$ y de manera independiente $ab = (a+b)$ y $ab = b$. Los valores de los intervalos como medición de la biodisponibilidad relativa deben caer en el rango de aceptación de $80 \leq X \leq 125\%$.

Nota: En algunos casos una ampliación del intervalo puede ser aceptable. El intervalo debe ser considerado con antelación en el protocolo, se debe definir $0.75 \leq X \leq 133\%$ y se justifica.

2.2.3.6.2.3 Prueba t doble unilateral de Schuirmann

Esta prueba se realizó a AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ y $C_{m\acute{a}x}$ para las comparaciones $ab = (a+b)$ y $ab = a$ y de manera independiente $ab = (a+b)$ y $ab = b$. La prueba es equivalente al intervalo de confianza de Schuirmann. La biodisponibilidad relativa del componente de la mezcla a probar fue equivalente si los valores P para ambos lados de la prueba son menores a 0.05.

2.2.3.6.2.4 Tamaño de la muestra y poder de la prueba

El valor mínimo de la potencia de la prueba fue de 0.80 . El cálculo del poder de la prueba y el tamaño de muestra se efectuó mediante un proceso de simulación Monte Carlo.

2.2.3.6.2.5 Prueba de medianas de Kruskal Wallis o Mood para

$T_{\text{máx}}$ y $T_{1/2}$

Estas pruebas son el equivalente no paramétrico de un ANADEVa de un sentido, además Kruskal Wallis es una prueba robusta y Moods una prueba resistente. Los valores P de la prueba utilizada deben ser mayores a 0.05 para decir, que no existe efecto del factor estudiado. La evaluación estadística de $T_{\text{máx}}$ sólo tiene sentido si existe información de la rápida acción o liberación del medicamento o efectos terapéuticos adversos.

2.2.3.6.2.6. Intervalo no paramétrico

Los intervalos de confianza no paramétricos al 90% de esta medida de biodisponibilidad relativa debe caer dentro de un cuadro clínico de determinado rango.

CAPÍTULO 3

RESULTADOS

3.1 Resultados área clínica

El estudio de tramadol-ketorolaco se dio en tiempo y forma según lo establecido en el Protocolo Tramadol-Ketorolaco/B01-08. El total de los 18 voluntarios sanos completaron satisfactoriamente el estudio. La edad de los voluntarios fue entre 18 y 28 años. No hubo cambios significativos en la toma de tiempos programados; en cuanto a los efectos adversos a dicho estudio, no se presentó ninguno.

Numero de voluntario	Edad en años	Sexo Masculino o Femenino	Talla (m)	Peso (kg)	Índice de masa corporal
1	23	Femenino	1.60	52	20.31
2	20	Femenino	1.54	54	22.77
3	18	Femenino	1.65	67	24.61
4	22	Femenino	1.70	63	21.80
5	22	Femenino	1.56	57	23.42
6	23	Femenino	1.62	55	20.96
7	22	Femenino	1.65	67	24.61
8	22	Femenino	1.50	45	20.00
9	22	Femenino	1.67	62	22.23
10	22	Masculino	1.76	73	23.57
11	21	Masculino	1.82	85	25.66
12	22	Masculino	1.76	77	24.86
13	25	Masculino	1.78	81	25.56
14	19	Masculino	1.50	45	20.00
15	28	Masculino	1.76	77	24.86
16	23	Masculino	1.78	73	23.04
17	20	Masculino	1.68	62	21.97
18	24	Masculino	1.83	80	23.89

Tabla 2. Información de los voluntarios seleccionados

Numero de voluntario	Asignación del medicamento Periodo 1	Asignación del medicamento Periodo 2	Asignación del medicamento Periodo 3
1	KT	K	T
2	T	K	KT
3	T	K	KT
4	KT	K	T
5	T	K	KT
6	T	K	KT
7	KT	K	T
8	T	K	KT
9	KT	K	T
10	T	K	KT
11	T	K	KT
12	T	K	KT
13	KT	K	T
14	T	K	KT
15	KT	K	T
16	KT	K	T
17	KT	K	T
18	KT	K	T

Tabla 3.Orden de asignación del medicamento

3.2 Resultados área analítica

3.2.1 Validación del método analítico

La validación del método para la determinación del tramadol y ketorolaco se realizó de acuerdo al PNO-12 L del Manual de Aseguramiento de Calidad de Ipharma, S.A. de C.V. Se validó el método analítico, determinando los siguientes parámetros de acuerdo a la NOM-177-SSA1-1998: especificidad; linealidad; límite de detección y limite de cuantificación; precisión y exactitud; estabilidad: a) en función de tiempo y b) en función de ciclos de congelación y descongelación; influencia de plasma hemólizado y

plasma quiloso; estabilidad en el automuestreador; porcentaje de recobro y tolerancia del método.

El método demostró ser lineal, reproducible y exacto en un intervalo de trabajo 25 a 5000 ng/mL de ketorolaco y de 2.5 a 500 ng/mL de tramadol; de la misma manera se demostró su especificidad frente a fármacos de uso común como: paracetamol, ácido acetilsalicílico, ácido salicílico, naproxeno, diclofenaco, ibuprofeno, ketoprofeno, cafeína y teobromina.

En las siguientes tablas se describen los resultados de los parámetros evaluados durante la validación del método para:

Ketorolaco

Parámetro	Criterio de aceptación	Resultado
Especificidad	No debe de existir interferencia en la cuantificación del analito con otras sustancias.	El método es específico para la determinación del ketorolaco, no hay interferencia con las siguientes sustancias: paracetamol, ácido acetilsalicílico, ácido salicílico, ketoprofeno diclofenaco, naproxeno, ibuprofeno, cafeína, teobromina, ni con plasmas con ácido etileno diamino tetra acético sódico (EDTA) de 6 voluntarios, ni con plasma hemolizado, ni quiloso.
Linealidad	Correlación ≥ 0.99 % CV de ≤ 20 % para el nivel más bajo y de %CV de ≤ 15 % para los otros niveles.	Correlación promedio 0.99983 25 ng/mL 4.487 % CV 100 ng/mL 2.460 % CV 250 ng/mL 1.808 % CV 500 ng/mL 3.302 % CV 1000 ng/mL 2.393 % CV 2500 ng/mL 3.058 % CV 5000 ng/mL 1.140 % CV
Límite de cuantificación	% CV de ≤ 20 %	LC 25 ng/mL 4.487 % CV
Límite de detección	Relación señal-ruido de 2 a 3	LD 10 ng/mL señal/ruido 14.108
Precisión intra-análisis	%CV de ≤ 15 %	Conc. 70 ng/mL 2.430 % CV Conc. 350 ng/mL 2.346 % CV Conc. 1750 ng/mL 2.357 % CV Conc. 3500 ng/mL 2.820 % CV
Precisión intra-análisis	%CV de ≤ 15 %	Conc. 70 ng/mL 2.430 % CV Conc. 350 ng/mL 2.346 % CV Conc. 1750 ng/mL 2.357 % CV Conc. 3500 ng/mL 2.820 % CV
Precisión inter-análisis	%CV de ≤ 15 %	Conc. 70 ng/mL 7.622 % CV Conc. 350 ng/mL 7.344 % CV Conc. 1750 ng/mL 9.764 % CV Conc. 3500 ng/mL 6.434 % CV
Exactitud	± 15 % del valor esperado y se expresa como % de error	Conc. 70 ng/mL 2.640 % CV Conc. 350 ng/mL 1.012 % CV Conc. 1750 ng/mL 1.699 % CV Conc. 3500 ng/mL 3.654 % CV
Porcentaje de recuperación	Idealmente entre 80 - 100 %, excepcionalmente entre 50 - 80 % con precisión y exactitud aceptables.	Conc. 70 ng/mL 1.825 % CV Conc. 350 ng/mL 1.336 % CV Conc. 1750 ng/mL 0.696 % CV Conc. 3500 ng/mL 1.067 % CV Promedio: 97.914 %
Estabilidad	± 15 % del valor esperado	Estable durante 33 días monitoreados a $-78^{\circ} \pm 4^{\circ}\text{C}$ Estable en el automuestreador durante 15 h Estable durante dos ciclos de congelación-descongelación.
Determinación en plasma hemolizado	± 15 % del valor esperado y ≤ 15 % CV.	Conc. 70 ng/mL 1.343 % CV Conc. 350 ng/mL 0.915 % CV Conc. 1750 ng/mL 2.095 % CV Conc. 3500 ng/mL 1.487 % CV

Tabla 4. Resultados de los parámetros evaluados durante la validación del método para la cuantificación de ketorolaco

Tramadol

Parámetro	Criterio de aceptación	Resultado
Especificidad	No debe de existir interferencia en la cuantificación del analito con otras sustancias.	El método es específico para la determinación del tramadol, no hay interferencia con las siguientes sustancias: paracetamol, ácido acetilsalicílico, ácido salicílico, ketoprofeno diclofenaco, naproxeno, ibuprofeno, cafeína, teobromina, ni con plasmas con EDTA de 6 voluntarios, ni con plasma hemolizado, ni quiloso.
Linealidad	Correlación ≥ 0.99 % CV de ≤ 20 % para el nivel más bajo y de ≤ 15 % para los otros niveles.	Correlación promedio 0.99951 2.5 ng/mL 3.735 % CV 10.0 ng/mL 2.635 % CV 25.0 ng/mL 1.323 % CV 50.0 ng/mL 3.254 % CV 100.0 ng/mL 1.734 % CV 250.0 ng/mL 1.506 % CV 500.0 ng/mL 1.157 % CV
Límite de cuantificación	% CV de ≤ 20 %	LC 2.5 ng/mL 3.735 % CV
Límite de detección	Relación señal-ruido de 2 a 3	LD 1.0 ng/mL señal/ruido 10.304
Precisión intra-análisis	% CV de ≤ 15 %	Conc. 7.0 ng/mL 2.085 % CV Conc. 35.0 ng/mL 2.597 % CV Conc. 175.0 ng/mL 2.715 % CV Conc. 350.0 ng/mL 1.408 % CV
Precisión inter-análisis	% CV de ≤ 15 %	Conc. 7.0 ng/mL 5.154 % CV Conc. 35.0 ng/mL 4.536 % CV Conc. 175.0 ng/mL 11.240 % CV Conc. 350.0 ng/mL 5.826 % CV
Exactitud	± 15 % del valor esperado y se expresa como % de error	Conc. 7.0 ng/mL 2.340 % CV Conc. 35.0 ng/mL 6.318 % CV Conc. 175.0 ng/mL -0.057 % CV Conc. 350.0 ng/mL 0.936 % CV
Porcentaje de recuperación	Idealmente entre 80 - 100 %, excepcionalmente entre 50 - 80 % con precisión y exactitud aceptables.	Conc. 7.0 ng/mL 1.380 % CV Conc. 35.0 ng/mL 1.730 % CV Conc. 175.0 ng/mL 1.150 % CV Conc. 350.0 ng/mL 1.480 % CV Promedio 97.910 %
Estabilidad	± 15 % del valor esperado	Estable durante 33 días monitoreados a $-78^{\circ} \pm 4^{\circ}\text{C}$ Estable en el automuestreador durante 15 h Estable durante dos ciclos de congelación-descongelación.
Determinación en plasma hemolizado	± 15 % del valor esperado y ≤ 15 % CV.	Conc. 7.0 ng/mL 1.012 % CV Conc. 35.0 ng/mL 3.568 % CV Conc. 175.0 ng/mL 1.353 % CV Conc. 350.0 ng/mL 1.504 % CV
Determinación en plasma quiloso	± 15 % del valor esperado y ≤ 15 % CV.	Conc. 7.0 ng/mL 3.388 % CV Conc. 35.0 ng/mL 0.258 % CV Conc 175.0 ng/mL 1.489 % CV Conc. 350.0 ng/mL 3.308 % CV

Tabla 5. Resultados de los parámetros evaluados durante la validación del

método para la cuantificación de tramadol

Los resultados anteriormente descritos y los cromatogramas se reportan detalladamente en el apéndice A (página 76).

Con base en los resultados obtenidos, se demuestra que el método analítico cumple con los parámetros de validación establecidos en la norma oficial NOM-177-SSA1-1998 y por lo tanto es confiable para el análisis de tramadol y ketorolaco en plasma y para su aplicación en estudios de biodisponibilidad-bioequivalencia.

3.2.2 Validación del método durante el análisis

Se determinó: linealidad, exactitud y precisión, usando estándares en matriz biológica.

Se realizó el análisis de 918 muestras correspondientes a 18 voluntarios, las cuales fueron procesadas y cuantificadas de acuerdo al método analítico tramadol-ketorolaco. Todas las curvas de calibración, muestras control, blancos de plasma se almacenaron a las mismas condiciones de las muestras del protocolo ($-78 \pm 4^{\circ}$ C). Cada día de análisis (corrida analítica) se procesó una curva de calibración (25, 100, 250, 500, 1000, 2500 y 5000 ng/mL) para ketorolaco, (2.5, 10, 25, 50, 100, 250 y 500 ng/mL) para tramadol y una serie de muestras control (70, 350, 1750 y 3500 ng/mL) para ketorolaco y (7, 35, 175 y 350 ng/mL) para tramadol, por voluntario analizado dos series de muestras control por dos voluntarios analizados (tres periodos) y analizado tres series de muestras control por tres voluntarios analizados (tres periodos). Todas las muestras fueron

descongeladas a temperatura ambiente y agitadas suavemente antes de ser procesadas.

3.2.3 Control de calidad del método analítico durante el análisis

3.2.3.1 Verificación del sistema analítico

Previo a la corrida analítica se llevó a cabo la verificación del sistema en el cual se corre bajo las condiciones señaladas del método analítico.

Se corren las siguientes muestras.

Blanco reactivo

Estándar de 500 ng/mL de ketorolaco y 50 ng/mL de tramadol, se realizó un mínimo de cinco inyecciones.

Blanco plasma (matriz en que se prepararon las curvas y controles).

Criterios de Aceptación:

En el blanco reactivo y blanco matriz no debió haber interferencia en el tiempo de retención del analito en cuestión.

Precisión del inyector debe ser \leq al 5%.

3.2.3.2 Corridas analíticas

Cada corrida analítica (ocho en total) se conformó de la siguiente manera.

Curva de calibración: 25, 100, 250, 500, 1000, 2500 y 5000 ng/mL de ketorolaco y de 2.5, 10, 25, 50, 100, 250 y 500 ng/mL de tramadol.

Cuando se analizaron dos voluntarios

102 muestras correspondientes a dos voluntarios (tres periodos).

ocho muestras control, dos de cada concentración (70, 350, 1750 y 3500 ng/mL) de ketorolaco y (7, 35, 175 y 350 ng/mL) de tramadol, intercaladas a lo largo de la corrida analítica.

Cuando se analizaron tres voluntarios

153 muestras correspondientes a tres voluntarios (tres periodos).

12 muestras control, tres de cada concentración (70, 350, 1750 y 3500 ng/mL) de ketorolaco y (7, 35, 175 y 350 ng/mL) de tramadol, intercaladas a lo largo de la corrida analítica.

Criterios de aceptación de una corrida analítica durante el análisis de muestras.

Curva de calibración, se aceptó un coeficiente de correlación \geq a 0.99.

Muestras control, el 66 % de los controles debieron entrar en el \pm 20 % del valor esperado.

Número de corrida	Muestras analizadas
1	C01, C02, C03 (k, t y k-t)
2	D01, D02 (k, t y k-t)
3	C04, C05 (k, t y k-t)
4	D03, D04 (k, t y k-t)
5	C06, C07 (k, t y k-t)
6	D05, D06 (k, t y k-t)
7	D07, D08, D09 (k, t y k-t)
8	C08, C09 (k, t y k-t)

Tabla 6. Corridas analíticas diarias

3.2.4 Resultados del seguimiento analítico durante el análisis de las muestras del protocolo (Validación del método durante el análisis de las muestras).

El desempeño de la corrida analítica se evaluó con los valores obtenidos de la curva de calibración y las muestras control, teniendo que cumplir con los criterios de aceptación establecidos para la validación del método durante el análisis de las muestras. Los resultados del seguimiento analítico en el formato F-08 L/R0 para el protocolo Tramadol-Ketorolaco/B01-08, así como los cromatogramas representativos de la verificación del sistema, curva de calibración y cromatogramas de un día de trabajo se muestran en el apéndice B (página 123).

3.2.5 Resultados de concentración de ketorolaco y tramadol en plasma

Una vez que las corridas fueron aceptadas bajo los criterios ya mencionados, se presentan los resultados para las muestras de los voluntarios del protocolo Tramadol-Ketorolaco/B01-08 en el apéndice B (página 123).

3.3 Resultados área estadística

3.3.1 Informe del análisis farmacocinético y estadístico en Tramadol-Ketorolaco /B01-08 identificado como Tramadol-Ketorolaco (TKB/B01-08) durante el desarrollo de prueba

Estadística descriptiva e inferencial de los parámetros farmacocinéticos de ketorolaco y tramadol cuando fueron administrados en la combinación fija y de manera individual:

Los Parámetros Farmacocinéticos que se evaluaron fueron los siguientes:

- AUC_{0-t} área bajo la curva al tiempo de la última determinación.
- $AUC_{0-\infty}$ área bajo la curva proyectada al infinito.
- C_{max} concentración plasmática máxima.
- Vd/F volumen de distribución sobre la fracción absorbida.
- Cl/F aclaramiento sobre la fracción absorbida.

Ketorolaco		AUC_{0-t} (ng/mL*h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng/mL*h)	C_{max} (ng/mL)
K	Media ± DE	4012.322 ± 1177.975	4187.400 ± 1229.468	1263.770 ± 283.059
KT	Media ± DE	4548.609 ± 1675.344	4816.036 ± 1764.589	1349.559 ± 293.219
$\ln(KT)-\ln(K)$	IC al 95%	0.025 , 0.189	0.032 , 0.211	-0.061 , 0.199
Significancia de ANADEVA		0.016	0.013	0.271

K= ketorolaco, KT= ketorolaco-tramadol, $\ln(KT)$ = logaritmo natural de ketorolaco-tramadol, $\ln(K)$ = logaritmo natural de ketorolaco.

Tabla 7. Parámetros farmacocinéticos de ketorolaco

Ketorolaco		T _{máx} *	t _{1/2} *	Vd/F	Cl/F
		(h)	(h)	(mL)	(mL*h)
K	Media ± DE	0.875 ± 0.832	3.230 ± 1.583	11046.542 ± 3660.945	2546.731 ± 604.797
KT	Media ± DE	0.694 ± 0.359	4.123 ± 2.420	12827.423 ± 7582.236	2290.423 ± 699.960
ln(KT)-ln(K)	IC al 95%	-0.874 , 0.250	0.055 , 1.996	-0.146 , 0.296	-0.211 , -0.032
Significancia de ANADEV		0.619	0.254	0.481	0.013

Tabla 8. Parámetros farmacocinéticos de ketorolaco

Tramadol		AUC _{0-t}	AUC _{0-∞}	C _{máx}	T _{máx} *
		(ng/mL*h)	(ng/mL*h)	(ng/mL)	(h)
T	Media ± DE	594.579 ± 228.630	679.507 ± 238.842	88.365 ± 26.701	1.597 ± 1.043
KT	Media ± DE	629.768 ± 318.892	740.437 ± 342.885	88.989 ± 24.524	1.472 ± 0.663
ln(KT)-ln(T)	IC al 95%	-0.086 , 0.147	-0.057 , 0.172	-0.136 , 0.166	-0.874 , 0.625
Significancia de ANADEV		0.595	0.312	0.841	0.961

T= tramadol, KT= ketorolaco-tramadol, ln(KT)= logaritmo natural de ketorolaco-tramadol, ln(T)= logaritmo natural de tramadol.

Tabla 9. Parámetros farmacocinéticos de tramadol

Tramadol		t _{1/2} *	Vd/F	Cl/F
		(h)	(mL)	(mL*h)
T	Media ± DE	5.798 ± 2.590	322995.568 ± 102833.425	41361.880 ± 15389.802
KT	Media ± DE	6.004 ± 2.859	312606.733 ± 102991.988	39603.364 ± 14771.655
ln(KT)-ln(T)	IC al 95%	-0.522 , 1.100	-0.182 , 0.101	-0.172 , 0.057
Significancia de ANADEV		0.974	0.565	0.312

Tabla 10. Parámetros farmacocinéticos de tramadol

A continuación se presentan los p valores de la prueba t unilateral para muestras pareadas donde se prueba una hipótesis adicional a la del protocolo:

$$H_0: \mu K = \mu KT$$

vs

$$H_a: \mu K < \mu KT$$

Donde:

μK es el promedio del ketorolaco en el medicamento individual

μKT es el promedio del ketorolaco en la combinación fija

A continuación se presenta la comparación gráfica de ABC_{0-t} y $C_{m\acute{a}x}$ de los 18 voluntarios:

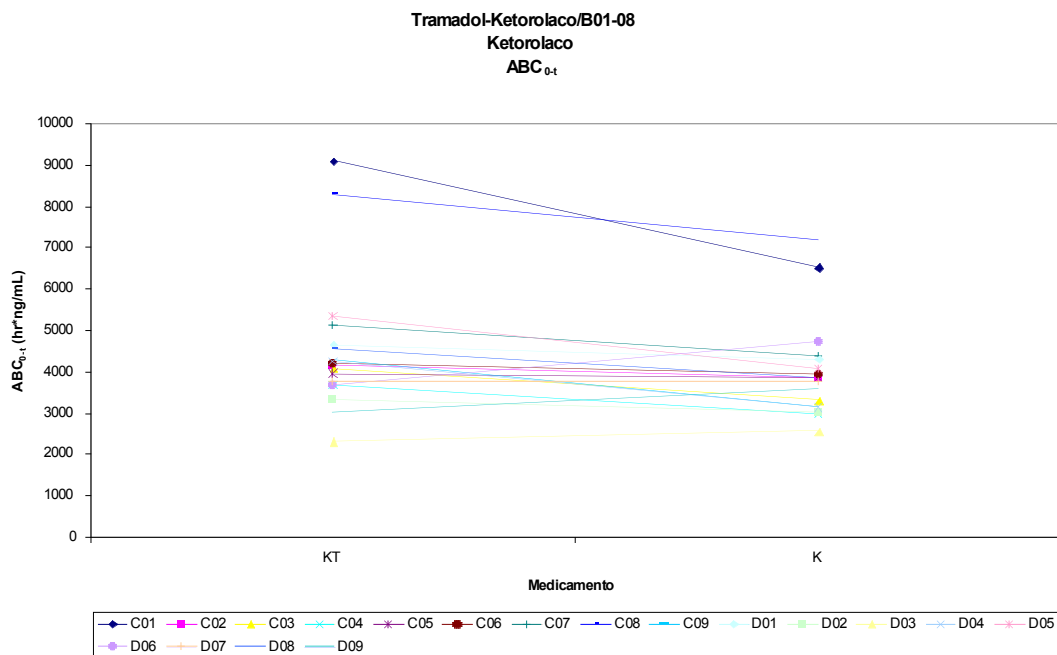


Figura 3. Gráfica de ABC_{0-t} de ketorolaco

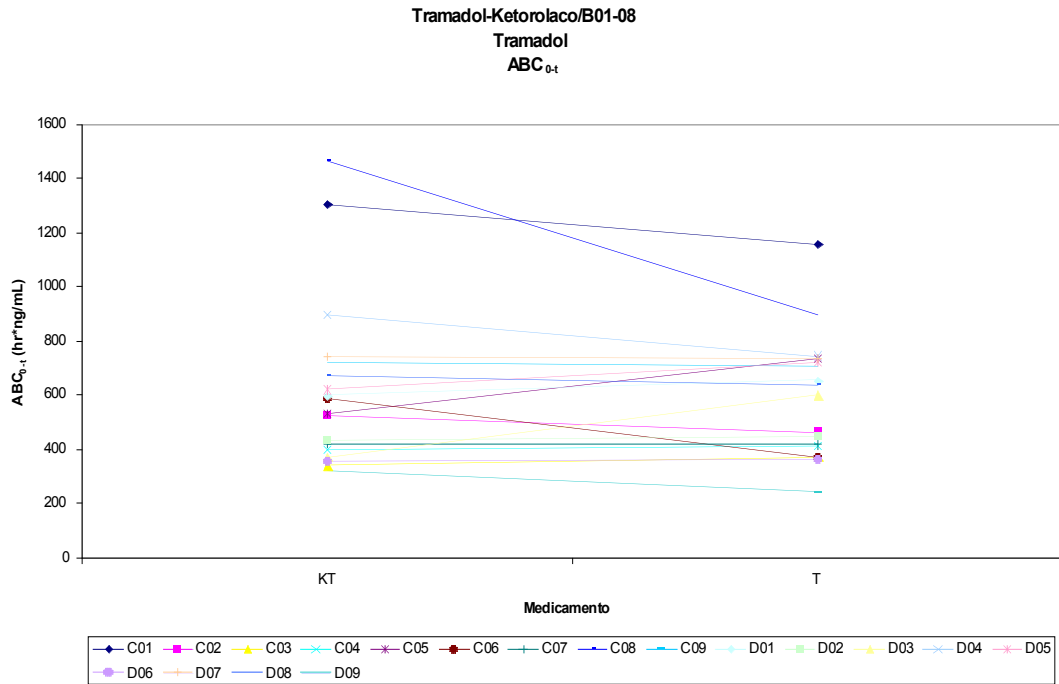


Figura 4. Gráfica de ABC_{0-t} de tramadol

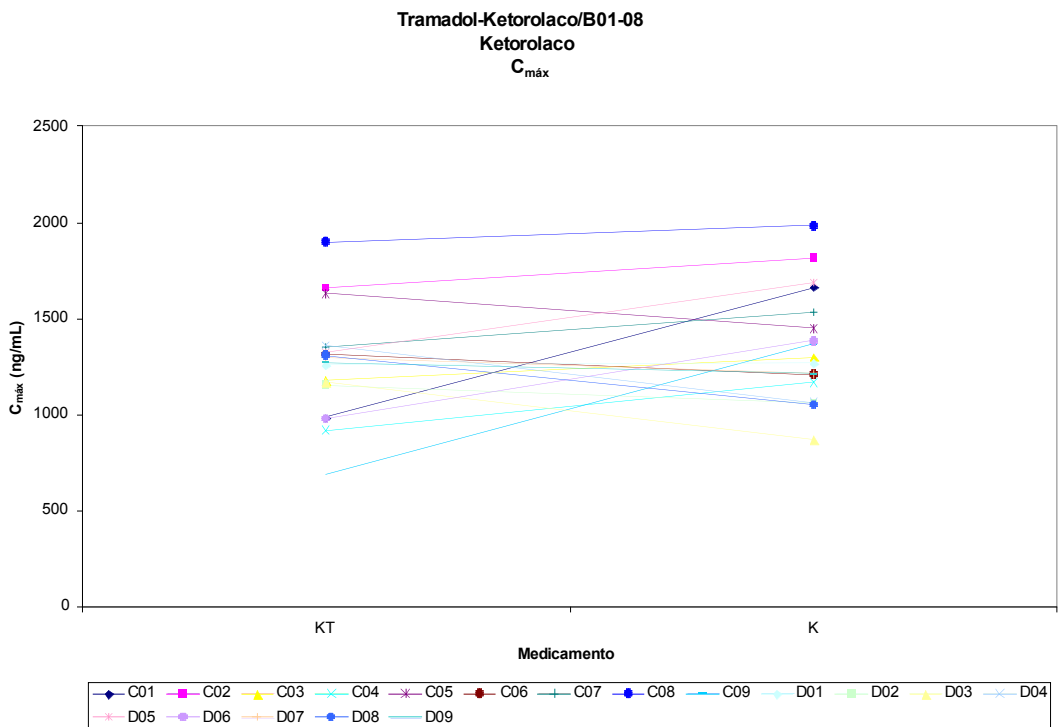


Figura 5. Gráfica de C_{máx} de ketorolaco

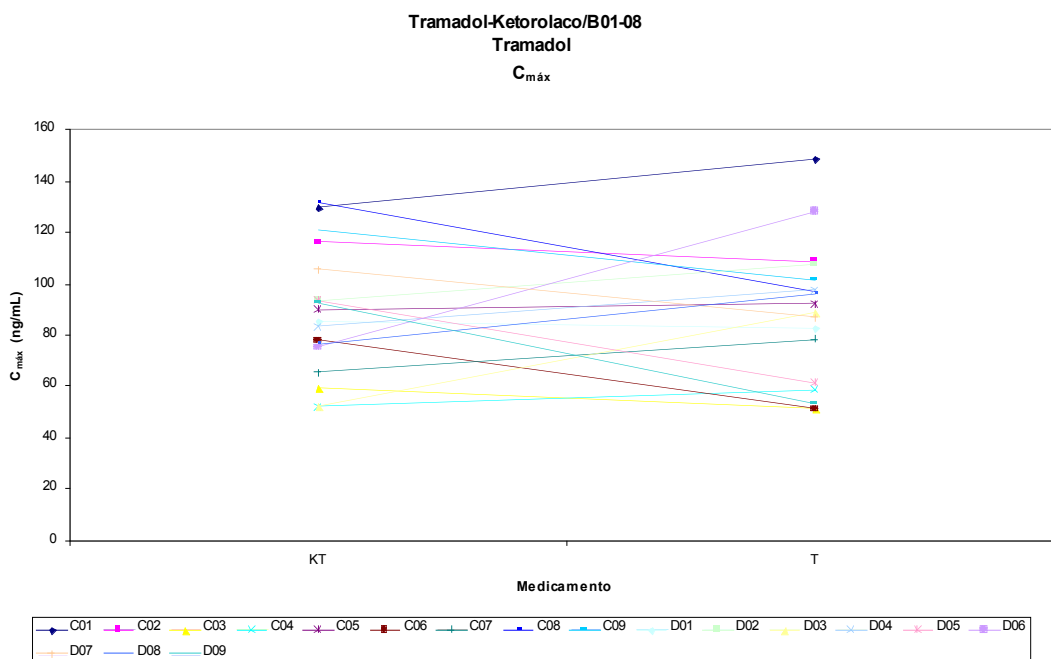


Figura 6. Gráfica de C_{max} de tramadol

3.3.2 Estimadores de la varianza y el coeficiente de variación intersujeto e intrasujeto

Ketorolaco				
Parámetro	Varianza Intersujeto	Varianza Intrasujeto	Intersujeto CV	Intrasujeto CV
ABC_{0-t}	0.075508	0.014387	0.280057	0.120378
$ABC_{0-\infty}$	0.073437	0.017238	0.276045	0.131861
C_{max}	0.01295	0.032858	0.114166	0.182767
Vd/F	0.051692	0.097062	0.230329	0.319262
Cl/F	0.073437	0.017238	0.276045	0.131861

Tabla 11. Estimación de la varianza y el coeficiente de variación para ketorolaco

Tramadol				
Párametro	Varianza Intersujeto	Varianza Intrasujeto	Intersujeto CV	Intrasujeto CV
ABC_{0-t}	0.154232	0.028679	0.408365	0.170571
$ABC_{0-\infty}$	0.127838	0.027507	0.369282	0.166998
$C_{m\acute{a}x}$	0.045612	0.047084	0.216029	0.219569
Vd/F	0.074383	0.043249	0.277883	0.210232
CI/F	0.127838	0.027507	0.369282	0.166998

Tabla 12. Estimación de la varianza y el coeficiente de variación para tramadol

3.3.3 Detección de sujetos con valores extremos

No se detectaron sujetos con valores extremos fuera de rango en los medicamentos ketorolaco y tramadol.

En lo correspondiente a cada componente analizado se tienen valores p mayores a 0.05, en las fuentes de variación arrastre y periodo. Por lo tanto, se puede decir que el tiempo de lavado fue suficiente y el periodo en el que fueron administrados los medicamentos no tuvo ningún efecto en los resultados obtenidos.

La prueba para la determinación del tamaño de muestra arrojó un resultado de 12 sujetos necesarios para llevar a cabo el experimento.

Para datos transformados logarítmicamente se puede observar que los parámetros estimados al componente tramadol de AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, $C_{m\acute{a}x}$, $T_{m\acute{a}x}$, $T_{1/2}$, Vd/F y CI/F cumple satisfactoriamente todas las pruebas para

determinar que existe concordancia estadística entre la combinación fija y los resultados farmacocinéticos individuales, tales pruebas consistieron en intervalo de confianza al 95% y la no significancia estadística de los medicamentos comparados (ANADEVA).

Sin embargo al observar la tabla de la estadística descriptiva e inferencial de los parámetros farmacocinéticos de ketorolaco se puede ver que el promedio del medicamento individual y la combinación fija son estadísticamente diferentes para el AUC_{0-t} valor $p= 0.016$ y $AUC_{0-\infty}$ valor $p= 0.013$ (misma conclusión con los intervalos de confianza para la diferencia de medias).

En la prueba de hipótesis adicional, el área bajo la curva de ketorolaco (AUC_{0-t} valor $p= 0.006578$ y $AUC_{0-\infty}$ valor $p= 0.005322$), es estadísticamente menor en la presentación del medicamento individual.

CAPÍTULO 4

DISCUSIÓN

Las combinaciones de medicamentos son de gran importancia en la actualidad, ya que en muchos casos ofrecen un mayor beneficio al paciente en comparación con medicamentos administrados por separado; entre los más importantes están reducir la dosis de éstos y, por lo tanto, los efectos secundarios que se pudieran presentar; además de la potenciación de los efectos al combinar medicamentos de diferentes mecanismos de acción.

El presente estudio es de gran importancia, por ser el primero que se lleva a cabo en población mexicana para establecer la comparación de los perfiles farmacocinéticos de los medicamentos tramadol y ketorolaco administrados por separado y en forma conjunta, ya que a la fecha existen pocas referencias bibliográficas que mencionen este tipo de estudios realizados en nuestro país.

El estudio se desarrolló de acuerdo con el protocolo establecido y se obtuvieron los datos precisos para el análisis de los 18 sujetos tal como estaba previsto.

La comparación de los perfiles farmacocinéticos se realizó después de la administración de una dosis única de una cápsula que contenía 25 mg de tramadol clorhidrato y 10 mg de ketorolaco trometamina (medicamento conjunto), comparada contra la administración separada de una cápsula de 25 mg de tramadol clorhidrato y una tableta de 10 mg de ketorolaco trometamina.

Los resultados obtenidos de la comparación de los perfiles farmacocinéticos muestran que el diseño experimental, la selección de los sujetos y el diseño del estudio fueron bien realizados. No se presentaron efectos adversos en los sujetos en estudio.

En publicaciones de estudios acerca de la tolerancia, efectos centrales y farmacocinética de ketorolaco y acerca de la administración de tramadol en voluntarios sanos de sexo masculino, los resultados del presente estudio comparando las tres formulaciones administradas de ketorolaco, tramadol y de la combinación de ambos, mostraron resultados similares entre las tres formulaciones (Luker 1994, Yeh 1999).

La metodología de extracción de los medicamentos presentes en las muestras y el método cromatográfico para la detección de los medicamentos por HPLC/MS descrito y utilizado para la cuantificación de las muestras del estudio, mostró buenos resultados, provee una alta sensibilidad, es específico y presenta un alto rendimiento en el procesamiento de las muestras. Con base en los resultados obtenidos, se demuestra que el

método analítico cumple con los parámetros de validación establecidos en la norma oficial NOM-177-SSA1-1998 y por lo tanto es confiable para el análisis de tramadol y ketorolaco en plasma y para su aplicación en estudios de biodisponibilidad, bioequivalencia y farmacocinéticos.

En el año de 1999 Hamunen y colaboradores publicaron un estudio de la farmacocinética estereoselectiva de ketorolaco en niños, jóvenes y adultos; el método fue por HPLC y detección por ultravioleta, los resultados del límite de cuantificación fue de 0.02 µg/mL para los dos enantiómeros. Los resultados de este estudio muestran un límite de cuantificación de 0.025 µg/mL que se observa similar al de ese estudio (Hamunen 1999).

En 2001 Hiu y colaboradores presentaron un estudio acerca de la farmacocinética de los enantiómeros de tramadol y o-desmetiltramadol en voluntarios hombres y mujeres sanos, se les administró 100 mg de tramadol y se obtuvieron los siguientes parámetros farmacocinéticos, T_{max} de 2.2 ± 1.0 h para hombres y 1.6 ± 0.4 h para mujeres; una C_{max} de 188 ± 45 ng/mL y 234 ± 46 ng/mL, respectivamente; una vida media de 7.0 ± 1.6 h para hombres y 6.8 ± 2.2 h para mujeres. Los resultados obtenidos a nuestro estudio son casi iguales a los reportados por estos investigadores. (Hiu 2004)

De acuerdo a los resultados obtenidos de la comparación de los perfiles farmacocinéticos de los medicamentos en estudio, estadísticamente

se puede concluir que el tramadol administrado por vía oral, tanto en formulación asociado con ketorolaco como administrado solo, presenta parámetros farmacocinéticos que tienen concordancia estadística. Respecto al ketorolaco cuando se administra por vía oral en forma individual, el área bajo la curva es menor estadísticamente, comparado con el resultado del área bajo la curva cuando se administra asociado con tramadol. Esto puede deberse a la nueva formulación donde se presentan los dos fármacos juntos.

Con respecto a los otros parámetros farmacocinéticos estadísticamente no se presentaron diferencias significativas, lo anterior representa que al elaborar la nueva formulación, donde se presentan los fármacos ketorolaco y tramadol administrados en conjunto, no se afecta las propiedades farmacocinéticas de los fármacos.

Al realizar la comparación de los perfiles farmacocinéticos de ketorolaco y tramadol administrados por vía oral en forma conjunta e individual, se observó un área bajo la curva mayor para el ketorolaco cuando esta asociado con el tramadol, esto daría como resultado una mayor analgesia en beneficio del paciente, al reducir la dosis de estos fármacos obteniendo el mismo grado de analgesia y reduciendo con esto los efectos adversos que puedan presentar en los pacientes.

CAPÍTULO 5

CONCLUSIÓN

Se evaluó las formulaciones de tramadol y ketorolaco después de la administración oral a voluntarios sanos. En el caso de la formulación conteniendo solo tramadol al compararla con la formulación de tramadol y ketorolaco juntos no se presentaron diferencias significativas estadísticamente, caso contrario cuando se comparó la formulación conteniendo solo ketorolaco contra la formulación de tramadol y ketorolaco juntos, se observaron diferencias significativas en cuanto al área bajo la curva.

Los resultados del estudio después de la administración de las tres formulaciones: una dosis única de una cápsula que contiene en total 25 mg de clorhidrato de tramadol y 10 mg de ketorolaco trometamina; una cápsula de clorhidrato de tramadol y una tableta de 10 mg de ketorolaco trometamina por vía oral y de acuerdo a los resultados presentados en las páginas anteriores, se puede concluir que cuando se administra el tramadol por vía oral, tanto solo como asociado con ketorolaco, no muestra diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos como: área bajo la curva, concentración plasmática máxima, tiempo máximo en el que

se alcanza dicha concentración, entre otros; por lo tanto los parámetros farmacocinéticos presentan concordancia estadística.

Respecto a los resultados de Ketorolaco mostraron que no existe concordancia estadística; se demostró que cuando es administrado por vía oral como medicamento individual, el área bajo la curva es menor estadísticamente en comparación con el área bajo la curva de los resultados de la administración de Ketorolaco asociado a Tramadol. Esto representa que existe una mayor absorción del medicamento cuando se administra acompañado de tramadol, lo que pudiera expresarse como un efecto de analgesia mayor en el paciente, obteniéndose mejores resultados en la terapia contra el dolor, esto puede comprobarse en estudios clínicos posteriores.

Referencias Bibliograficas

1. Ardakani, Y. H., Rouini, M. R. Pharmacokinetics of tramadol and its three main metabolites in healthy male and female volunteers. *Biopharmaceutical and Drug Disposition*. 28: 527-534. (2007).
2. Benet, L. Z., Kroetz, D. L., Sheiner, L. B. Farmacocinética y farmacodinámica. En: Brunton, L. L., Lazo, J. S., Parker, K. L., editores. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 11ª ed., McGraw-Hill/Interamericana. México. (2006).
3. Brocks, D. R., Jamali, F. Clinical pharmacokinetics of ketorolac tromethamine. *Clinical pharmacokinetics*. 23(6): 415-427. (1992).
4. Brunton, L. L., ed in chief, Lazo, J. S., Parker, K. L., eds. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th ed., McGraw. New York, N. Y. (2006).
5. Brunton, L. L., Parker, K. L. eds, Blumenthal DK, Buxton ILO, eds. asociados, *Goodman & Gilman Manual de farmacología y terapéutica*. Respecto a la primera edición en español por McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C.V. (2009).
6. Chaires, E. C., Ruiz, M. V. Farmacología general. En: Patiño NM. *Farmacología médica*. 1ª. ed., Editorial Médica Panamericana. México. (2008).

7. Chao, C. K., Yu, L. L., Su, L. L., Liu, C. M., Yang, T. H., Chen, C. M. Bioequivalence study of tramadol by intramuscular administration in healthy volunteers. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 50(II): 636-640. (2000).
8. Demueles, J., Rollason, V., Piguet, V., Dayer, P. Clinical pharmacology and rationale of analgesic combinations. *European Journal of Anaesthesiology.* 20(Suppl 28): 7-12. (2003).
9. Drugbank Web site. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00193>. (2011).
10. Drugbank Web site. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00465>. (2011).
11. Flores Murrieta, F. J., Granados Soto, V., Hong, E. Determination of ketorolac in blood and plasma samples by high-performance liquid chromatography. *Boletín Químico Farmaceutico.* 133 (9): 588-591. (1994).
12. Gu, Y., Fawcett, J. P. Improved HPLC method for the simultaneous determination of tramadol and o-desmetiltramadol in human plasma. *Journal of Chromatography B.* 821: 240-243. (2005).
13. Hamunen, K., Maunuksela, E. L., Sarvela, J., Bullingham, R. E. S., Olkkola, K. T. Stereoselective pharmacokinetics of ketorolac in children, adolescents and adults. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica.* 43: 1041-1046. (1999).
14. Holford, N. H. G., Benet, L. Z. Farmacocinética y farmacodinámica: Selección racional de dosis y secuencia de acción del fármaco. En: Katzung BG. *Farmacología básica y clínica.* 8ª ed. México: Editorial Manual Moderno. (2001).
15. <http://www.clinicalpharmacology.com/forms/drugoptions.aspx>. (2011).

16. Hui Chen, L., Tie Jun, L., Yan Yan, Y., Yan Ning, H. Pharmacokinetics of enantiomers of trans-tramadol and its active metabolite, trans-O-demethyltramadol, in human subjects. *Acta Pharmacol Sin.* 22(1): 91-96. (2001).
17. Hui Chen, L., Yang, Y., Na, W., Ming, D., Jian Fang, L., Hong Yuan, X. Demethyltramadol, in healthy male and female chinese volunteers. *Chirality.* 16: 112-118. (2004).
18. Ibarra, E. Una nueva definición de dolor. Un imperativo de nuestros días. *Revista de la sociedad española del dolor.* 2: 65-72. (2006).
19. Jung, D., Mroszczak, E. J., Wu, A., Ling, T. L., Sevelius, H., Bynum, L. Pharmacokinetics of ketorolac and p-hydroxyketorolac following oral and intramuscular administration of ketorolac trometamine. *Pharmaceutical Research.* 1(6): 62-65. (1989).
20. Jung, D., Mroszczak, E., Bynum, L. Pharmacokinetics of ketorolac tromethamine in humans after intravenous, intramuscular and oral administration. *Journal of Clinical Pharmacology.* 35: 423-425. (1988).
21. Kauffman, R. E., Lieh Lai, M. W., Uy, H. G., Aravind, M. K.. Enantiomer-selective pharmacokinetics and metabolism of ketorolac in children. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 65: 382-388. (1999).
22. Lucker, P., Bullingham, R., Hoofman, L., Lloyd, J., Mroszczak, E. Tolerability, central effects and pharmacokinetics of intravenous ketorolac tromethamine in volunteers. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 32(8): 409-414. (1994).
23. McAleer, S. D., Majid, O., Venables, E., Polack, T., Sheikh, M. S. Pharmacokinetics and safety of ketorolac following single intranasal

- and intramuscular administration in healthy volunteers. *Journal of Clinical Pharmacology*. 47: 13-18. (2007).
24. Mroszczak, E. J., Jung, D., Yee, J., Bynum, L., Sevelius, H., Massey, I. Ketorolac tromethamine pharmacokinetics and metabolism after intravenous, intramuscular, and oral administration in humans and animals. *Pharmacotherapy*. 10(6 Pt 2): 33S-39S. (1990).
25. PLM Diccionario de Especialidades Farmacéuticas edición 52. (2006).
26. Puebla, D. F. Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S. dolor iatrogénico. *Oncología*. 28(3): 139-143. (2005).
27. Rios, G. J. J., Aldrete, J. A. Consideraciones sobre la palabra algología. *Revista iberoamericana del dolor*. 3: 10-15. (2007).
28. Rouini, M. R., Ardakani, Y. H., Soltani, F., Aboul Enein, H. Y., Foroumadi, A. Development and validation of rapid HPLC method for simultaneous determination of tramadol, and its two main metabolites in human plasma. *Journal of Chromatography B*. 830: 207-211. (2006).
29. Sonzogni, V. Principios de farmacología. En: Barancini, S., Villani, A., Serafín, G. *Anestesia neonatal y pediátrica*. 9ª ed. Elsevier España. (2006).
30. Urbieto Arciniega, J., Silva Jiménez, A., Castillo Becerril, G., Olvera Morales, G. Control del dolor postoperatorio con el uso de clorhidrato de tramadol y ketorolaco trometamina. *Revista Mexicana de Anestesiología*. 27 (2): 92-96. (2004).

31. Van de Velde, A., Lauwers, M., Mie, M. A., Camu, F. Dolor postoperatorio. En: Tratado de cuidados críticos y emergencias. 8ª ed. Aran Ediciones. México. (2002).
32. Vargas, B. J. Racionalidad clínica de la combinación de AINE's y opioides: el caso de diclofenaco y tramadol. Revista iberoamericana del dolor vol. 6 no. 1. (2011).
33. Vlase, L., Leucuta, S. E., Imre, S. Determination of tramadol and o-desmetiltramadol in human plasma by high-performance liquid chromatography with mass spectrometry detection. Talanta. 75: 1104-1109. (2008).
34. Wang, Z. O., Dsida, R. M., Avram, M. J. Determination of ketorolac in human plasma by reversed-phase high-performance liquid chromatography usin solid-phase extraction and untraviolet detection. Journal of Chromatography B. 755: 383-386. (2001).
35. Yeh, G. C., Sheu, M. T., Yen, C. L., Wang, Y. W., Liu, C.H., Ho, H. O. High-performance liquid chromatographic method for determination of tramadol in human plasma. Journal of chromatography B. 723: 247-253. (1999).

APENDICES

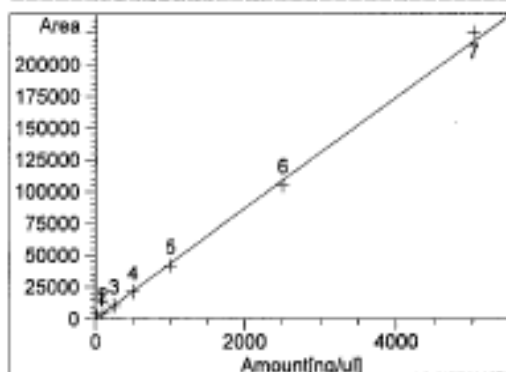
APENDICE A

Ejemplo de un día de validación

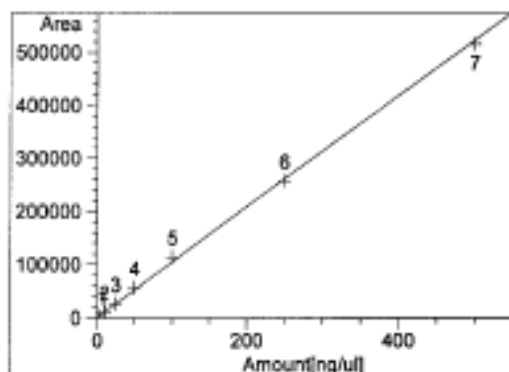
Ejemplo de un día de validación, se analizó una curva de calibración, cinco controles de cada concentración para analizar la precisión y exactitud, además de tres controles de cada concentración para evaluar la estabilidad.

Calibration Table						
Calib. Data Modified : 7/18/2008 10:07:38 AM						
Calculate : External Standard						
Based on : Peak Area						
Rel. Reference Window : 10.000 %						
Abs. Reference Window : 0.000 min						
Rel. Non-ref. Window : 10.000 %						
Abs. Non-ref. Window : 0.000 min						
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs						
Uncalibrated Peaks : not reported						
Partial Calibration : Yes, identified peaks are recalibrated						
Correct All Ret. Times: No, only for identified peaks						
Curve Type : Linear						
Origin : Ignored						
Weight : Linear (Amt)						
Recalibration Settings:						
Average Response : Average all calibrations						
Average Retention Time: Floating Average New 75%						
Calibration Report Options :						
Printout of recalibrations within a sequence:						
Calibration Table after Recalibration						
Normal Report after Recalibration						
If the sequence is done with bracketing:						
Results of first cycle (ending previous bracket)						
Signal 1: MSD1 TIC, MS File						
Signal 2: MSD2 TIC, MS File						
Signal 3: MSD3 TIC, MS File						
RetTime	Lvl	Amount	Area	Amt/Area	Ref	Grp Name
[min]	Sig	[ng/ul]				
3.966	1	25.00000	1200.18030	2.08302e-2		Ketorolaco
	2	100.00000	4010.88965	2.49321e-2		
	3	250.00000	1.05120e4	2.37823e-2		
	4	500.00000	2.10945e4	2.37029e-2		
	5	1000.00000	4.18689e4	2.38727e-2		
	6	2500.00000	1.04904e5	2.38313e-2		
	7	5000.00000	2.25428e5	2.21800e-2		
5.156	3	2.50000	2580.16479	9.68930e-4		Tramadol
	2	10.00000	1.07532e4	9.29956e-4		
	3	25.00000	2.62931e4	9.50820e-4		
	4	50.00000	5.62449e4	8.88969e-4		
	5	100.00000	1.13627e5	8.80070e-4		
	6	250.00000	2.57158e5	9.72164e-4		
	7	500.00000	5.15183e5	9.70530e-4		
Peak Sum Table						

Calibration Curves



Ketorolaco at exp. RT: 3.966
MSD1 TIC, MS File
Correlation: 0.99927
Residual Std. Dev.: 3780.35550
Formula: $y = mx + b$
m: 43.68960
b: -78.78286
x: Amount[ng/ul]
y: Area
Calibration Level Weights:
Level 1 : 1
Level 2 : 0.25
Level 3 : 0.1
Level 4 : 0.05
Level 5 : 0.025
Level 6 : 0.01
Level 7 : 0.005



Tramadol at exp. RT: 5.156
MSD3 TIC, MS File
Correlation: 0.99931
Residual Std. Dev.: 5838.28467
Formula: $y = mx + b$
m: 1045.18265
b: 282.98886
x: Amount[ng/ul]
y: Area
Calibration Level Weights:
Level 1 : 1
Level 2 : 0.25
Level 3 : 0.1
Level 4 : 0.05
Level 5 : 0.025
Level 6 : 0.01
Level 7 : 0.005

Muestras de precision y exactitud

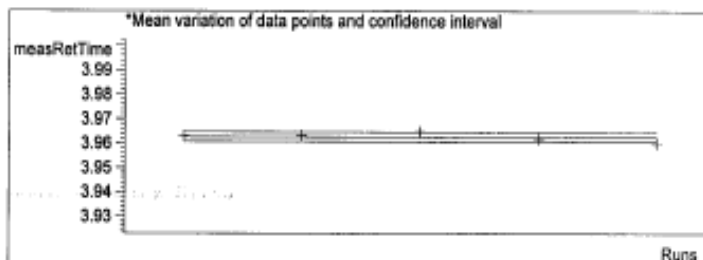
Sequence table: D:\CHEM32\1\DATA\VAL-TRAMADOL-KETOROLACO\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17
 10-28-02\TRAKE03.S
 Data directory path: D:\CHEM32\1\DATA\VAL-TRAMADOL-KETOROLACO\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17
 10-28-02\
 Operator: Dra. Magdalena Gomez Silva
 Method file name:

Run #	Location #	Inj. #	Inj. Date/Time	File Name	Sample Name
1	Vial 9	1	7/17/2008 1:58:16 PM	trake000009.D	CTL1
2	Vial 10	1	7/17/2008 2:09:26 PM	trake000010.D	CTL1
3	Vial 11	1	7/17/2008 2:20:34 PM	trake000011.D	CTL1
4	Vial 12	1	7/17/2008 2:31:40 PM	trake000012.D	CTL1
5	Vial 13	1	7/17/2008 2:42:47 PM	trake000013.D	CTL1

Compound: Ketorolaco (Signal: MSD1 TIC, MS File)

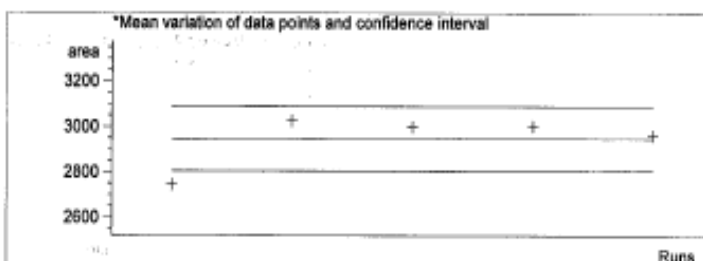
Run #	RetTime [min]
1	3.96293
2	3.96325
3	3.96467
4	3.96186
5	3.96029

Mean: 3.96260
 S.D.: 0.00164
 RSD : 0.04129
 95% CI: 0.00203



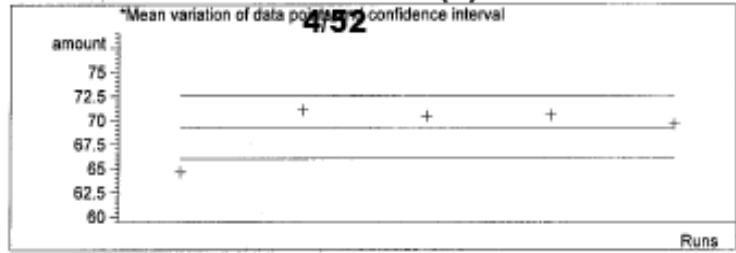
Run #	Peak area
1	2745.46655
2	3025.07349
3	2998.82104
4	3002.46924
5	2961.75708

Mean: 2946.71748
 S.D.: 114.77242
 RSD : 3.89492
 95% CI: 142.50875



Run #	Amount [ng/ul]
1	64.64351
2	71.04336
3	70.44248
4	70.52598
5	69.59413

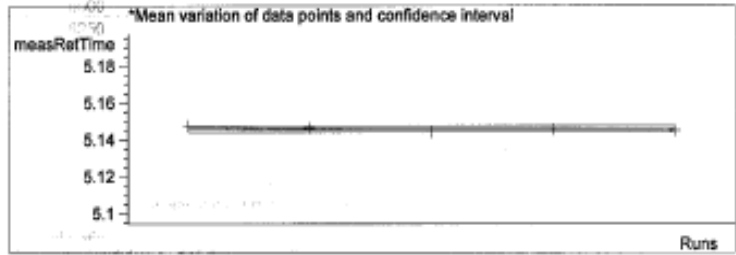
Mean: 69.24989
 S.D.: 2.62700
 RSD: 3.79350
 95% CI: 3.26185



Compound: Tramadol (Signal: MSD3 TIC, MS File)

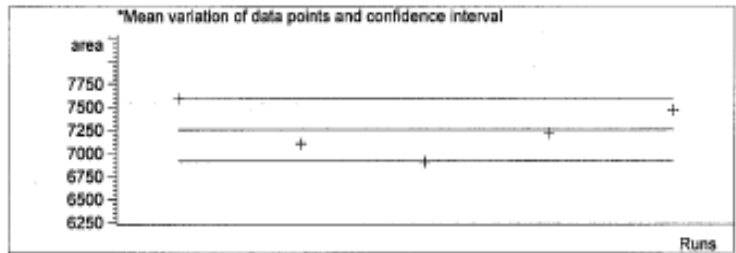
Run #	RetTime [min]
1	5.14775
2	5.14655
3	5.14421
4	5.14569
5	5.14505

Mean: 5.14585
 S.D.: 0.00136
 RSD: 0.02651
 95% CI: 0.00169



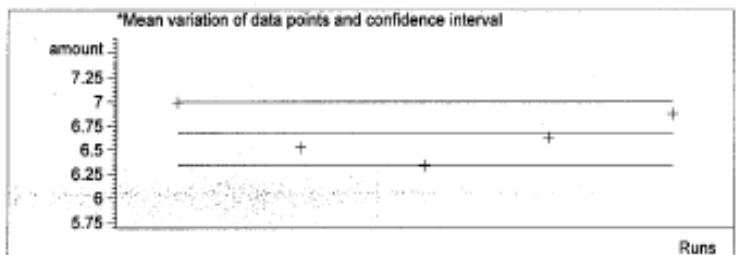
Run #	Peak area
1	7588.84668
2	7099.29395
3	6906.11279
4	7214.60449
5	7463.86865

Mean: 7254.54531
 S.D.: 275.08051
 RSD: 3.79184
 95% CI: 341.55751



Run #	Amount [ng/ul]
1	6.99003
2	6.52164
3	6.33681
4	6.63197
5	6.87045

Mean: 6.67018
 S.D.: 0.26319
 RSD: 3.94575
 95% CI: 0.32679



5/52

Muestras de precision y exactitud

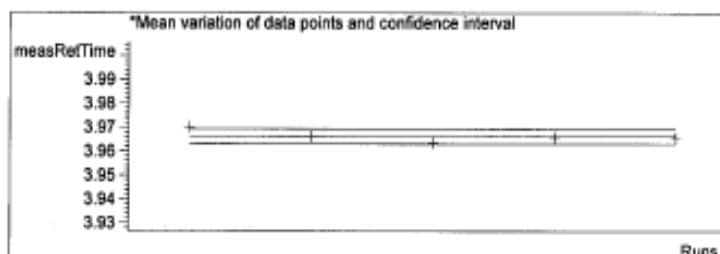
Sequence table: D:\CHEM32\1\DATA\VAL-TRAMADOL-KETOROLACO\TRA170708\TRAKE03 2008-07-10-28-02\TRAKE03.S
 Data directory path: D:\CHEM32\1\DATA\VAL-TRAMADOL-KETOROLACO\TRA170708\TRAKE03 2008-07-10-28-02\
 Operator: Dra. Magdalena Gomez Silva
 Method file name:

Run #	Location #	Inj. #	Inj. Date/Time	File Name	Sample Name
1	Vial 14	1	7/17/2008 2:53:53 PM	trake000014.D	CTL2
2	Vial 15	1	7/17/2008 3:04:59 PM	trake000015.D	CTL2
3	Vial 16	1	7/17/2008 3:16:05 PM	trake000016.D	CTL2
4	Vial 17	1	7/17/2008 3:27:11 PM	trake000017.D	CTL2
5	Vial 18	1	7/17/2008 3:38:17 PM	trake000018.D	CTL2

Compound: Ketorolaco (Signal: MSD1 TIC, MS File)

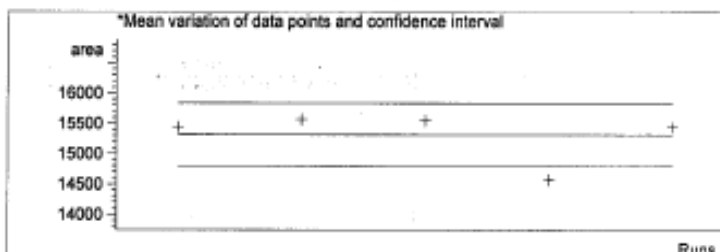
Run #	RetTime [min]
1	3.97019
2	3.96613
3	3.96322
4	3.96568
5	3.96527

Mean: 3.96610
 S.D.: 0.00254
 RSD: 0.06414
 95% CI: 0.00316



Run #	Peak area
1	15446.25488
2	15568.50391
3	15549.31055
4	14569.94336
5	15438.58203

Mean: 15314.51895
 S.D.: 420.34934
 RSD: 2.74478
 95% CI: 521.93256



Run #	Amount [ng/ul]
1	355.34857
2	358.14669
3	357.70738
4	335.29090
5	355.17295

Mean: 352.33330
 S.D.: 9.62127
 RSD : 2.73073
 95% CI: 11.94638

Compound: Tramadol (Signal: MSD3 TIC, MS File)

Run #	RetTime [min]
1	5.15256
2	5.15843
3	5.15679
4	5.15152
5	5.15266

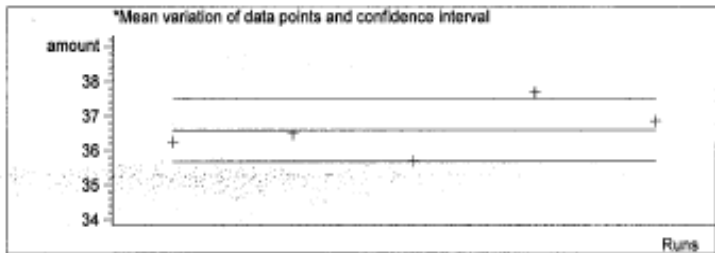
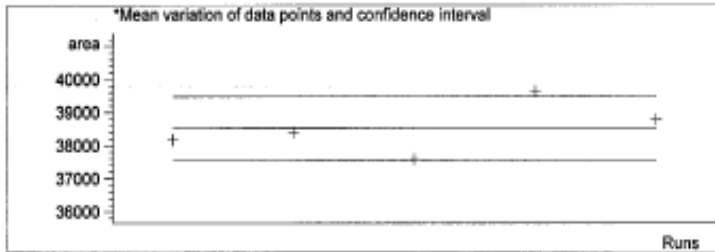
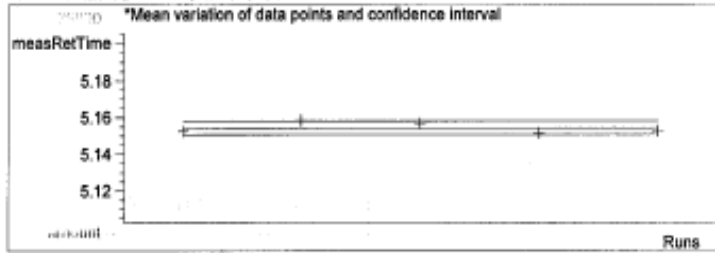
Mean: 5.15439
 S.D.: 0.00303
 RSD : 0.05873
 95% CI: 0.00376

Run #	Peak area
1	38174.45312
2	38404.41797
3	37583.69922
4	39656.23828
5	38795.75391

Mean: 38522.91250
 S.D.: 770.78795
 RSD : 2.00086
 95% CI: 957.05950

Run #	Amount [ng/ul]
1	36.25344
2	36.47346
3	35.68822
4	37.67117
5	36.84788

Mean: 36.58683
 S.D.: 0.73747
 RSD : 2.01566
 95% CI: 0.91569



8/52

Muestras de precision y exactitud

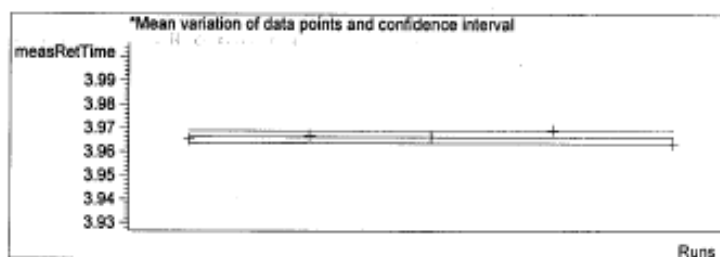
Sequence table: D:\CHEM32\1\DATA\VAL-TRAMADOL-KETOROLACO\TRA170708\TRAKE03 2008-07-10-28-02\TRAKE03.S
 Data directory path: D:\CHEM32\1\DATA\VAL-TRAMADOL-KETOROLACO\TRA170708\TRAKE03 2008-07-10-28-02\
 Operator: Dra. Magdalena Gomez Silva
 Method file name:

Run #	Location Inj #	Inj. Date/Time	File Name	Sample Name
1	Vial 19	1 7/17/2008 3:49:23 PM	trake000019.D	CTL3
2	Vial 20	1 7/17/2008 4:00:30 PM	trake000020.D	CTL3
3	Vial 21	1 7/17/2008 4:11:39 PM	trake000021.D	CTL3
4	Vial 22	1 7/17/2008 4:22:45 PM	trake000022.D	CTL3
5	Vial 23	1 7/17/2008 4:33:52 PM	trake000023.D	CTL3

Compound: Ketorolaco (Signal: MSD1 TIC, MS File)

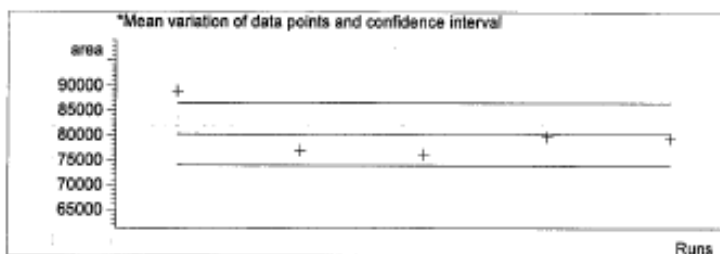
Run #	RetTime [min]
1	3.96523
2	3.96682
3	3.96618
4	3.96933
5	3.96349

Mean: 3.96621
 S.D.: 0.00215
 RSD: 0.05416
 95% CI: 0.00267



Run #	Peak area
1	88847.78906
2	76975.17188
3	76092.39062
4	79718.68750
5	79342.69531

Mean: 80195.34688
 S.D.: 5075.00620
 RSD: 6.32831
 95% CI: 6301.45152



Run #	Amount [ng/ul]
1	2035.41727
2	1763.66801
3	1743.46226
4	1826.46363
5	1817.85764

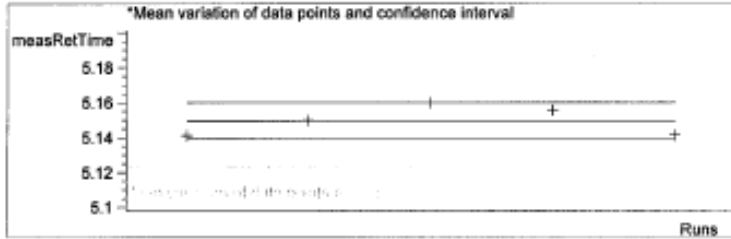
Mean: 1837.37376
 S.D.: 116.16050
 RSD: 6.32209
 95% CI: 144.23229



Compound: Tramadol (Signal: MSD3 TIC, MS File)

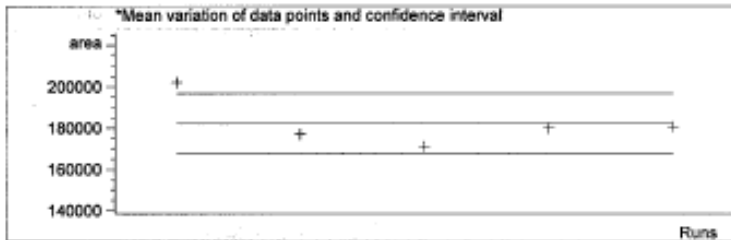
Run #	RetTime [min]
1	5.14121
2	5.14992
3	5.16000
4	5.15580
5	5.14144

Mean: 5.14967
 S.D.: 0.00842
 RSD: 0.16351
 95% CI: 0.01045

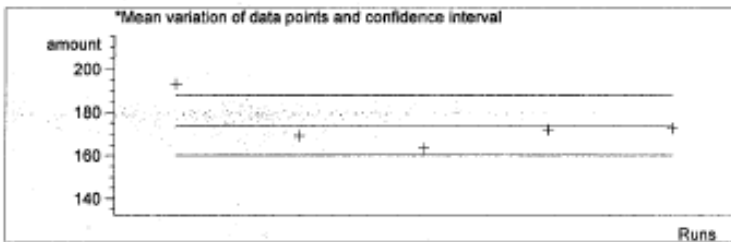


Run #	Peak area
1	202088.01563
2	177114.48437
3	171137.62500
4	180008.96875
5	180805.15625

Mean: 182230.85000
 S.D.: 11731.50911
 RSD: 6.43772
 95% CI: 14566.59026



Run #	Amount [ng/ul]
1	193.08111
2	169.18717
3	163.46869
4	171.95653
5	172.71830



Mean: 174.08236
 S.D.: 11.22436
 RSD: 6.44773
 95% CI: 13.93688

11/52

Muestras de precision y exactitud

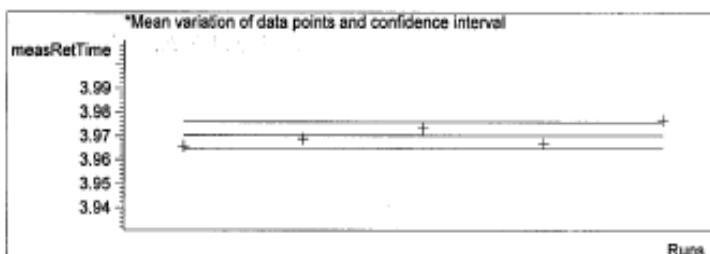
Sequence table: D:\CHEM32\1\DATA\VAL-TRAMADOL-KETOROLACO\TRA170708\TRAKE03 2008-07-1
 10-28-02\TRAKE03.S
 Data directory path: D:\CHEM32\1\DATA\VAL-TRAMADOL-KETOROLACO\TRA170708\TRAKE03 2008-07-1
 10-28-02\
 Operator: Dra. Magdalena Gomez Silva
 Method file name:

Run #	Location #	Inj #	Inj. Date/Time	File Name	Sample Name
1	Vial 24	1	7/17/2008 4:44:56 PM	trake000024.D	CTL4
2	Vial 25	1	7/17/2008 4:56:03 PM	trake000025.D	CTL4
3	Vial 26	1	7/17/2008 5:07:08 PM	trake000026.D	CTL4
4	Vial 27	1	7/17/2008 5:18:15 PM	trake000027.D	CTL4
5	Vial 28	1	7/17/2008 5:29:23 PM	trake000028.D	CTL4

Compound: Ketorolaco (Signal: MSD1 TIC, MS File)

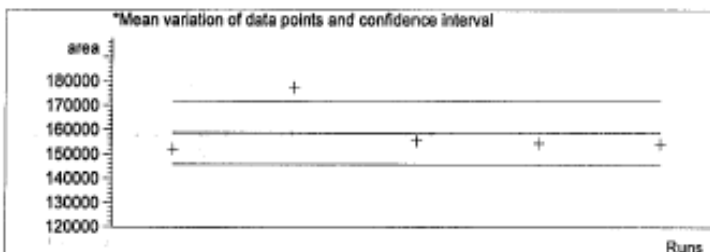
Run #	RetTime [min]
1	3.96582
2	3.96877
3	3.97307
4	3.96692
5	3.97664

Mean: 3.97024
 S.D.: 0.00452
 RSD: 0.11380
 95% CI: 0.00561



Run #	Peak area
1	152068.37500
2	177257.45312
3	155534.67188
4	154551.03125
5	154235.37500

Mean: 158729.38125
 S.D.: 10434.54983
 RSD: 6.57380
 95% CI: 12956.20287



Run #	Amount [ng/ul]
1	3482.45689
2	4059.00317
3	3561.79606
4	3539.28176
5	3532.05679

Mean: 3634.91893
 S.D.: 238.83371
 RSD : 6.57054
 95% CI: 296.55117

Compound: Tramadol (Signal: MSD3 TIC, MS File)

Run #	RetTime [min]
1	5.15404
2	5.14958
3	5.15107
4	5.14710
5	5.24410

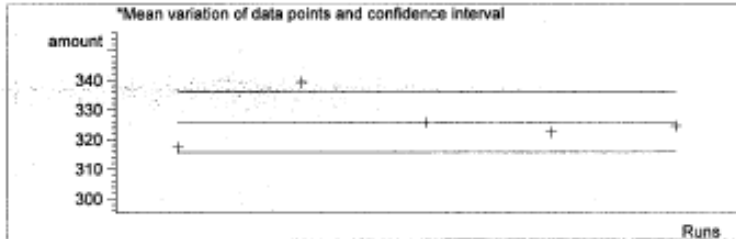
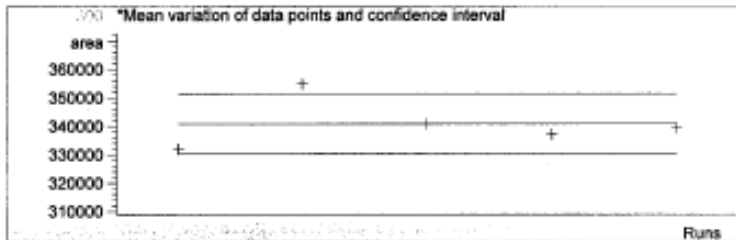
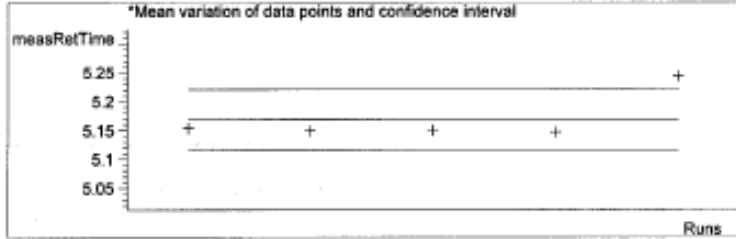
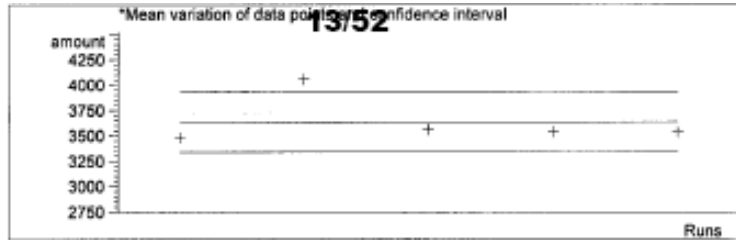
Mean: 5.16918
 S.D.: 0.04196
 RSD : 0.81171
 95% CI: 0.05210

Run #	Peak area
1	331954.75000
2	354928.90625
3	340811.71875
4	337130.53125
5	339366.84375

Mean: 340838.55000
 S.D.: 8564.11239
 RSD : 2.51266
 95% CI: 10633.74839

Run #	Amount [ng/ul]
1	317.33378
2	339.31478
3	325.80787
4	322.28582
5	324.42545

Mean: 325.83354
 S.D.: 8.19389
 RSD : 2.51475
 95% CI: 10.17406



14/52

Muestras de estabilidad

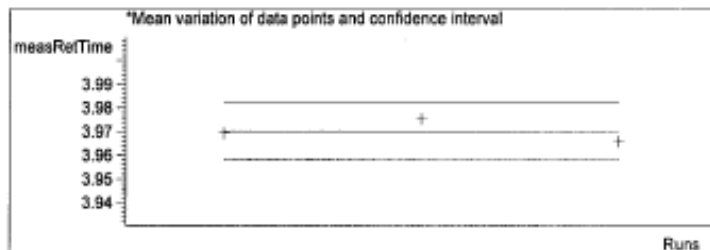
Sequence table: D:\CHEM32\1\DATA\VAL-TRAMADOL-KETOROLACO\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17
 10-28-02\TRAKE03.S
 Data directory path: D:\CHEM32\1\DATA\VAL-TRAMADOL-KETOROLACO\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17
 10-28-02\
 Operator: Dra. Magdalena Gomez Silva
 Method file name:

Run #	Location Inj #	Inj. Date/Time	File Name	Sample Name
1	Vial 29	1 7/17/2008 5:40:10 PM	trake000029.D	CTL1
2	Vial 30	1 7/17/2008 5:51:18 PM	trake000030.D	CTL1
3	Vial 31	1 7/17/2008 6:02:51 PM	trake000031.D	CTL1

Compound: Ketorolaco (Signal: MSD1 TIC, MS File)

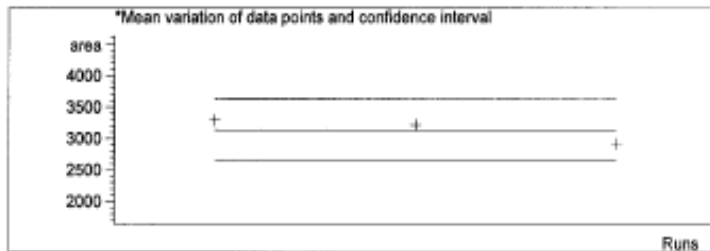
Run #	RetTime [min]
1	3.96938
2	3.97532
3	3.96583

Mean: 3.97018
 S.D.: 0.00479
 RSD : 0.12077
 95% CI: 0.01191

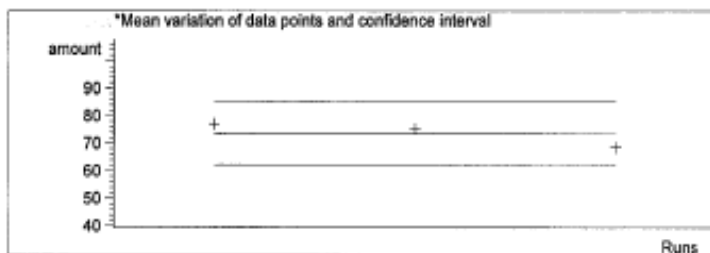


Run #	Peak area
1	3293.01929
2	3212.59009
3	2912.72559

Mean: 3139.44499
 S.D.: 200.42076
 RSD : 6.38396
 95% CI: 497.87272



Run #	Amount [ng/ul]
1	77.17631
2	75.33538
3	68.47186



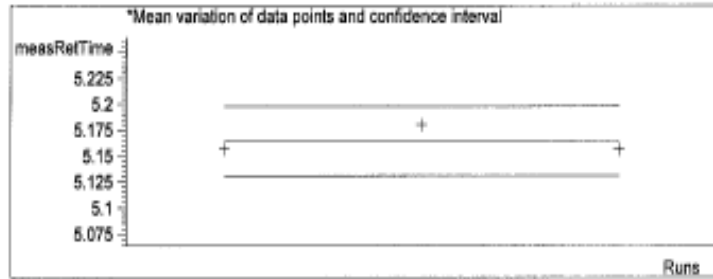
	Amount [ng/ul]
Mean:	73.66118
S.D.:	4.58738
RSD :	6.22767
95% CI:	11.39568

16/52

Compound: Tramadol (Signal: MSD3 TIC, MS File)

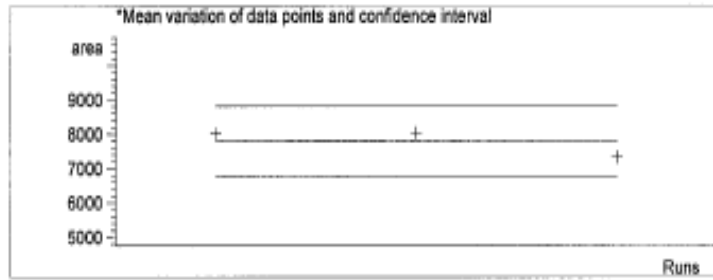
Run #	RetTime [min]
1	5.15681
2	5.17990
3	5.15621

Mean:	5.16431
S.D.:	0.01351
RSD :	0.26158
95% CI:	0.03356



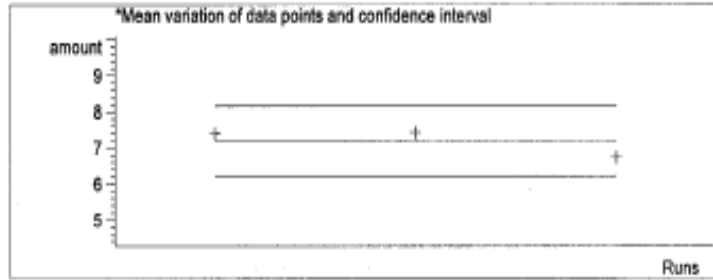
Run #	Peak area
1	8012.57813
2	8051.35303
3	7325.92627

Mean:	7796.61914
S.D.:	408.09277
RSD :	5.23423
95% CI:	1013.75857



Run #	Amount [ng/ul]
1	7.39544
2	7.43254
3	6.73848

Mean:	7.18882
S.D.:	0.39045
RSD :	5.43137
95% CI:	0.96993



Muestras de estabilidad

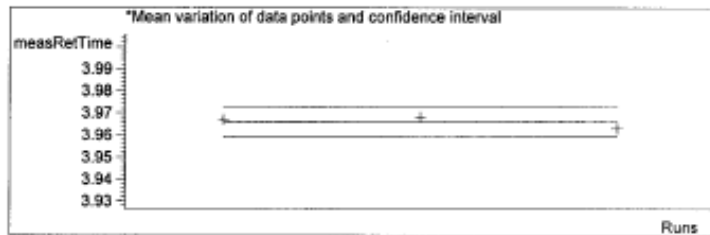
Sequence table: D:\CHEM32\1\DATA\VAL-TRAMADOL-KETOROLACO\FRA170708\TRAKE03 2008-07-17
 10-28-02\TRAKE03.S
 Data directory path: D:\CHEM32\1\DATA\VAL-TRAMADOL-KETOROLACO\FRA170708\TRAKE03 2008-07-17
 10-28-02\
 Operator: Dra. Magdalena Gomez Silva
 Method file name:

Run #	Location Inj #	Inj. Date/Time	File Name	Sample Name
1	Vial 32	1 7/17/2008 6:13:57 PM	trake000032.D	CTL2
2	Vial 33	1 7/17/2008 6:25:00 PM	trake000033.D	CTL2
3	Vial 34	1 7/17/2008 6:36:12 PM	trake000034.D	CTL2

Compound: Ketorolaco (Signal: MSD1 TIC, MS File)

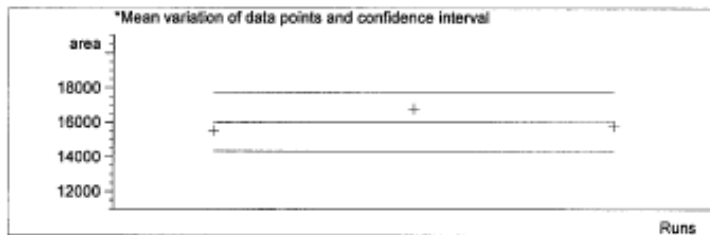
Run #	RetTime [min]
1	3.96696
2	3.96810
3	3.96287

Mean:	3.96598
S.D.:	0.00275
RSD :	0.06935
95% CI:	0.00683

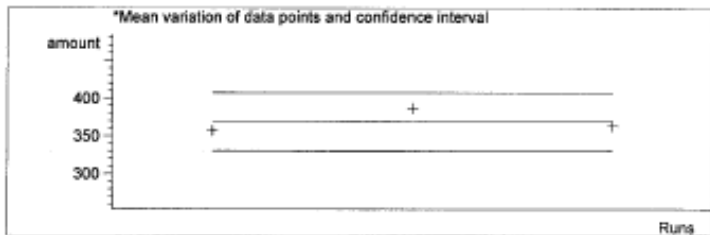


Run #	Peak area
1	15508.70215
2	16792.63281
3	15776.77051

Mean:	16026.03516
S.D.:	677.28807
RSD :	4.22617
95% CI:	1682.47674



Run #	Amount [ng/ul]
1	356.77791
2	386.16546
3	362.91365



	Amount [ng/ul]

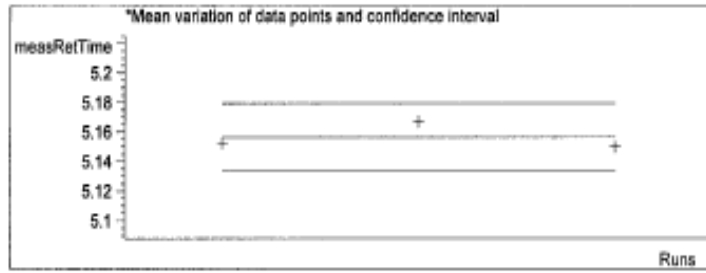
Mean:	368.61901
S.D.:	15.50227
RSD :	4.20550
95% CI:	38.50977

18/52

Compound: Tramadol (Signal: MSD3 TIC, MS File)

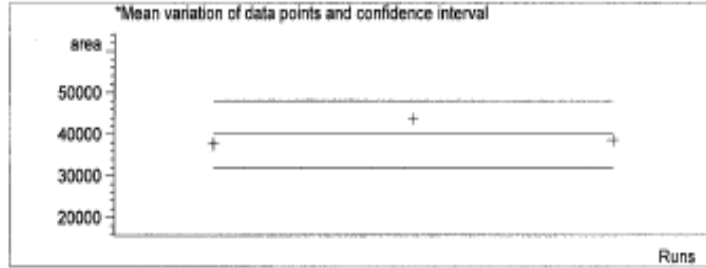
Run #	RetTime [min]
1	5.15270
2	5.16714
3	5.15007

Mean: 5.15664
S.D.: 0.00919
RSD: 0.17820
95% CI: 0.02283



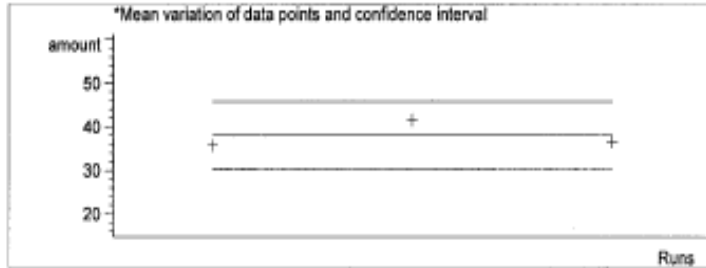
Run #	Peak area
1	37667.82812
2	43716.39062
3	38561.74219

Mean: 39981.98698
S.D.: 3264.82749
RSD: 8.16575
95% CI: 8110.28054



Run #	Amount [ng/ul]
1	35.76871
2	41.55580
3	36.62398

Mean: 37.98283
S.D.: 3.12369
RSD: 8.22395
95% CI: 7.75968



Muestras de estabilidad

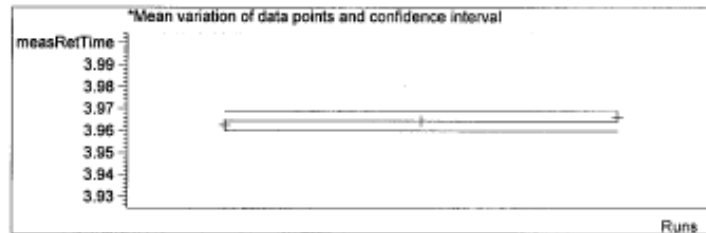
Sequence table: D:\CHEM32\1\DATA\VAL-TRAMADOL-KETOROLACO\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17
 10-28-02\TRAKE03.S
 Data directory path: D:\CHEM32\1\DATA\VAL-TRAMADOL-KETOROLACO\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17
 10-28-02\
 Operator: Dra. Magdalena Gomez Silva
 Method file name:

Run #	Location	Inj #	Inj. Date/Time	File Name	Sample Name
1	Vial 35	1	7/17/2008 6:47:19 PM	trake000035.D	CTL3
2	Vial 36	1	7/17/2008 6:58:26 PM	trake000036.D	CTL3
3	Vial 37	1	7/17/2008 7:09:33 PM	trake000037.D	CTL3

Compound: Ketorolaco (Signal: MSD1 TIC, MS File)

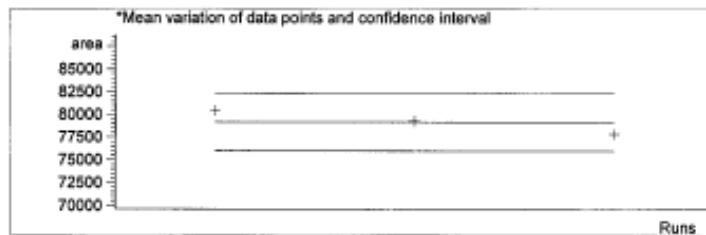
Run #	RetTime [min]
1	3.96268
2	3.96447
3	3.96636

 Mean: 3.96450
 S.D.: 0.00184
 RSD : 0.04643
 95% CI: 0.00457

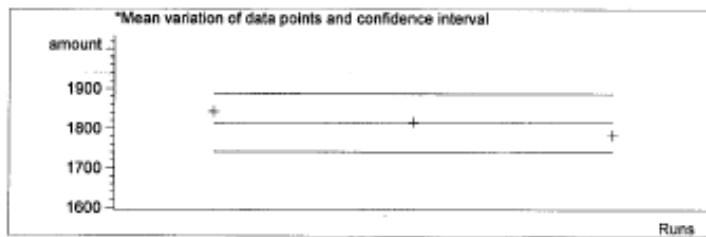


Run #	Peak area
1	80420.73438
2	79291.19531
3	77856.03906

 Mean: 79189.32292
 S.D.: 1285.37893
 RSD : 1.62317
 95% CI: 3193.05807



Run #	Amount [ng/ul]
1	1842.53260
2	1816.67887
3	1783.82995



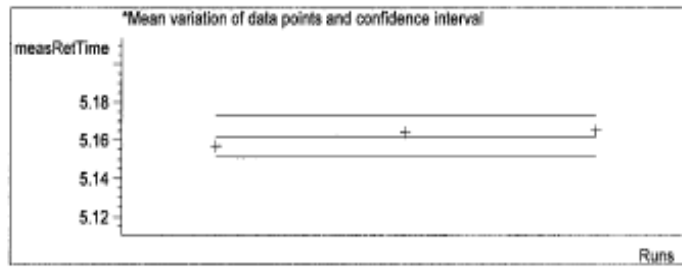
	Amount [ng/ul]
Mean:	1814.34714
S.D.:	29.42071
RSD :	1.62156
95% CI:	73.08508

20/52

Compound: Tramadol (Signal: MSD3 TIC, MS File)

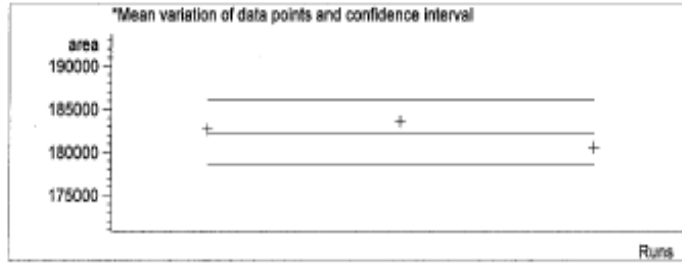
Run #	RetTime [min]
1	5.15705
2	5.16418
3	5.16507

Mean: 5.16210
S.D.: 0.00440
RSD: 0.08520
95% CI: 0.01092



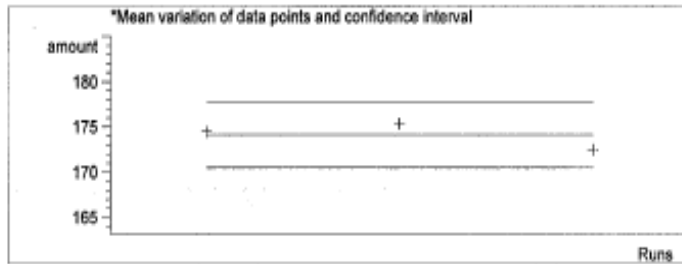
Run #	Peak area
1	182660.07813
2	183586.17188
3	180592.65625

Mean: 182279.63542
S.D.: 1532.59141
RSD: 0.84079
95% CI: 3807.16787



Run #	Amount [ng/ul]
1	174.49303
2	175.37909
3	172.51498

Mean: 174.12904
S.D.: 1.46634
RSD: 0.84210
95% CI: 3.64259



Muestras de estabilidad

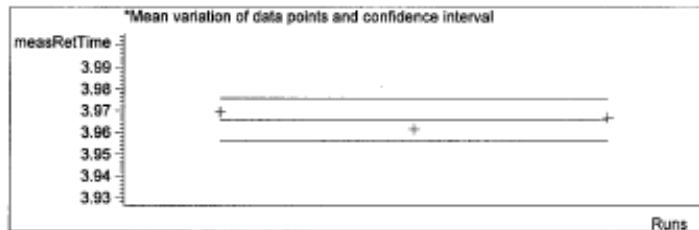
Sequence table: D:\CHEM32\1\DATA\VAL-TRAMADOL-KETOROLACO\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17
 10-28-02\TRAKE03.S
 Data directory path: D:\CHEM32\1\DATA\VAL-TRAMADOL-KETOROLACO\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17
 10-28-02\
 Operator: Dra. Magdalena Gomez Silva
 Method file name:

Run #	Location	Inj #	Inj. Date/Time	File Name	Sample Name
1	Vial 38	1	7/17/2008 7:20:38 PM	trake000038.D	CTL4
2	Vial 39	1	7/17/2008 7:31:45 PM	trake000039.D	CTL4
3	Vial 40	1	7/17/2008 7:42:55 PM	trake000040.D	CTL4

Compound: Ketorolaco (Signal: MSD1 TIC, MS File)

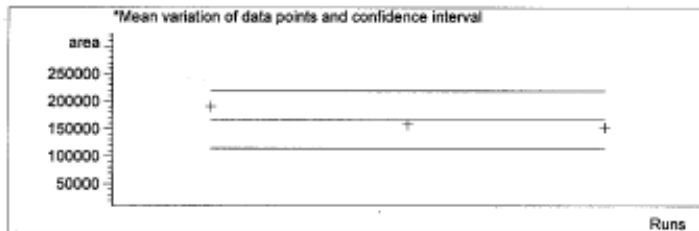
Run #	RetTime [min]
1	3.96927
2	3.96151
3	3.96689

Mean:	3.96589
S.D.:	0.00398
RSD :	0.10029
95% CI:	0.00988

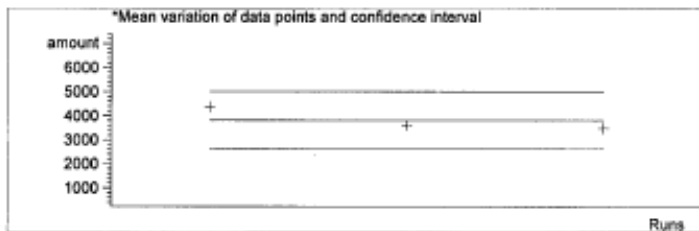


Run #	Peak area
1	190748.06250
2	157518.34375
3	151868.84375

Mean:	166711.75000
S.D.:	21006.84297
RSD :	12.60070
95% CI:	52183.88733



Run #	Amount [ng/ul]
1	4367.78623
2	3607.19981
3	3477.88987



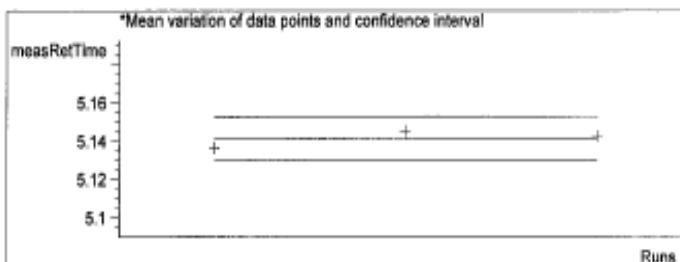
	Amount [ng/ul]
Mean:	3817.62530
S.D.:	480.82019
RSD :	12.59475
95% CI:	1194.42348

22/52

Compound: Tramadol (Signal: MSD3 TIC, MS File)

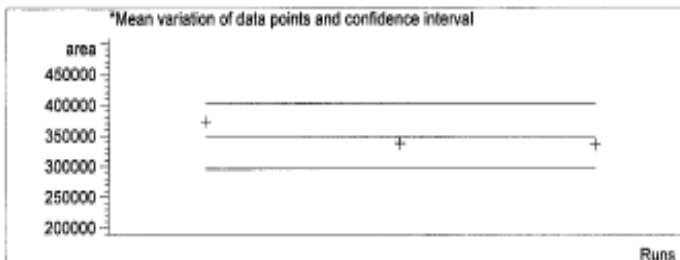
Run #	RetTime (min)
1	5.13655
2	5.14541
3	5.14271

Mean: 5.14156
 S.D.: 0.00454
 RSD : 0.08829
 95% CI: 0.01128



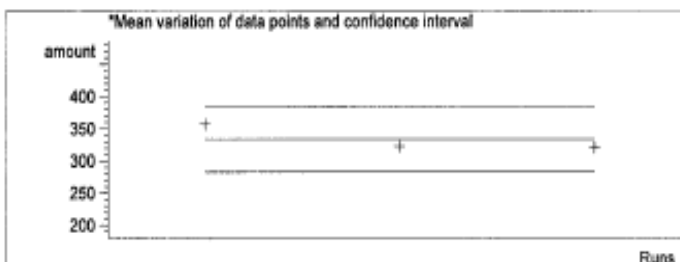
Run #	Peak area
1	373482.00000
2	337443.03125
3	335305.59375

Mean: 348743.54167
 S.D.: 21450.77272
 RSD : 6.15087
 95% CI: 53286.66989

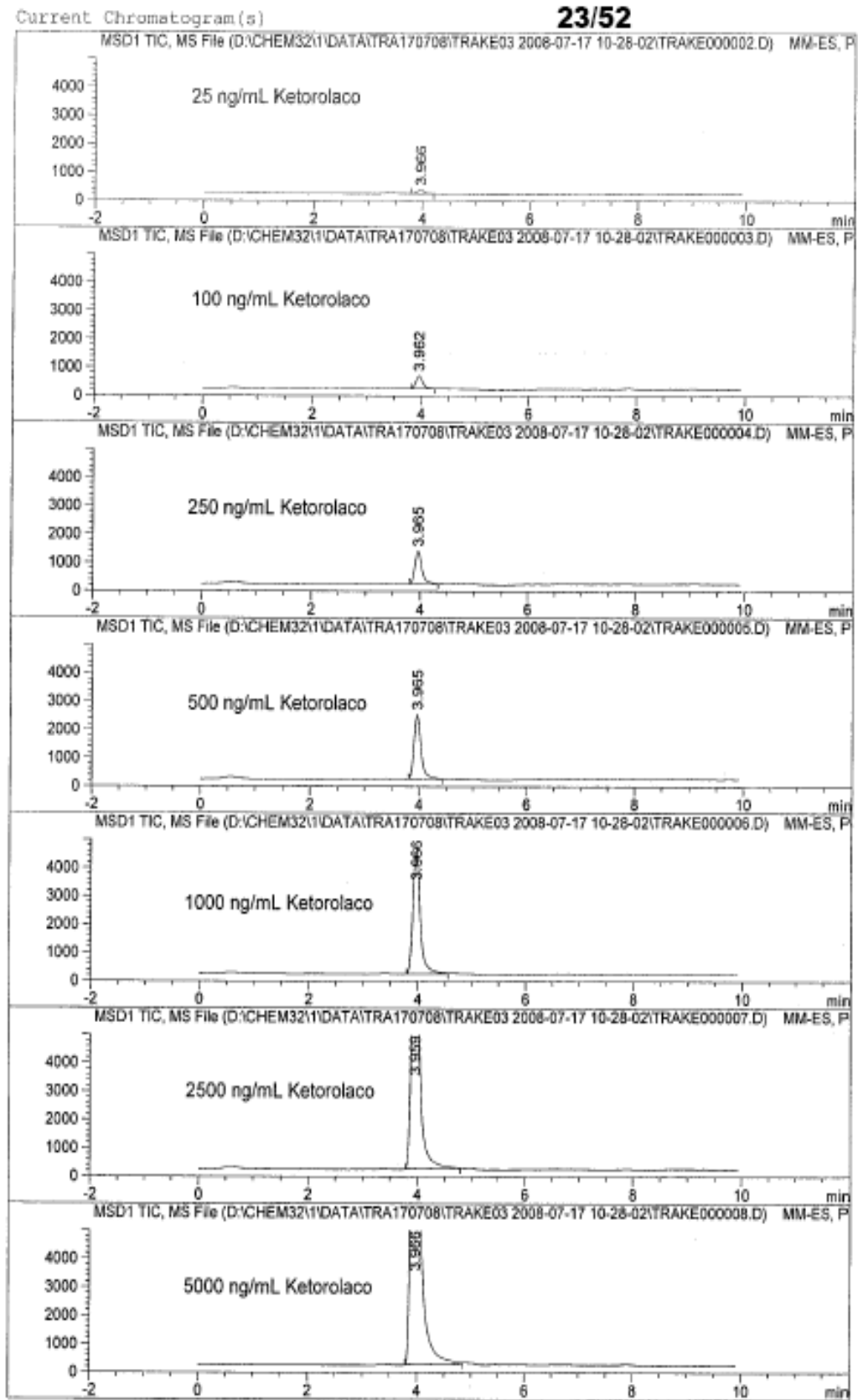


Run #	Amount (ng/ul)
1	357.06583
2	322.58481
3	320.53977

Mean: 333.39680
 S.D.: 20.52347
 RSD : 6.15587
 95% CI: 50.98312



Cromatogramas de la curva de calibración de ketorolaco



Integration Results

Signal 1: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE0000

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.966	BB	1200.18030	130.83871	0.1437	3.799	4.212

Signal 2: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE0000

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.962	BB	4010.88965	451.52908	0.1404	3.815	4.261

Signal 3: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE0000

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.965	BB	1.05120e4	1159.71094	0.1425	3.818	4.335

Signal 4: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE0000

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.965	BB	2.10945e4	2297.58032	0.1438	3.818	4.433

Signal 5: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE0000

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.966	BB	4.18889e4	4487.79346	0.1456	3.796	4.555

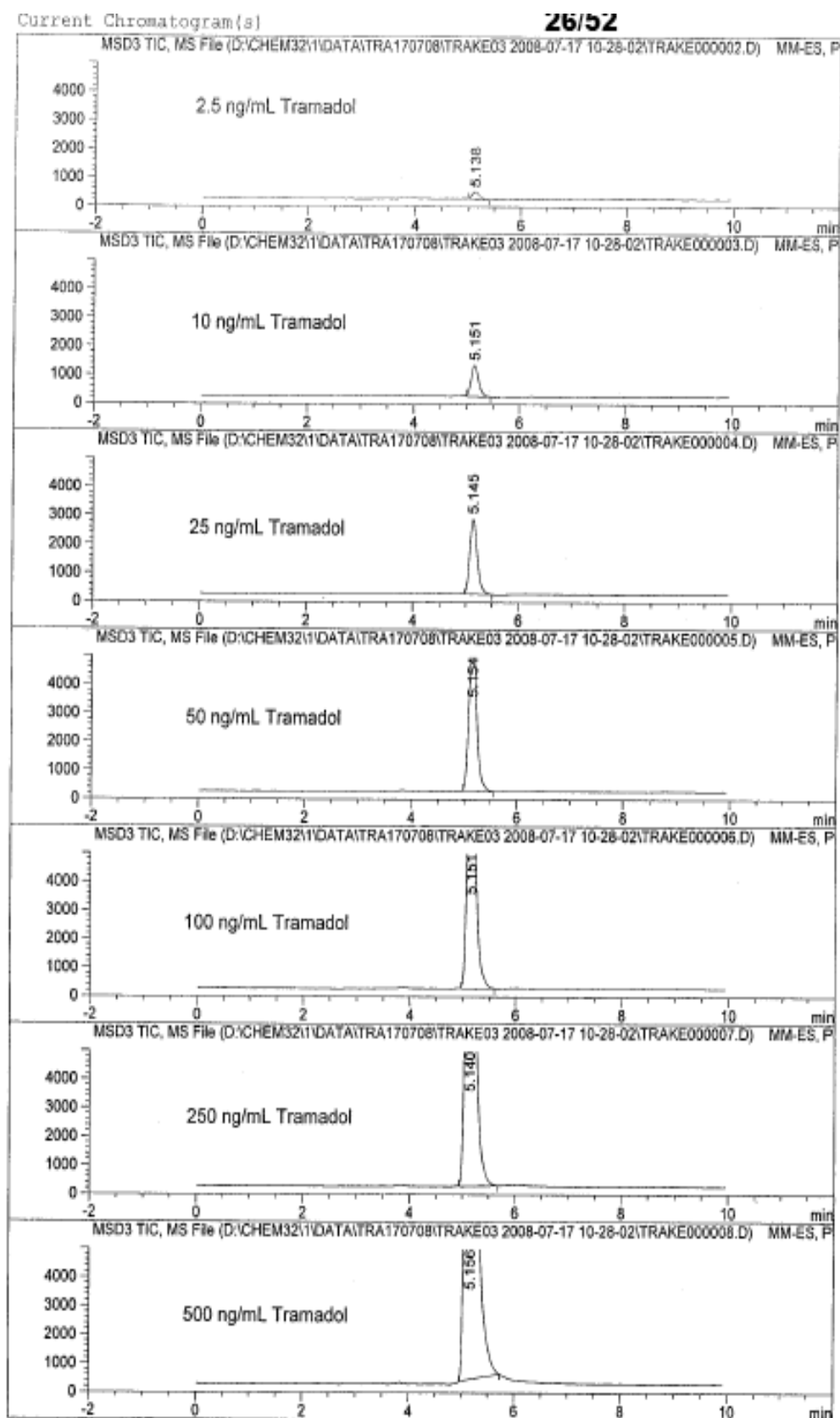
Signal 6: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE0000

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.959	BB	1.04904e5	1.11500e4	0.1391	3.796	4.800

Signal 7: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE0000

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.966	BB	2.25428e5	2.38486e4	0.1462	3.789	4.843

Cromatogramas de la curva de calibración de tramadol



=====
2152
 =====
 Integration Results
 =====

Signal 1: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE00000

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.138	BB	2580.16479	268.64481	0.1488	5.016	5.404

Signal 2: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE00000

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.151	BB	1.07532e4	1100.59729	0.1507	5.004	5.453

Signal 3: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE00000

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.145	BB	2.62931e4	2641.51318	0.1528	4.974	5.502

Signal 4: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE00000

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.154	BB	5.62449e4	5637.95166	0.1531	4.982	5.551

Signal 5: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE00000

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.151	BB	1.13627e5	1.12161e4	0.1549	4.964	5.600

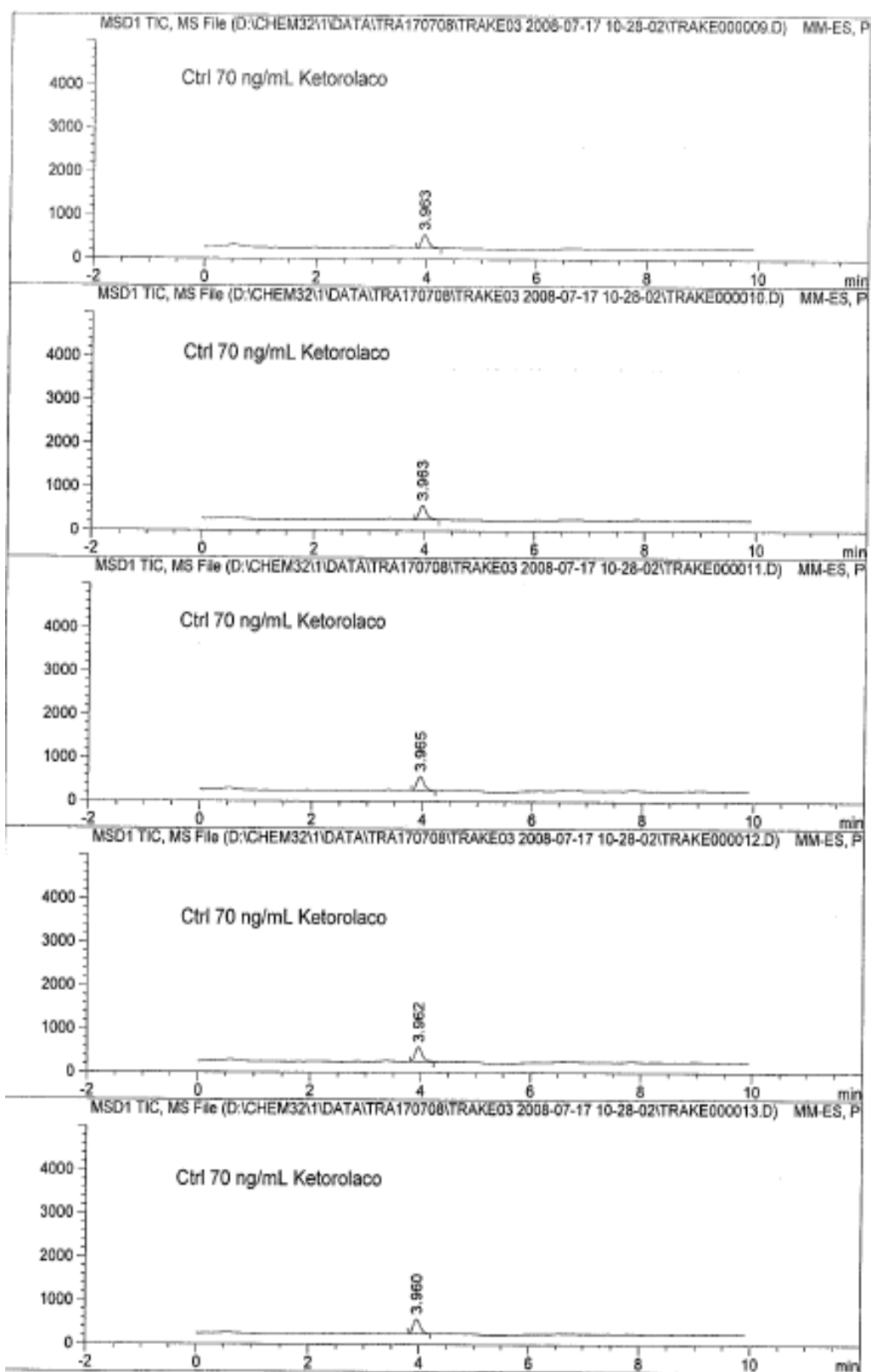
Signal 6: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE00000

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.140	BB	2.57158e5	2.49544e4	0.1569	4.939	5.674

Signal 7: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE00000

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.156	BBA	5.15183e5	4.68188e4	0.1715	4.956	5.722

Cromatogramas de precisión y exactitud de ketorolaco control 1.



Signal 1: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE00000)

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.963	BB	2745.46655	309.54797	0.1402	3.805	4.261

Signal 2: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE00001)

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.963	BB	3025.07349	335.17371	0.1420	3.806	4.261

Signal 3: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE00001)

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.965	BB	2998.82104	332.47311	0.1420	3.800	4.237

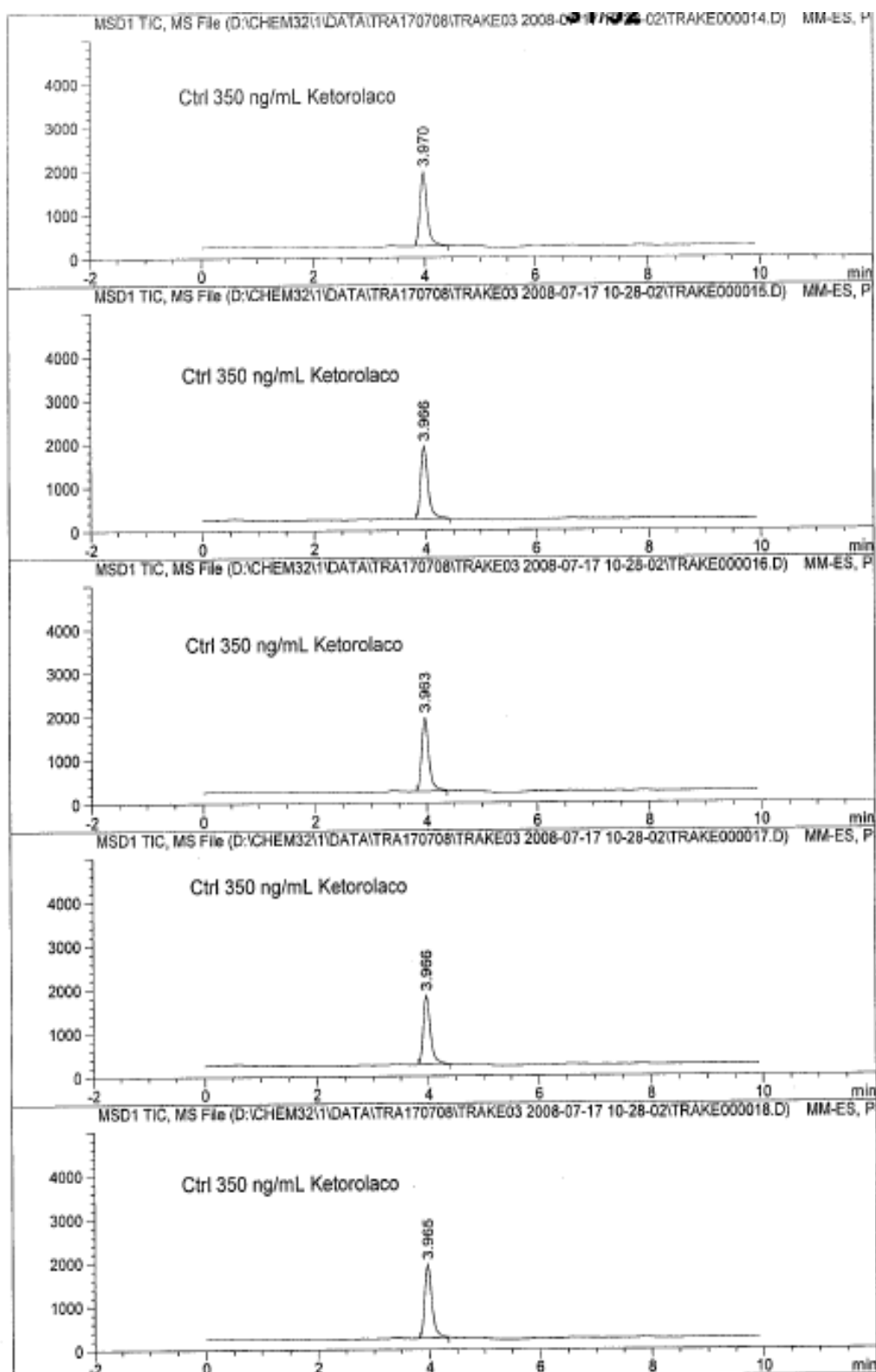
Signal 4: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE00001)

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.962	BB	3002.46924	336.32797	0.1335	3.801	4.237

Signal 5: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE00001)

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.960	BB	2961.75708	337.18683	0.1319	3.801	4.212

Cromatogramas de precisión y exactitud de ketorolaco control 2.



Integration Results

32/32

Signal 1: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE00001

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.970	BB	1.54463e4	1699.16553	0.1428	3.821	4.408

Signal 2: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE00001

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.966	BB	1.55685e4	1679.30615	0.1449	3.819	4.433

Signal 3: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE00001

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.963	BB	1.55493e4	1697.98657	0.1436	3.816	4.359

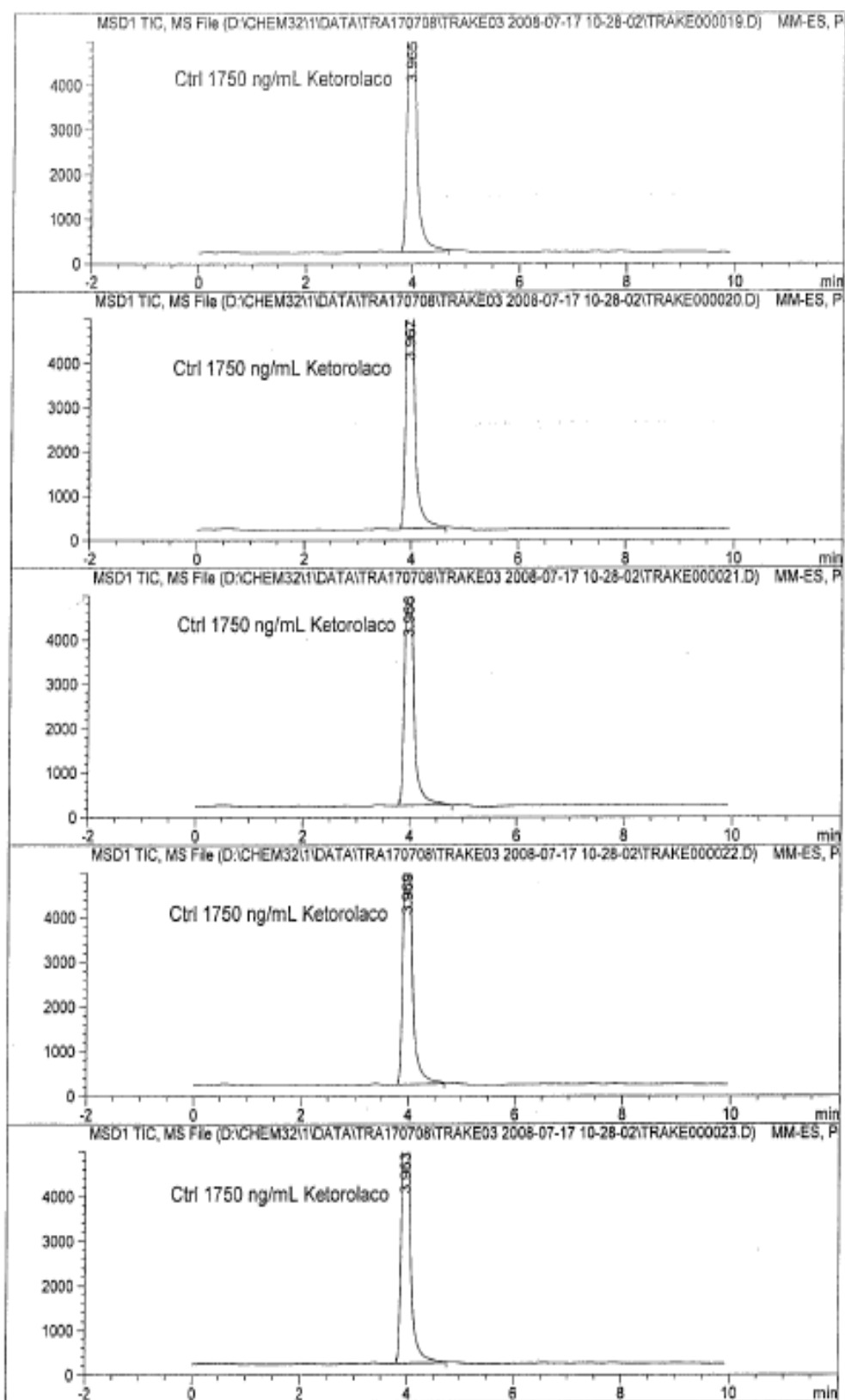
Signal 4: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE00001

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.966	BB	1.45699e4	1586.13928	0.1439	3.819	4.384

Signal 5: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE00001

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.965	BB	1.54386e4	1691.78198	0.1432	3.818	4.335

Cromatogramas de precisión y exactitud de ketorolaco control 3.



Integration Results

Signal 1: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE00001

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.965	BB	8.88478e4	9392.85840	0.1471	3.796	4.677

Signal 2: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE00002

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.967	BB	7.69752e4	8218.00488	0.1460	3.796	4.653

Signal 3: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE00002

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.966	BB	7.60924e4	8031.68555	0.1473	3.796	4.800

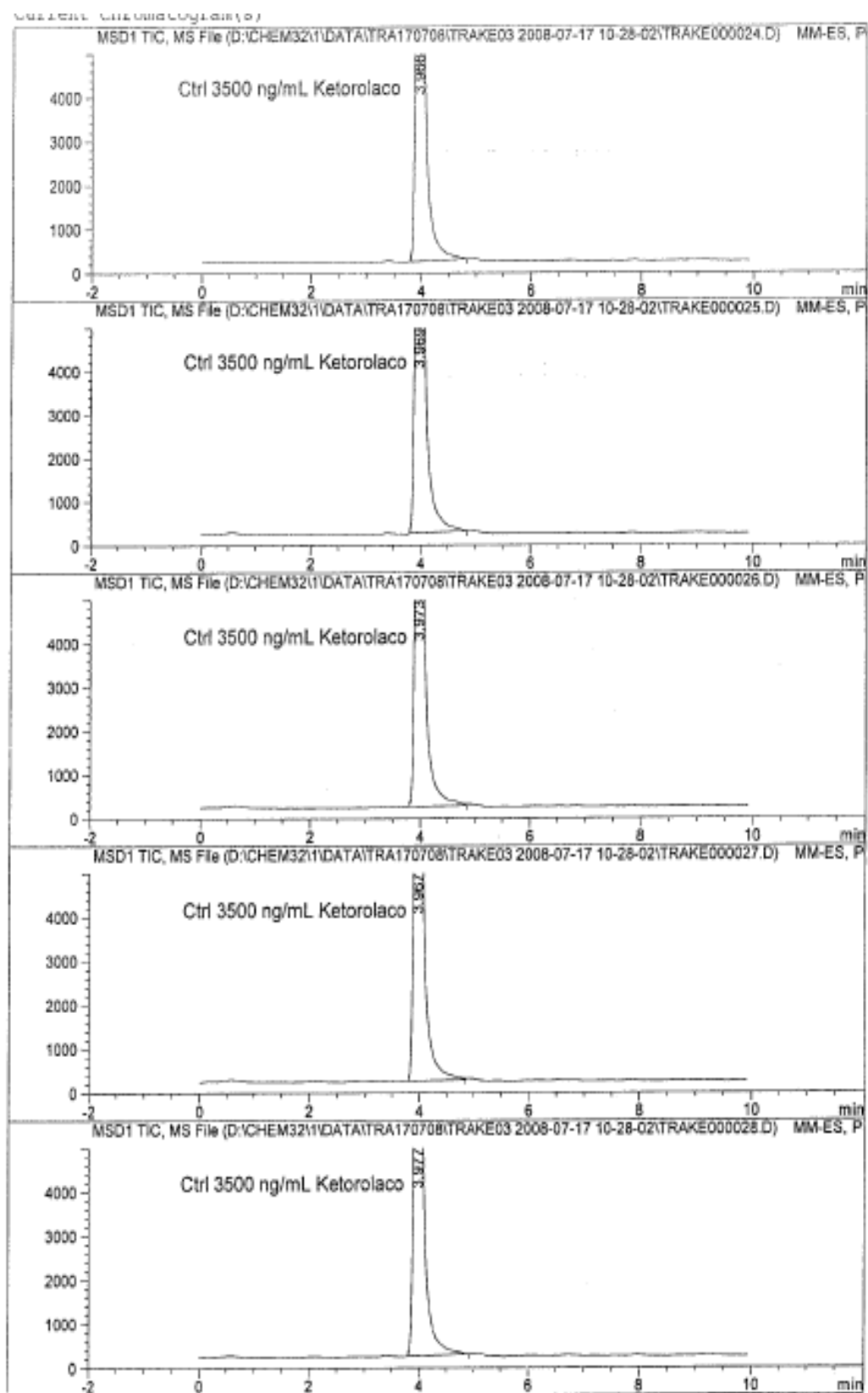
Signal 4: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE00002

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.969	BB	7.97187e4	8431.24219	0.1470	3.796	4.677

Signal 5: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE00002

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.963	BB	7.93427e4	8384.82129	0.1471	3.796	4.751

Cromatogramas de precisión y exactitud de ketorolaco control 4.



=====

JUL2

=====

Integration Results

=====

Signal 1: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE0000

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.966	BB	1.52068e5	1.59711e4	0.1478	3.796	4.824

Signal 2: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE0000

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.969	BB	1.77257e5	1.86436e4	0.1476	3.796	4.849

Signal 3: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE0000.

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.973	BB	1.55535e5	1.62850e4	0.1481	3.796	4.849

Signal 4: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE0000:

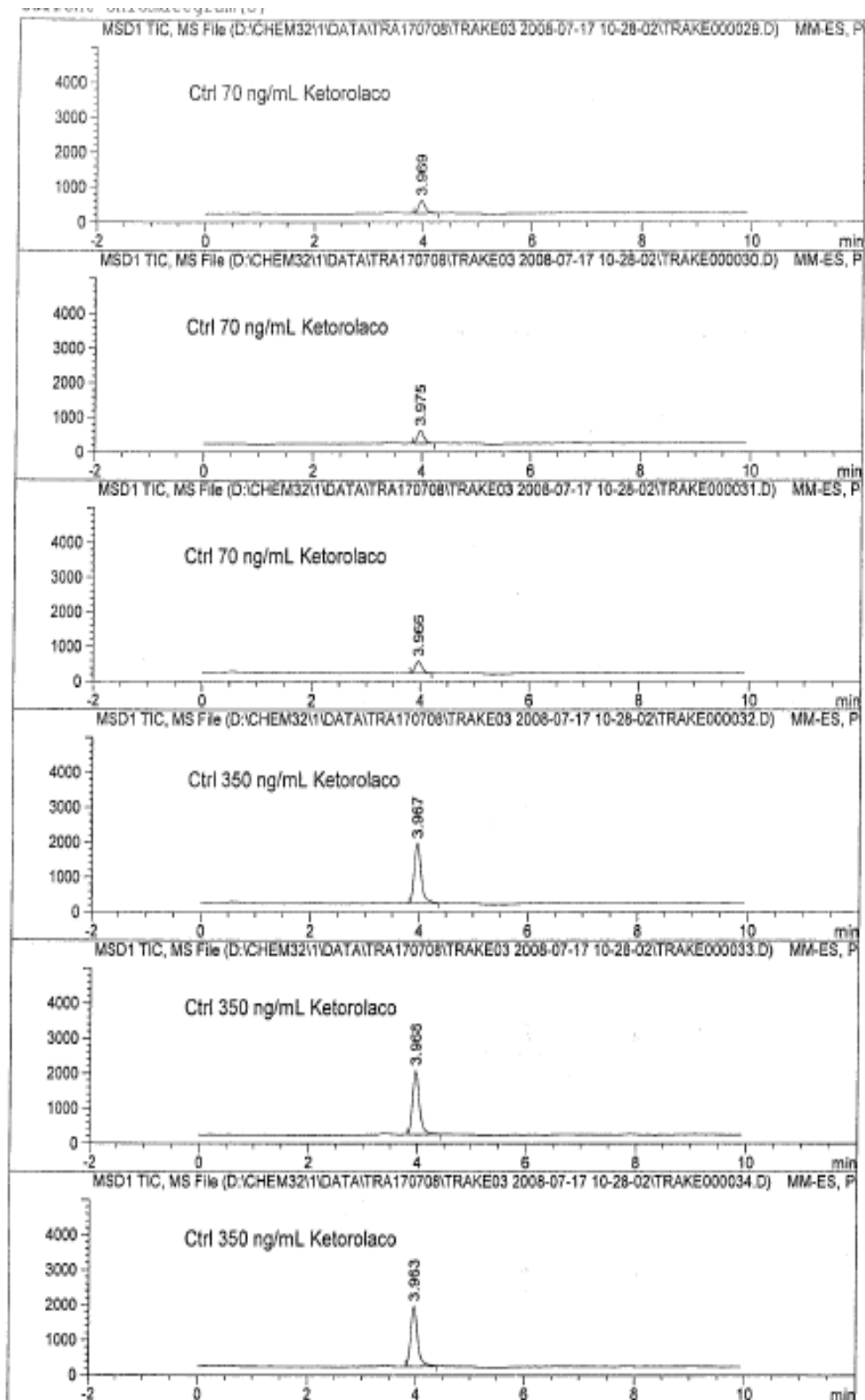
Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.967	BB	1.54551e5	1.62721e4	0.1475	3.796	4.849

Signal 5: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE0000:

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.977	BB	1.54235e5	1.59820e4	0.1493	3.796	4.922

=====

Cromatogramas de estabilidad de ketorolaco control 1 y 2.



=====
 Integration Results
 =====

Signal 1: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE000)

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.969	BB	3293.01929	363.95511	0.1423	3.822	4.286

Signal 2: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE000)

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.975	BB	3212.59009	367.54276	0.1314	3.828	4.237

Signal 3: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE000)

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.966	BB	2912.72559	331.37430	0.1393	3.806	4.212

Signal 4: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE000)

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.967	BB	1.55087e4	1721.22864	0.1418	3.820	4.359

Signal 5: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE000)

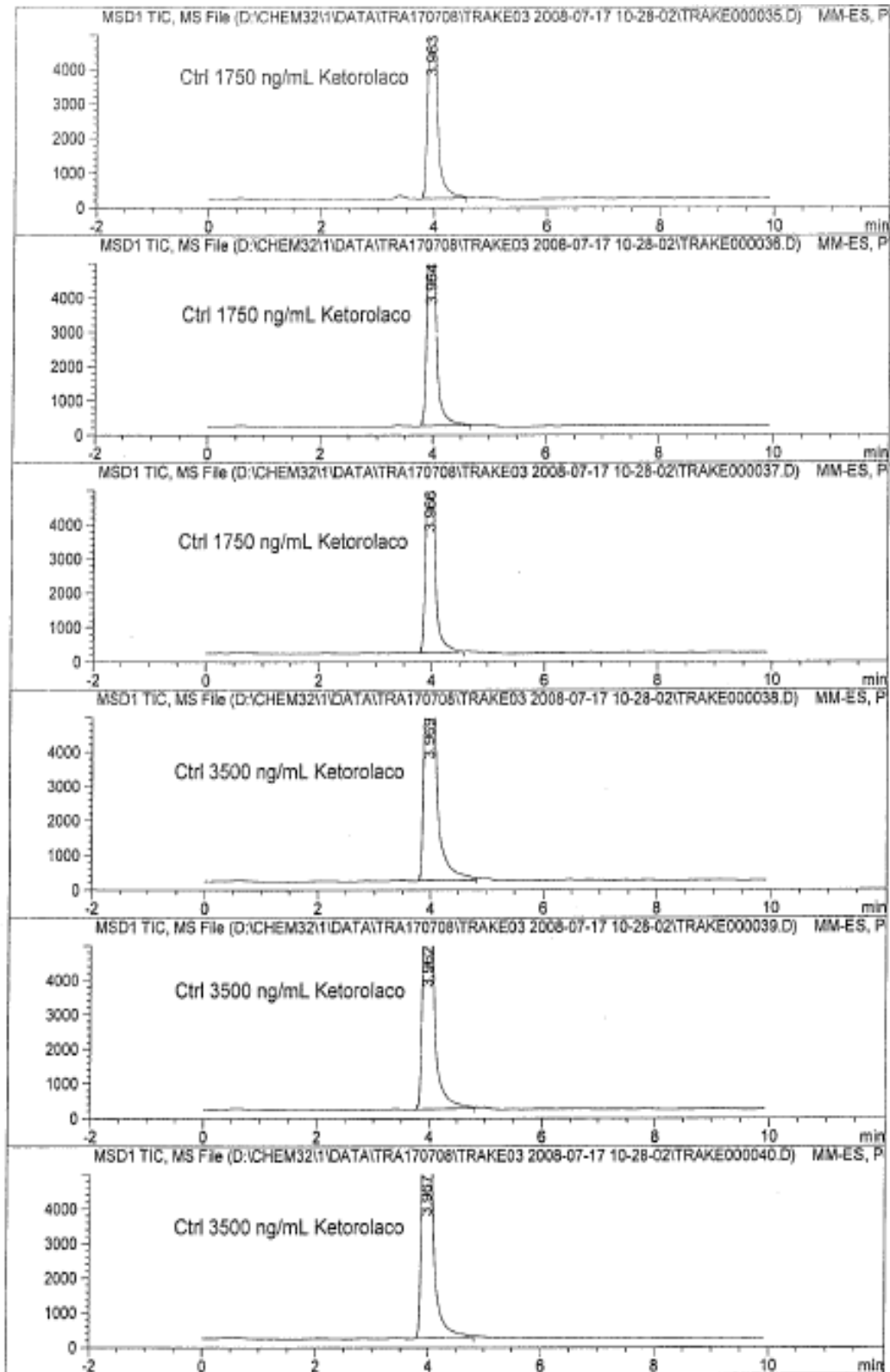
Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.968	BB	1.67926e4	1835.80042	0.1434	3.821	4.433

Signal 6: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE000)

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.963	BB	1.57768e4	1726.34326	0.1433	3.816	4.408

=====

Cromatogramas de estabilidad de ketorolaco control 3 y 4.



=====
 Integration Results
 =====

Signal 1: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE0000

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.963	BB	8.04207e4	8613.01172	0.1457	3.796	4.579

Signal 2: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE0000

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.964	BB	7.92912e4	8437.17383	0.1464	3.796	4.677

Signal 3: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE0000

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.966	BB	7.78560e4	8337.11719	0.1457	3.796	4.579

Signal 4: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE0000

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.969	BB	1.90748e5	1.96454e4	0.1500	3.796	4.824

Signal 5: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE0000

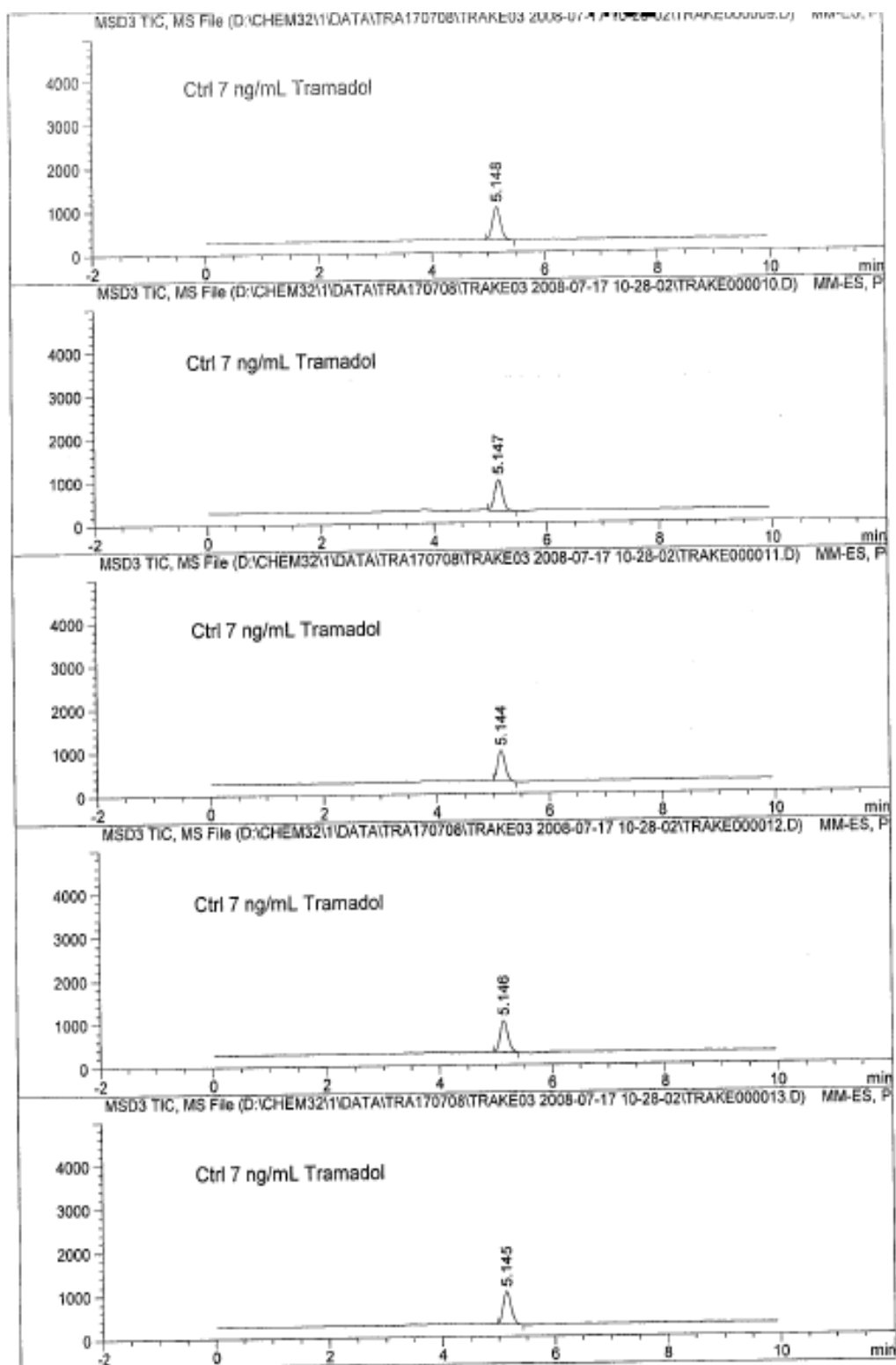
Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.962	BB	1.57518e5	1.67714e4	0.1463	3.772	4.824

Signal 6: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE0000

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.967	BB	1.51869e5	1.57364e4	0.1493	3.796	4.824

=====

Cromatogramas de precisión y exactitud de tramadol control 1.



Integration Results

Signal 1: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE00000)

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.148	BB	7588.84668	767.30853	0.1595	4.963	5.453

Signal 2: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE00001)

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.147	BB	7099.29395	727.81641	0.1579	4.965	5.453

Signal 3: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE00001)

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.144	BB	6906.11279	716.42914	0.1492	4.997	5.404

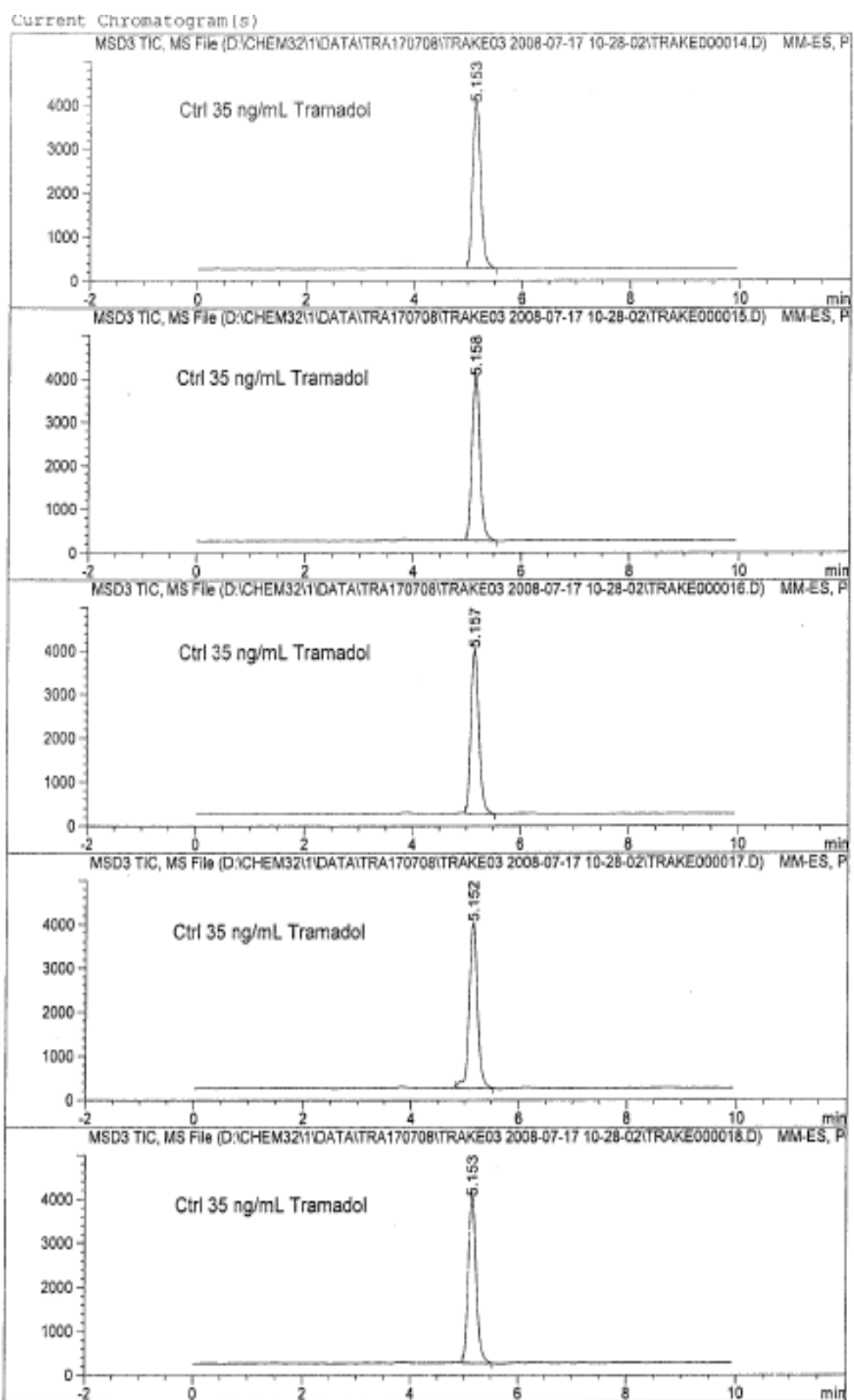
Signal 4: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE00001)

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.146	BB	7214.60449	741.84613	0.1502	4.967	5.404

Signal 5: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE00001)

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.145	BB	7463.86865	764.16217	0.1507	4.968	5.429

Cromatogramas de precisión y exactitud de tramadol control 2.



 Integration Results

Signal 1: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE0000

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.153	BB	3.81745e4	3883.89185	0.1514	4.981	5.527

Signal 2: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE0000

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.158	BB	3.84044e4	3882.81079	0.1521	4.987	5.551

Signal 3: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE0000

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.157	BB	3.75837e4	3775.61890	0.1529	4.985	5.527

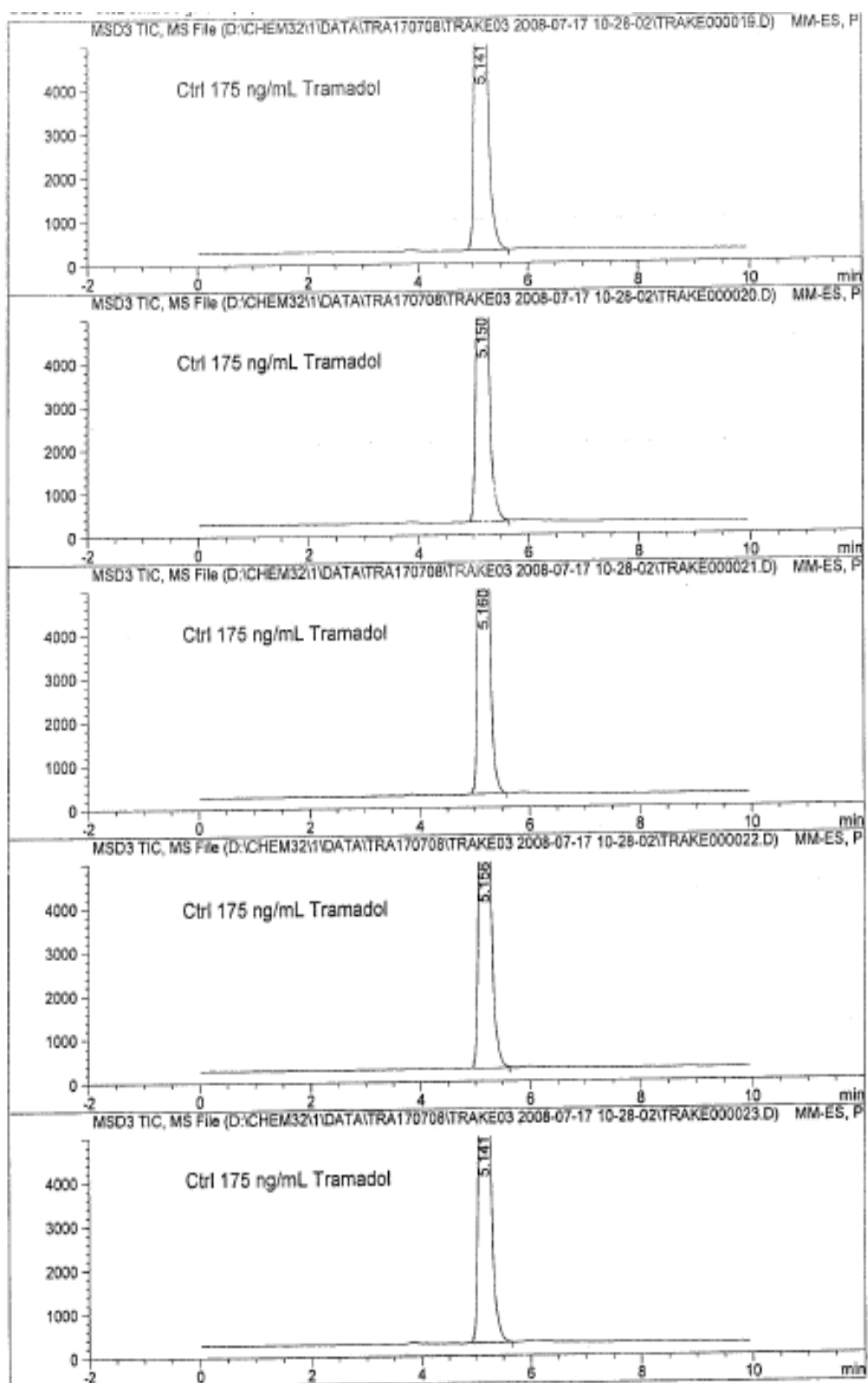
Signal 4: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE0000

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.152	BB	3.96562e4	3801.43237	0.1584	4.817	5.527

Signal 5: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE0000

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.153	BB	3.87958e4	3915.55786	0.1523	4.981	5.527

Cromatogramas de precisión y exactitud de tramadol control 3.



Integration Results

Signal 1: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE00001

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.141	BB	2.02088e5	1.94157e4	0.1582	4.939	5.649

Signal 2: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE00002

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.150	BB	1.77114e5	1.70739e4	0.1651	4.958	5.649

Signal 3: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE00003

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.160	BB	1.71138e5	1.73018e4	0.1521	4.964	5.576

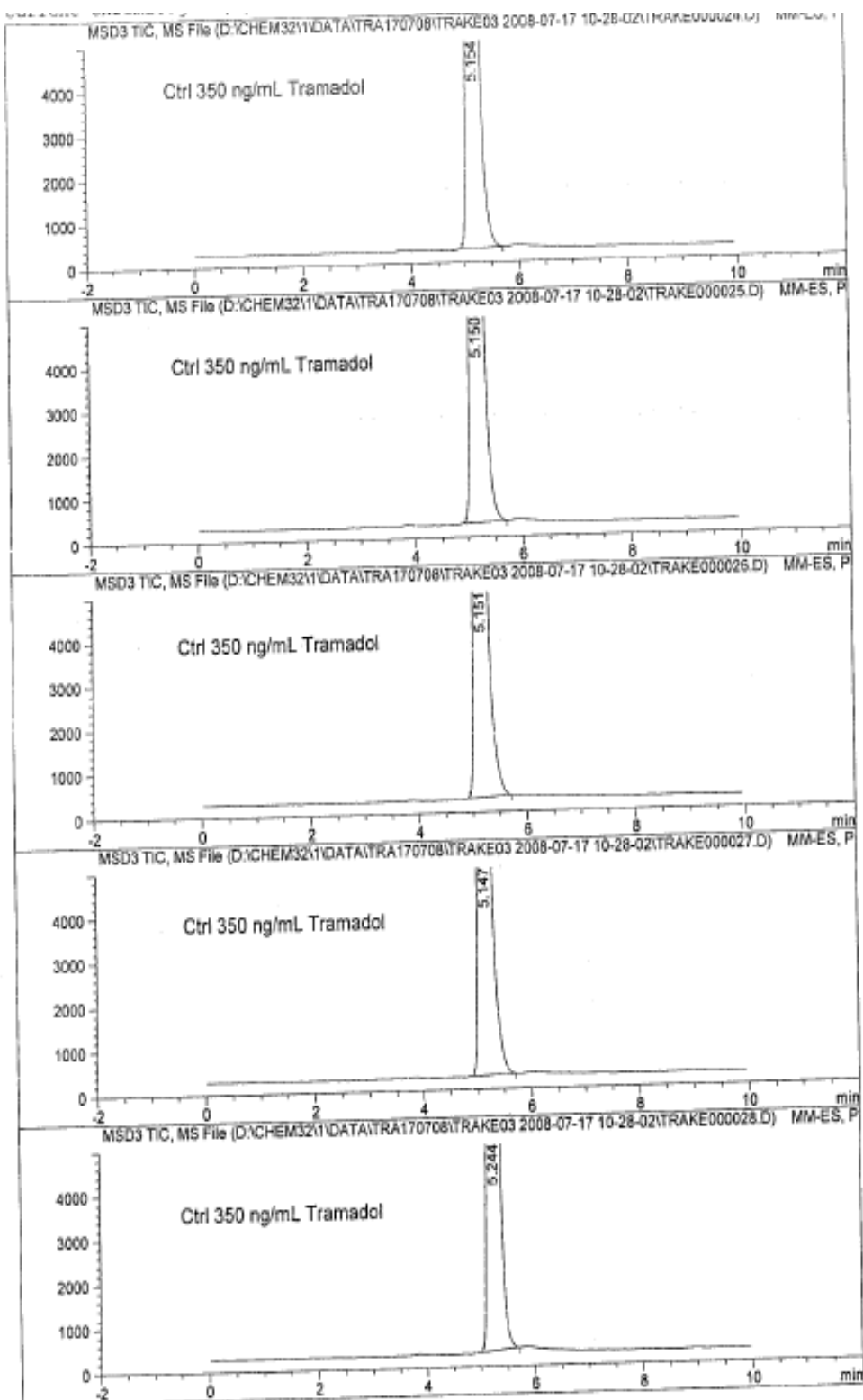
Signal 4: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE00004

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.156	BB	1.80009e5	1.77333e4	0.1551	4.964	5.625

Signal 5: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE00005

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.141	BB	1.80805e5	1.75206e4	0.1571	4.939	5.649

Cromatogramas de precisión y exactitud de tramadol control 4.



Integration Results

Signal 1: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE0000

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.154	BB	3.31955e5	3.14575e4	0.1598	4.939	5.698

Signal 2: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE0000

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.150	BB	3.54929e5	3.24496e4	0.1717	4.939	5.698

Signal 3: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE0000

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.151	BBA	3.40812e5	3.11908e4	0.1715	4.939	5.723

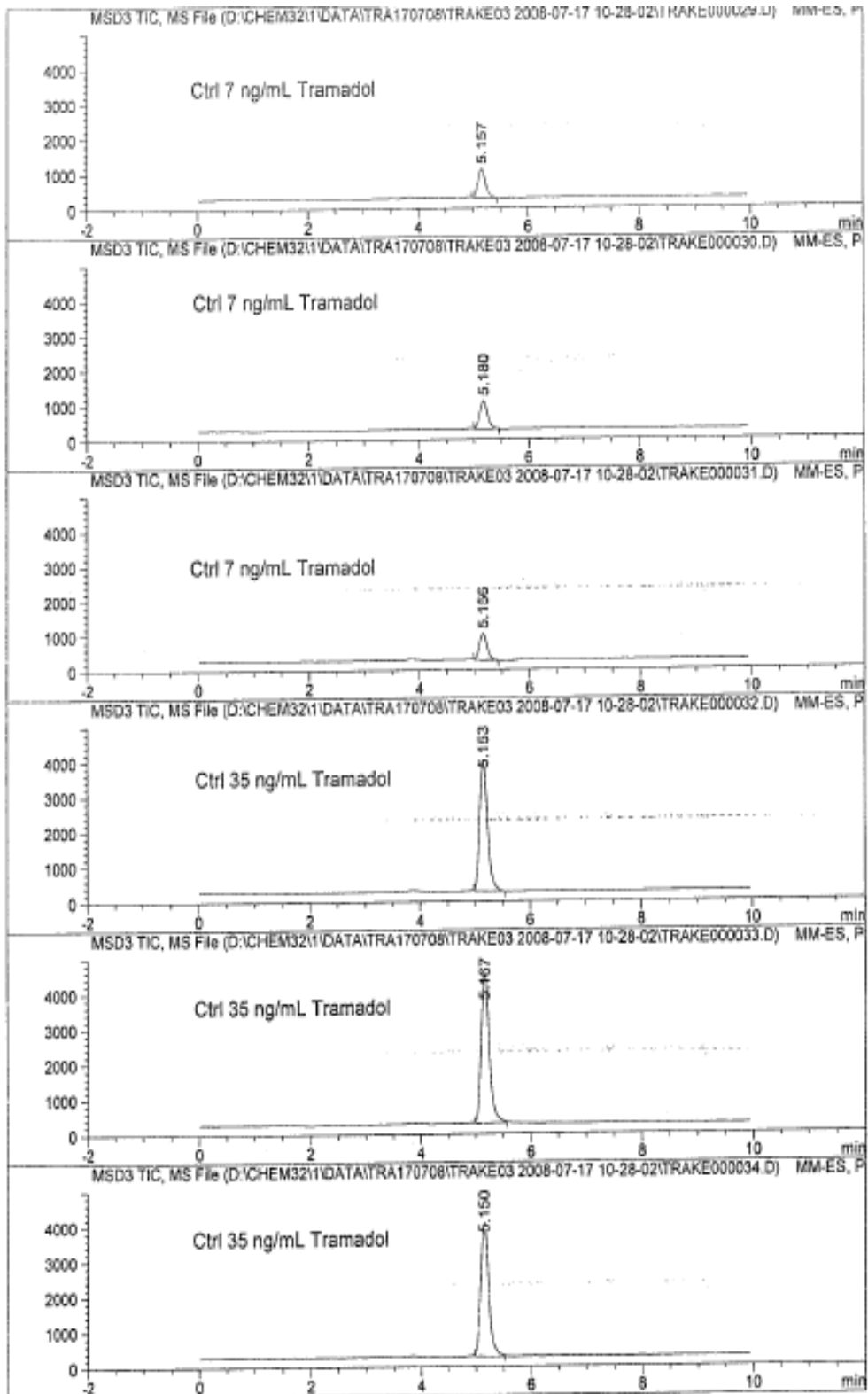
Signal 4: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE0000

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.147	BB	3.37131e5	3.12349e4	0.1700	4.939	5.698

Signal 5: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE0000

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.244	BB	3.39367e5	3.44708e4	0.1589	5.037	5.698

Cromatogramas de estabilidad de tramadol control 1 y 2.



Integration Results

Signal 1: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE0000

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.157	BB	8012.57813	821.79364	0.1505	4.982	5.429

Signal 2: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE0000

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.180	BB	8051.35303	818.71710	0.1515	5.000	5.453

Signal 3: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE0000

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.156	BB	7325.92627	765.50989	0.1484	4.984	5.429

Signal 4: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE0000

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.153	BB	3.76678e4	3750.79004	0.1539	4.981	5.551

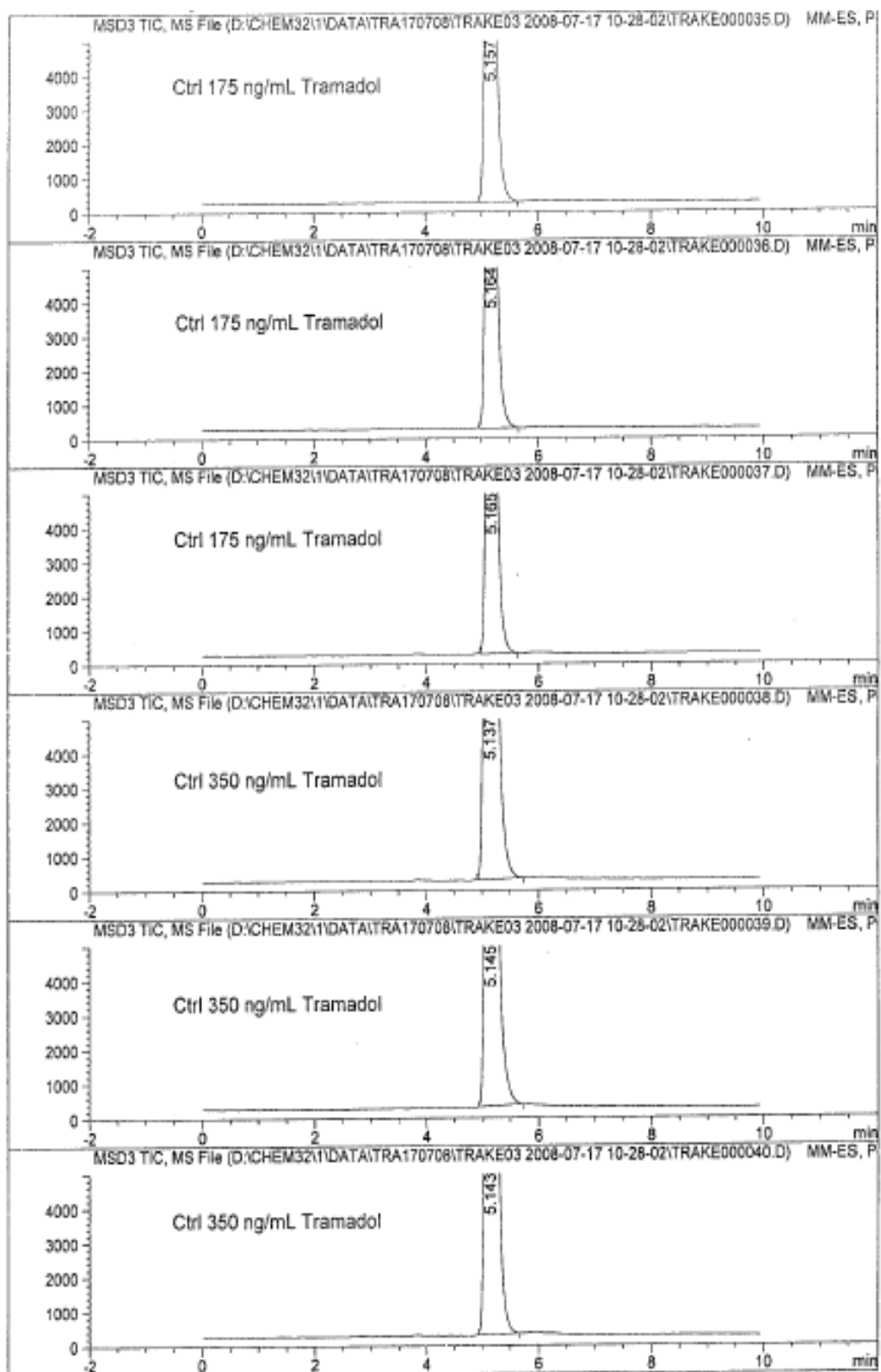
Signal 5: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE0000

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.167	BB	4.37164e4	4303.77783	0.1552	4.988	5.576

Signal 6: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE0000

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.150	BB	3.85617e4	3824.57812	0.1544	4.979	5.527

Cromatogramas de estabilidad de tramadol control 3 y 4.



Integration Results

Signal 1: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE000

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.157	BB	1.82660e5	1.79704e4	0.1553	4.964	5.649

Signal 2: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE000

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.164	BB	1.83586e5	1.80417e4	0.1554	4.964	5.649

Signal 3: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE000

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.165	BB	1.80593e5	1.78358e4	0.1548	4.964	5.625

Signal 4: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE000

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.137	BBA	3.73482e5	3.37578e4	0.1658	4.915	5.723

Signal 5: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE000

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.145	BBA	3.37443e5	3.14404e4	0.1693	4.939	5.723

Signal 6: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRA170708\TRAKE03 2008-07-17 10-28-02\TRAKE000

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.143	BB	3.35306e5	3.16700e4	0.1602	4.939	5.649

APENDICE B

Ejemplo de un día de trabajo

Voluntario C01

Ejemplo de un día de trabajo, se analizó una curva de calibración, tres juegos de controles y los voluntarios C01, C02 y C03 (k, t y k-t).

```

-----
                          Calibration Table
-----

Calib. Data Modified   :      11/8/2008 8:46:14 PM

Calculate              :      External Standard
Based on              :      Peak Area

Rel. Reference Window :      10.000 %
Abs. Reference Window :      0.000 min
Rel. Non-ref. Window  :      10.000 %
Abs. Non-ref. Window  :      0.000 min
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs
Uncalibrated Peaks    :      not reported
Partial Calibration    :      Yes, identified peaks are recalibrated
Correct All Ret. Times:      No, only for identified peaks

Curve Type            :      Linear
Origin                :      Ignored
Weight                :      Linear (Amnt)

Recalibration Settings:
Average Response      :      Average all calibrations
Average Retention Time:      Floating Average New 75%

Calibration Report Options :
  Printout of recalibrations within a sequence:
    Calibration Table after Recalibration
    Normal Report after Recalibration
  If the sequence is done with bracketing:
    Results of first cycle (ending previous bracket)

Signal 1: MSD1 TIC, MS File
Signal 2: MSD2 TIC, MS File
Signal 3: MSD3 TIC, MS File

RetTime  Lvl  Amount      Area      Amt/Area  Ref Grp Name
 [min] Sig  [ng/ul]
-----
  3.588  1  1  25.00000  1316.66138  1.89874e-2      Ketorolaco
                2  100.00000  3806.44287  2.62712e-2
                3  250.00000  1.00706e4  2.48247e-2
                4  500.00000  1.91229e4  2.61467e-2
                5  1000.00000  3.79864e4  2.63252e-2
                6  2500.00000  9.44703e4  2.64633e-2
                7  5000.00000  1.81415e5  2.75611e-2
  5.139  2  1   2.50000  2084.52661  1.19931e-3      O-desmetiltramadol
                2  10.00000  4727.03711  2.11549e-3
                3  25.00000  1.19763e4  2.08746e-3
                4  50.00000  2.25543e4  2.21688e-3
                5  100.00000  4.14726e4  2.41123e-3
                6  250.00000  8.83188e4  2.83066e-3
                7  500.00000  1.79268e5  2.78912e-3
  5.524  3  1   2.50000  3624.00049  6.89845e-4      Tramadol
                2  10.00000  1.12513e4  8.88790e-4
                3  25.00000  2.82758e4  8.84148e-4
                4  50.00000  5.55039e4  9.00838e-4

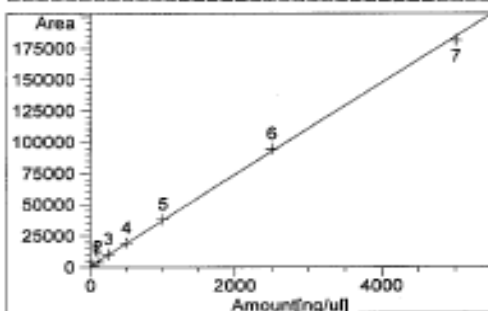
```

RetTime [min]	Lvl Sig	Amount [ng/ul]	Area	Amt/Area	Ref Grp Name
	5	100.00000	1.10307e5	9.06558e-4	
	6	250.00000	2.46545e5	1.01401e-3	
	7	500.00000	5.09081e5	9.82162e-4	

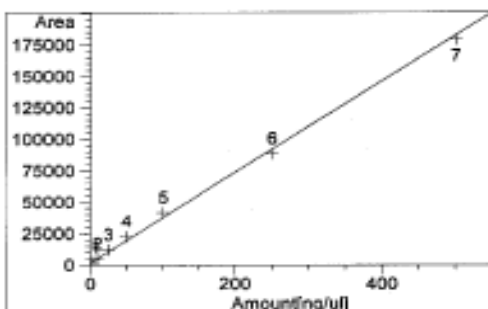
Peak Sum Table

No Entries in table

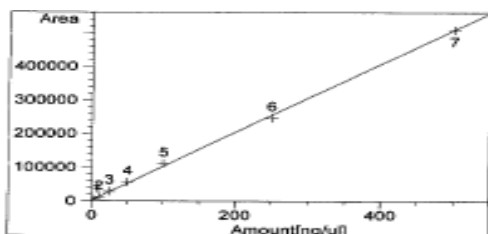
Calibration Curves



Ketorolaco at exp. RT: 3.588
MSD1 TIC, MS File
Correlation: 0.99974
Residual Std. Dev.: 1725.26424
Formula: $y = mx + b$
m: 36.83590
b: 407.38399
x: Amount[ng/ul]
y: Area
Calibration Level Weights:
Level 1 : 1
Level 2 : 0.25
Level 3 : 0.1
Level 4 : 0.05
Level 5 : 0.025
Level 6 : 0.01
Level 7 : 0.005

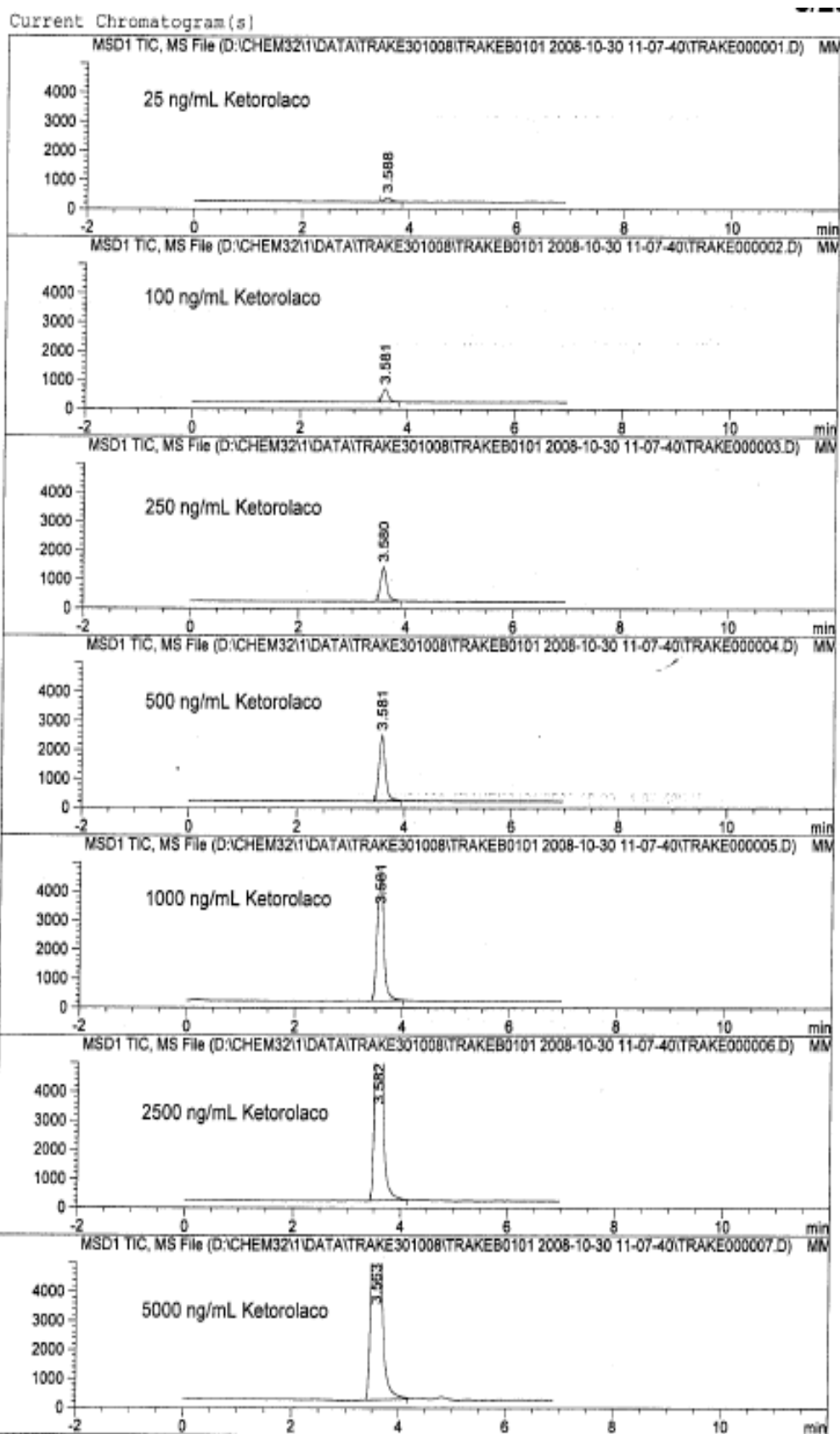


O-desmetiltramadol at exp. RT: 5.139
MSD2 TIC, MS File
Correlation: 0.99767
Residual Std. Dev.: 3287.13124
Formula: $y = mx + b$
m: 363.11402
b: 1426.02335
x: Amount[ng/ul]
y: Area
Calibration Level Weights:
Level 1 : 1
Level 2 : 0.25
Level 3 : 0.1
Level 4 : 0.05
Level 5 : 0.025
Level 6 : 0.01
Level 7 : 0.005



Tramadol at exp. RT: 5.524
MSD3 TIC, MS File
Correlation: 0.99932
Residual Std. Dev.: 5567.34744
Formula: $y = mx + b$
m: 1018.61567
b: 1376.63529
x: Amount[ng/ul]
y: Area
Calibration Level Weights:
Level 1 : 1
Level 2 : 0.25
Level 3 : 0.1
Level 4 : 0.05
Level 5 : 0.025
Level 6 : 0.01
Level 7 : 0.005

Cromatogramas de la curva de calibración de ketorolaco.



=====
 Integration Results
 =====

Signal 1: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAK

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.588	BB	1316.66138	147.95430	0.1366	3.451	3.856

Signal 2: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAK

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.581	BB	3806.44287	463.17102	0.1221	3.464	3.842

Signal 3: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAK

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.580	BB	1.00706e4	1198.58496	0.1242	3.464	3.900

Signal 4: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRA

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.581	BB	1.91229e4	2276.78931	0.1242	3.435	3.958

Signal 5: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKI

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.581	BB	3.79864e4	4539.11133	0.1238	3.435	4.017

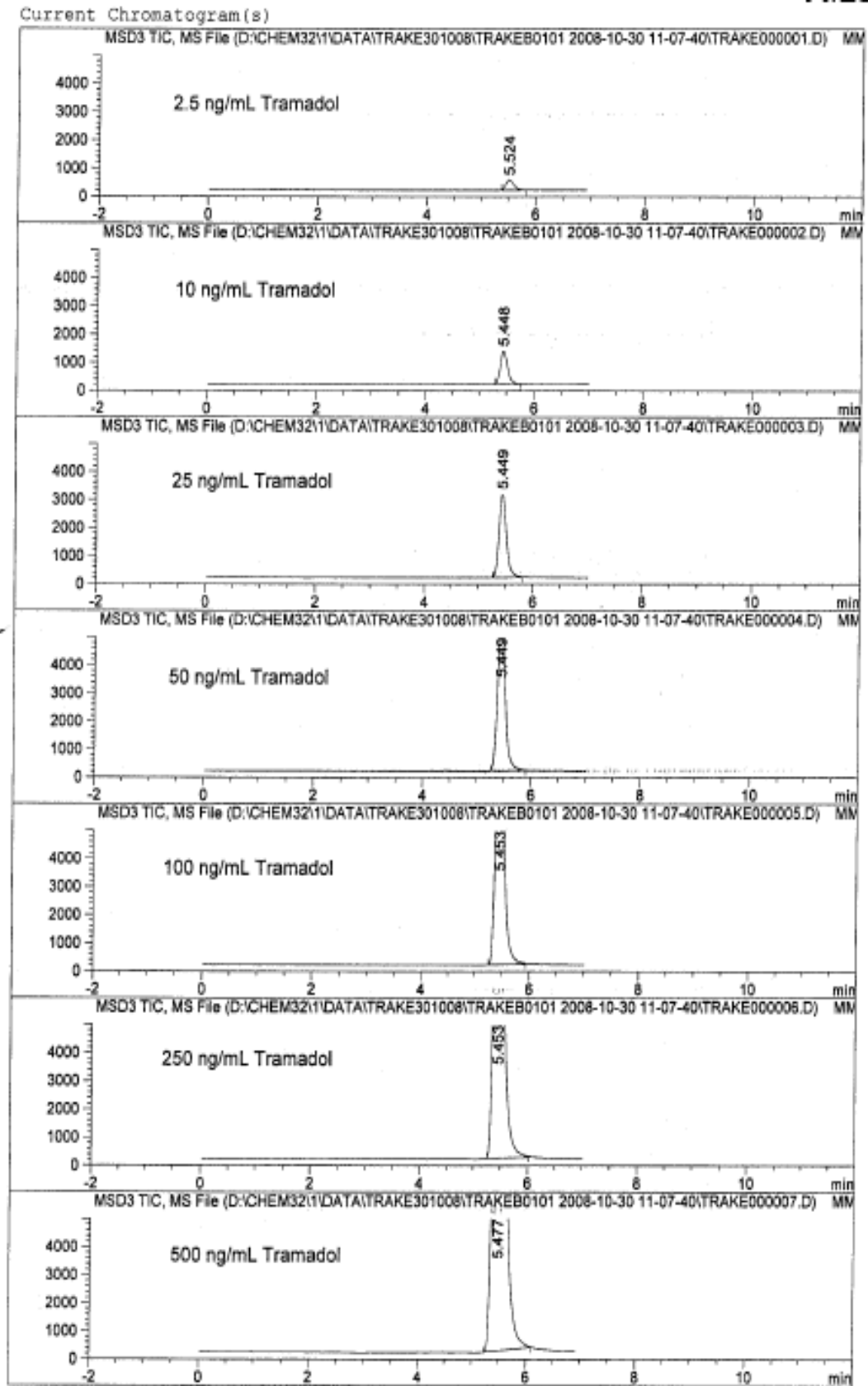
Signal 6: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.582	BB	9.44703e4	1.11484e4	0.1250	3.435	4.133

Signal 7: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.563	BB	1.81415e5	2.02483e4	0.1368	3.394	4.174

Cromatogramas de la curva de calibración de tramadol.



=====
 Integration Results
 =====

Signal 1: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAK

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.524	BB	3624.00049	366.92984	0.1562	5.387	5.817

Signal 2: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAK

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.448	BB	1.12513e4	1195.87036	0.1447	5.303	5.755

Signal 3: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAK

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.449	BB	2.82758e4	2998.56226	0.1449	5.281	5.813

Signal 4: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAK

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.449	BB	5.55039e4	5861.25000	0.1454	5.279	5.900

Signal 5: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAK

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.453	BB	1.10307e5	1.14560e4	0.1473	5.260	5.929

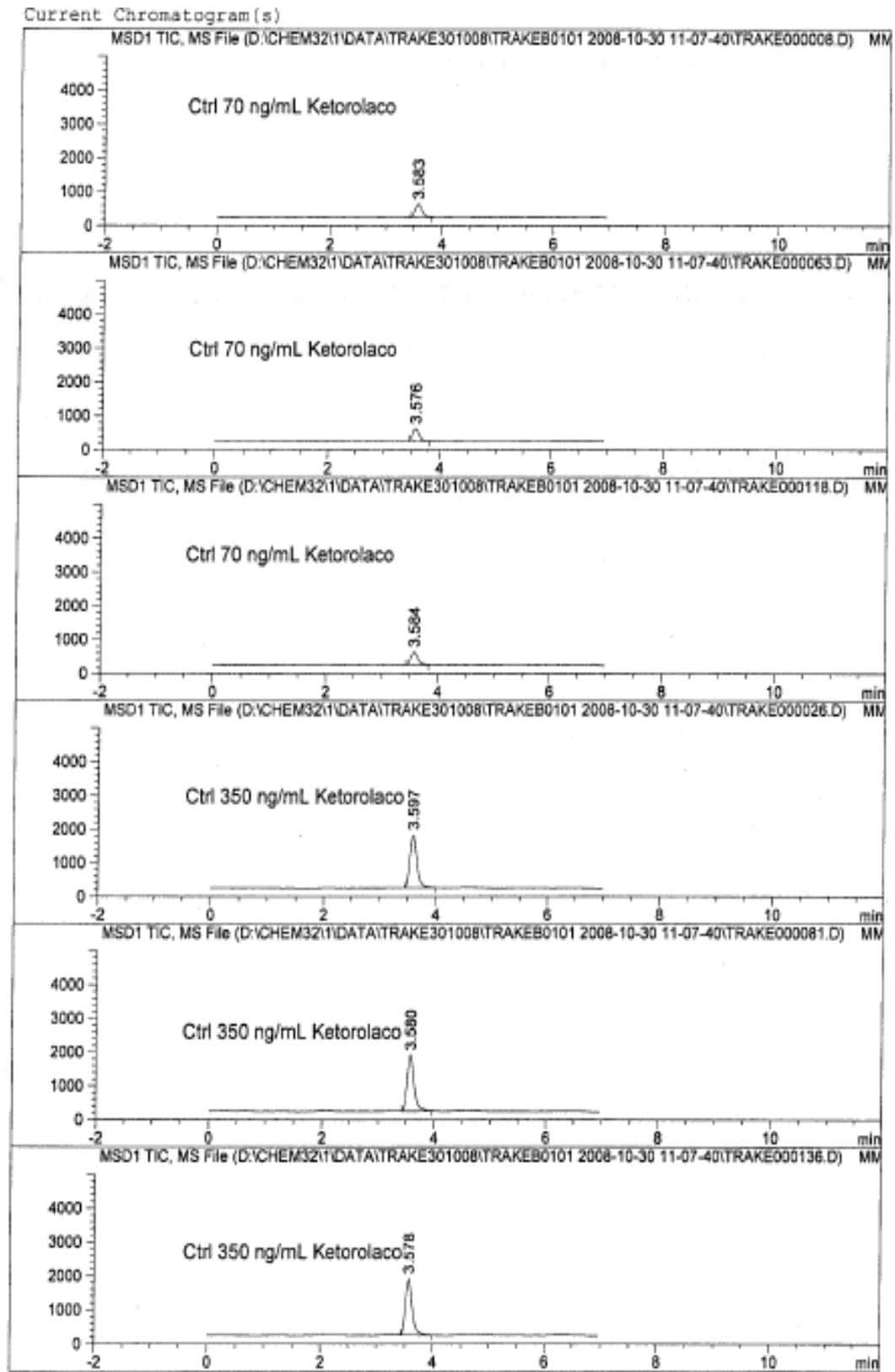
Signal 6: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.453	BB	2.46545e5	2.44694e4	0.1525	5.260	6.017

Signal 7: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.477	BBA	5.09081e5	4.63080e4	0.1686	5.245	6.107

Cromatogramas de los controles de ketorolaco control 1 y 2.



=====
Integration Results
=====

Signal 1: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAK

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.583	BB	3188.88745	387.08615	0.1223	3.438	3.813

Signal 2: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAK

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.576	BB	2973.80298	367.40027	0.1297	3.459	3.822

Signal 3: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAK

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.584	BB	3220.75830	385.67215	0.1236	3.438	3.842

Signal 4: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAK

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.597	BB	1.35210e4	1583.63049	0.1345	3.451	3.988

Signal 5: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAK

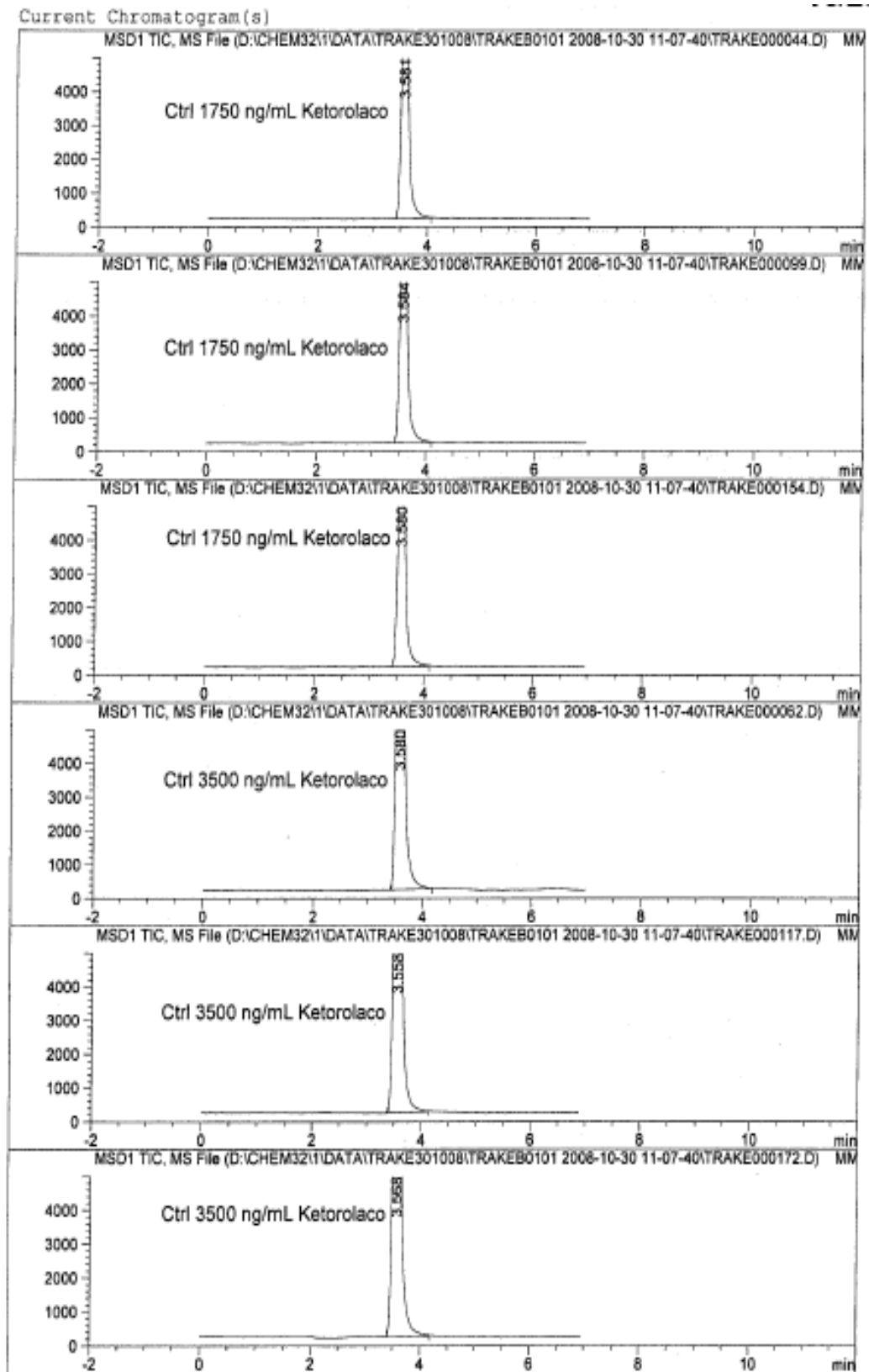
Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.580	BB	1.42927e4	1670.67883	0.1260	3.434	3.958

Signal 6: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAK

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.578	BB	1.41683e4	1669.12585	0.1339	3.432	3.988

=====

Cromatogramas de los controles de ketorolaco control 3 y 4.



=====
 Integration Results
 =====

Signal 1: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAK

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.581	BB	6.70705e4	7939.20654	0.1247	3.435	4.075

Signal 2: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAK

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.584	BB	6.86342e4	8004.95117	0.1262	3.435	4.104

Signal 3: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAK

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.580	BB	6.65992e4	7831.08740	0.1254	3.435	4.104

Signal 4: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAK

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.580	BB	1.34994e5	1.57660e4	0.1348	3.406	4.191

Signal 5: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAK

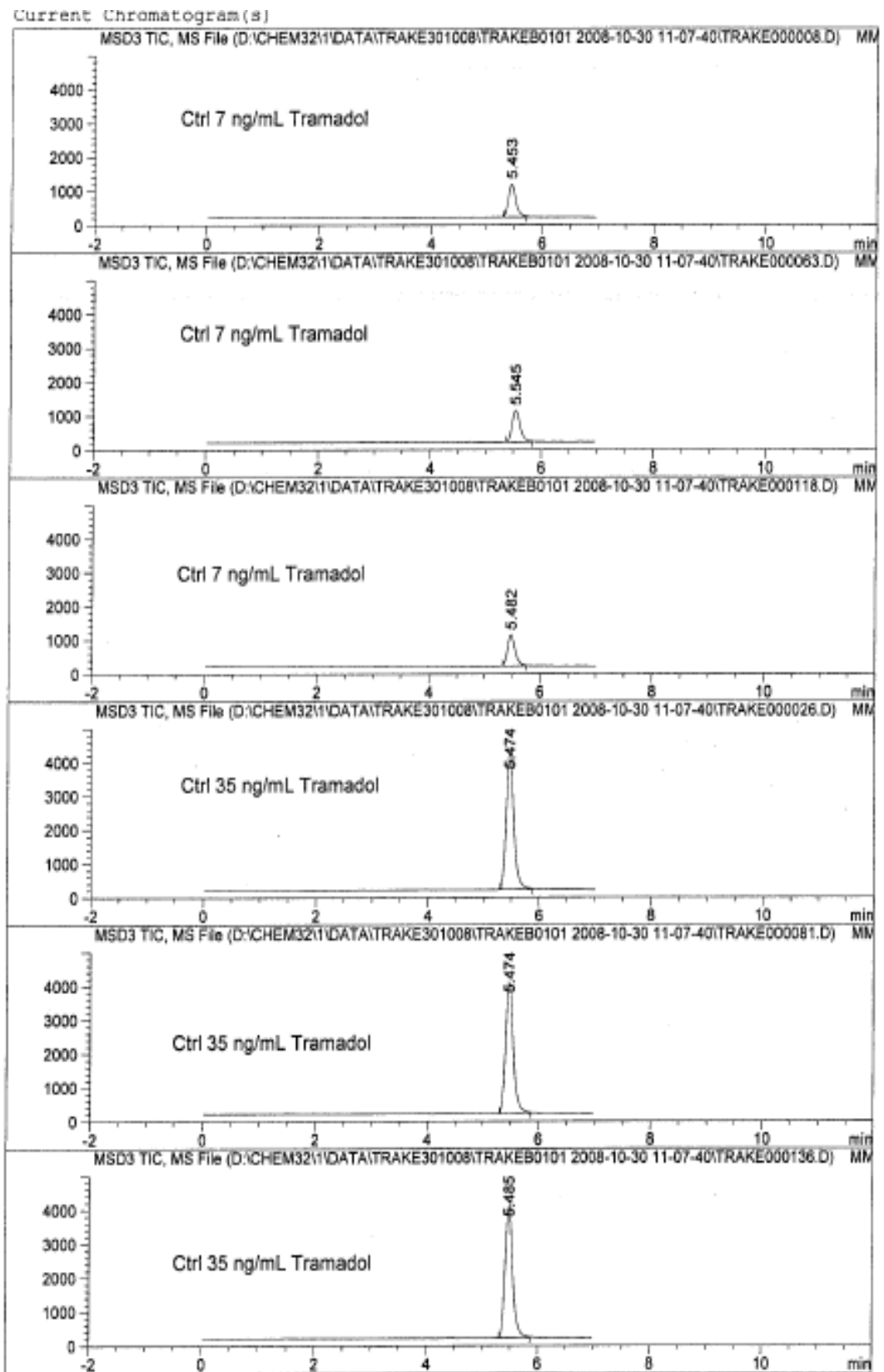
Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.558	BB	1.35714e5	1.51982e4	0.1376	3.374	4.127

Signal 6: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAK

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.568	BB	1.38005e5	1.54176e4	0.1379	3.402	4.182

=====

Cromatogramas de los controles de tramadol control 1 y 2.



=====
 Integration Results
 =====

Signal 1: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAK

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.453	BB	9172.30469	983.10645	0.1438	5.308	5.726

Signal 2: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAK

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.545	BB	9277.43848	941.28491	0.1503	5.370	5.842

Signal 3: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAK

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.482	BB	8816.62695	925.71130	0.1460	5.336	5.755

Signal 4: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAK

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.474	BB	3.90846e4	4118.69482	0.1456	5.305	5.871

Signal 5: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAK

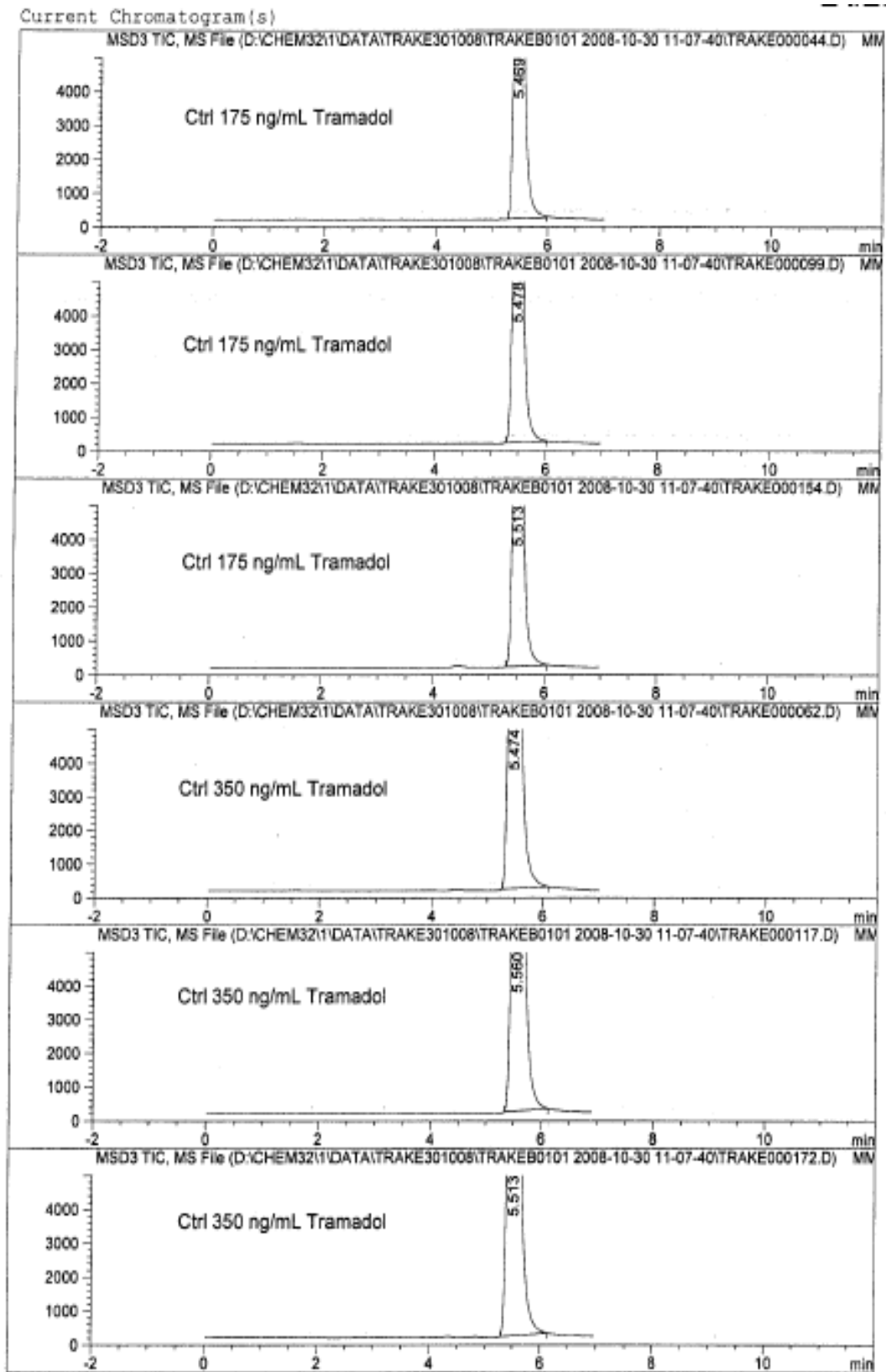
Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.474	BB	3.79502e4	3935.79541	0.1474	5.302	5.871

Signal 6: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAK

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.485	BB	3.77612e4	3956.39795	0.1463	5.314	5.871

=====

Cromatogramas de los controles de tramadol control 3 y 4.



=====
Integration Results
=====

Signal 1: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAF

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.469	BB	1.80789e5	1.87092e4	0.1476	5.289	5.988

Signal 2: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAF

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.478	BB	1.79930e5	1.84143e4	0.1489	5.289	6.017

Signal 3: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAF

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.513	BB	1.73939e5	1.77631e4	0.1492	5.318	6.046

Signal 4: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAF

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.474	BBA	3.29042e5	3.24277e4	0.1533	5.289	6.104

Signal 5: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAF

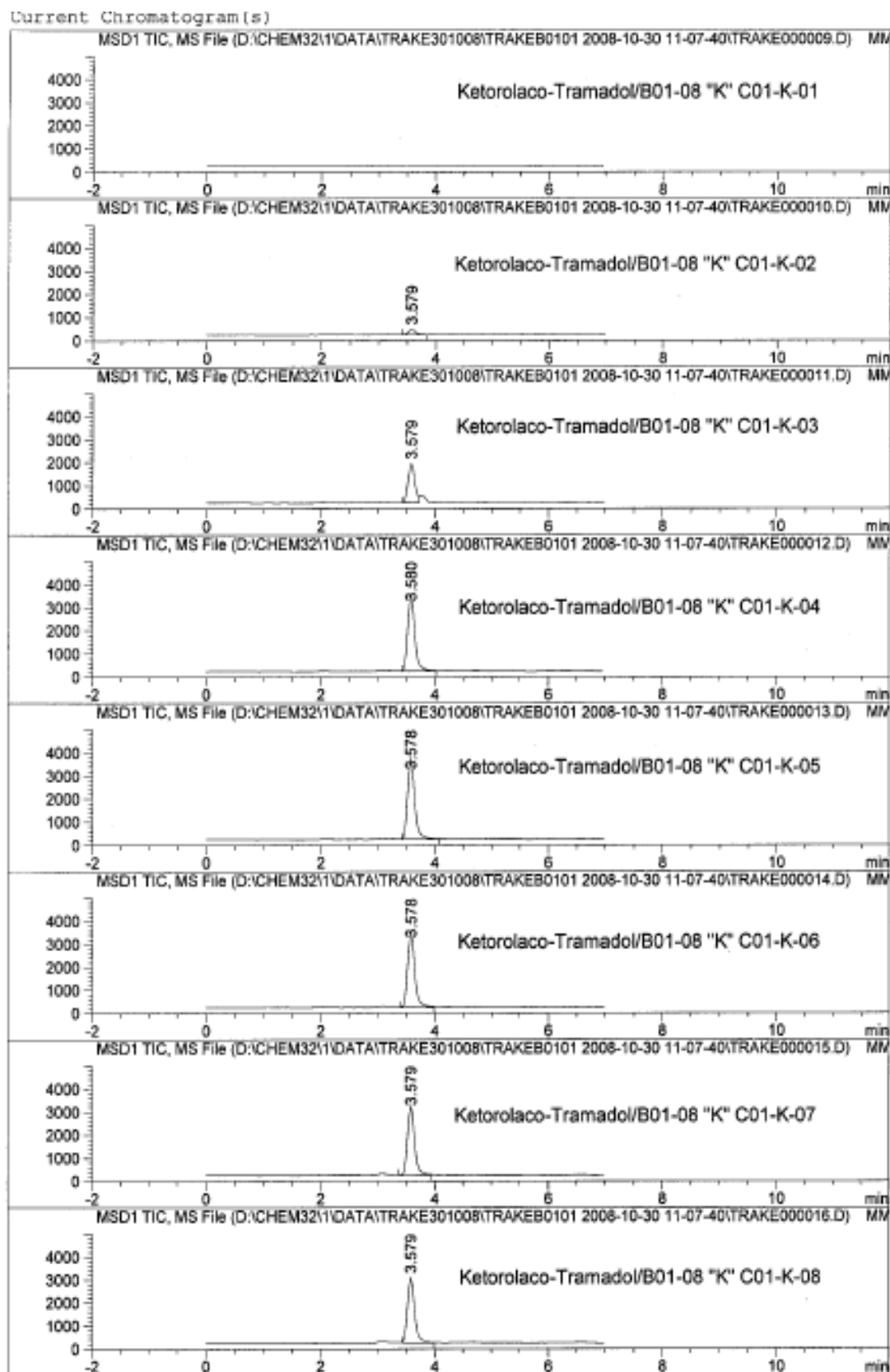
Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.560	BBA	3.45704e5	3.22456e4	0.1669	5.346	6.126

Signal 6: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAF

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.513	BBA	3.48214e5	3.23403e4	0.1674	5.290	6.126

=====
=====

Cromatogramas de ketorolaco del voluntario C01 tiempo 01 al 08, medicamento administrado ketorolaco.



 Integration Results

Signal 1: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

No peaks found

Signal 2: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.579	BB	2048.83130	235.33037	0.1278	3.417	3.842

Signal 3: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.579	BV	1.37275e4	1699.50989	0.1292	3.434	3.722

Signal 4: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.580	BB	2.79984e4	3330.26953	0.1243	3.434	4.017

Signal 5: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.578	BB	2.99037e4	3515.14868	0.1342	3.433	4.075

Signal 6: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.578	VB	2.79235e4	3284.99707	0.1341	3.393	3.988

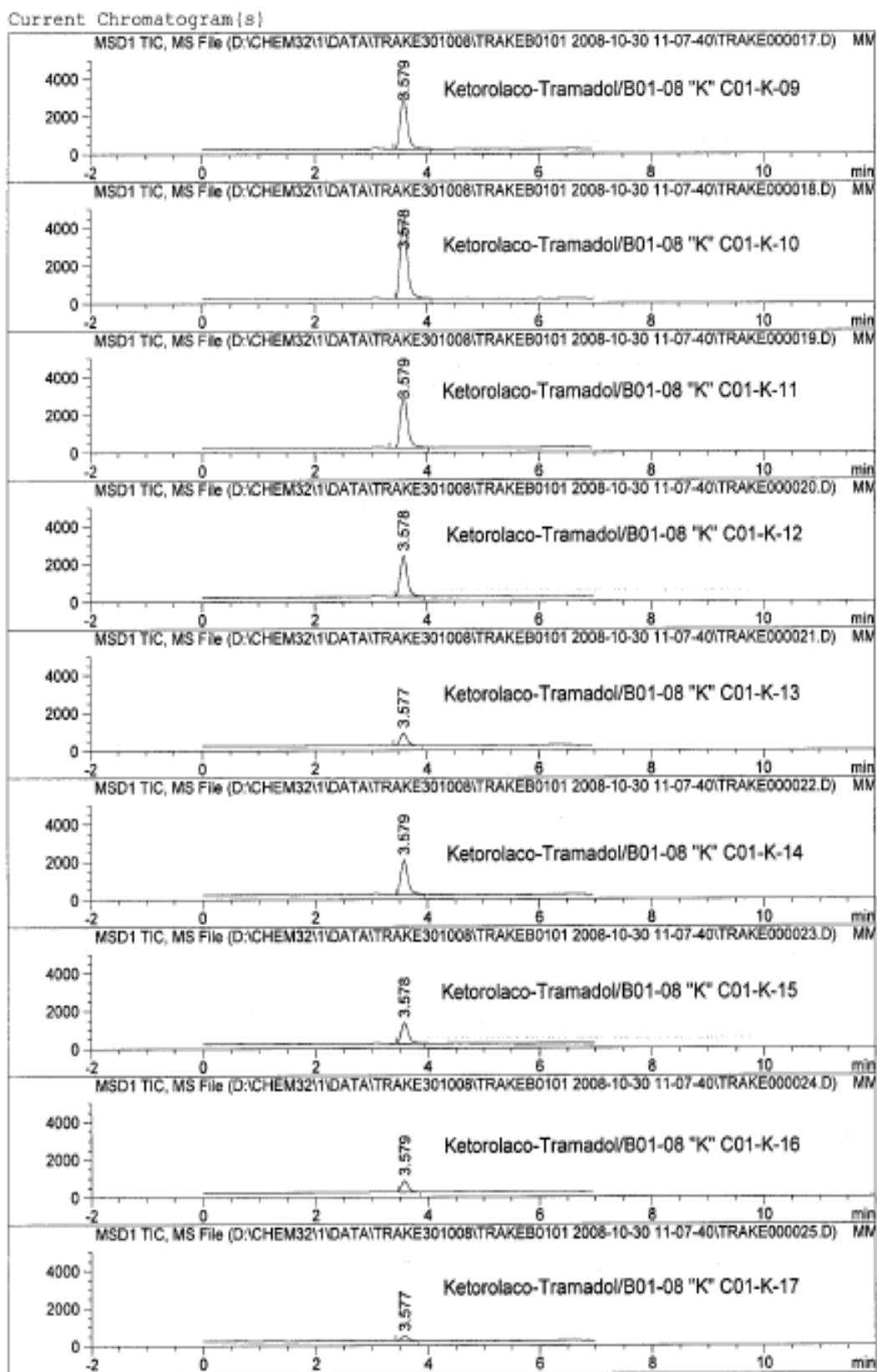
Signal 7: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.579	VB	2.56501e4	3018.56030	0.1341	3.372	3.929

Signal 8: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.579	BB	2.44187e4	2847.18701	0.1350	3.434	3.988

Cromatogramas de ketorolaco del voluntario C01 tiempo 09 al 17, medicamento administrado ketorolaco.



Integration Results

Signal 1: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.579	VB	2.45030e4	2846.84277	0.1353	3.391	4.046

Signal 2: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.578	BB	3.66298e4	4274.87109	0.1349	3.433	4.075

Signal 3: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.579	VB	2.45135e4	2858.32251	0.1350	3.323	4.017

Signal 4: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.578	BB	1.85531e4	2180.43896	0.1342	3.433	3.958

Signal 5: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.577	VB	5811.21729	675.87323	0.1352	3.391	3.900

Signal 6: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.579	BB	1.56372e4	1850.52783	0.1335	3.434	3.958

Signal 7: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.578	BB	9671.90234	1126.85095	0.1351	3.433	3.929

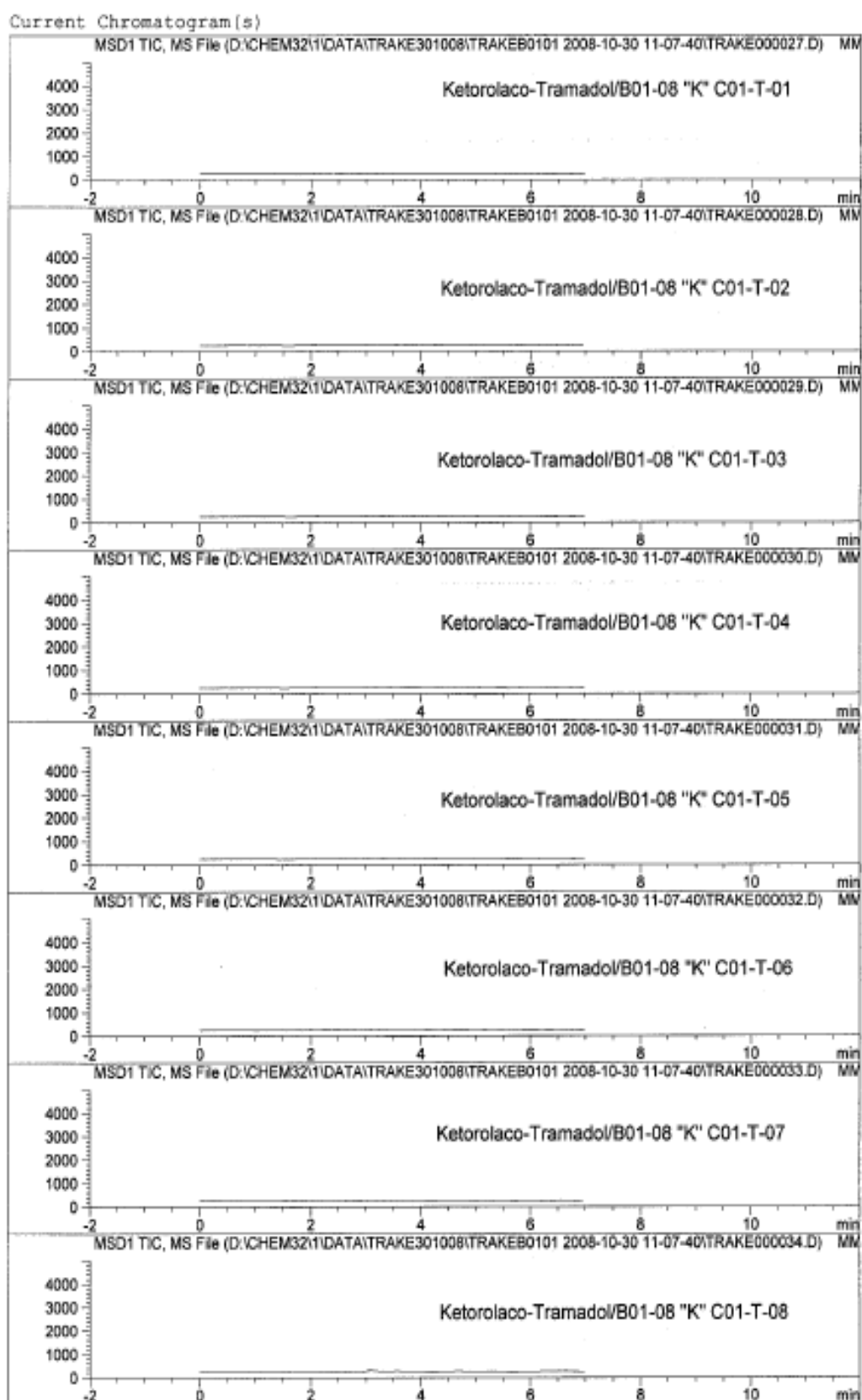
Signal 8: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.579	BB	5165.65430	618.70850	0.1323	3.463	3.871

Signal 9: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.577	BB	2122.31958	248.74316	0.1345	3.411	3.813

Cromatogramas de ketorolaco del voluntario C01 tiempo 01 al 08, medicamento administrado tramadol.



Integration Results

Signal 1: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

No peaks found

Signal 2: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

No peaks found

Signal 3: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

No peaks found

Signal 4: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

No peaks found

Signal 5: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

No peaks found

Signal 6: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

No peaks found

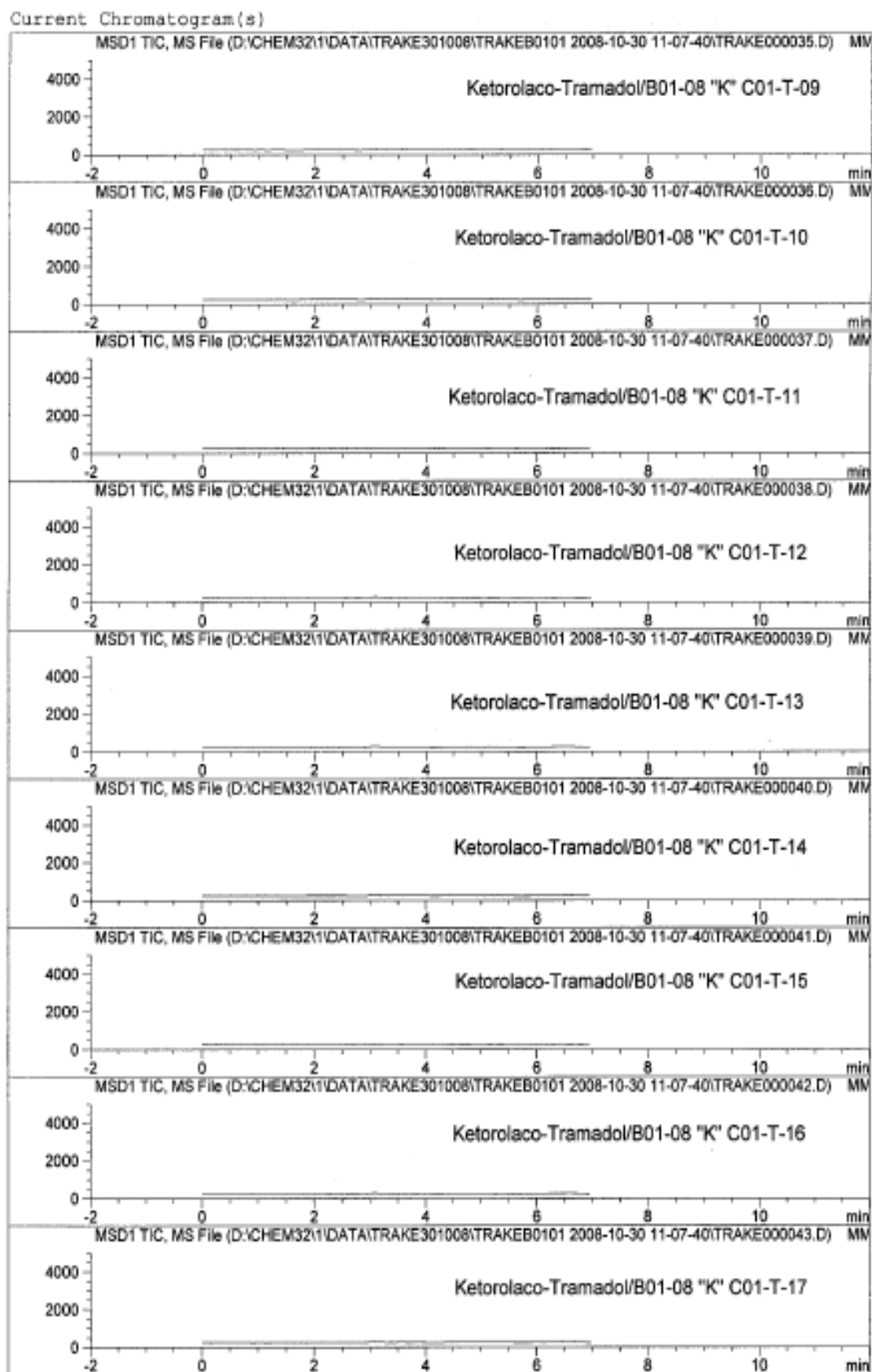
Signal 7: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

No peaks found

Signal 8: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

No peaks found

Cromatogramas de ketorolaco del voluntario C01 tiempo 09 al 17, medicamento administrado tramadol.



=====
Integration Results
=====

Signal 1: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

No peaks found

Signal 2: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

No peaks found

Signal 3: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

No peaks found

Signal 4: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

No peaks found

Signal 5: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

No peaks found

Signal 6: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

No peaks found

Signal 7: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

No peaks found

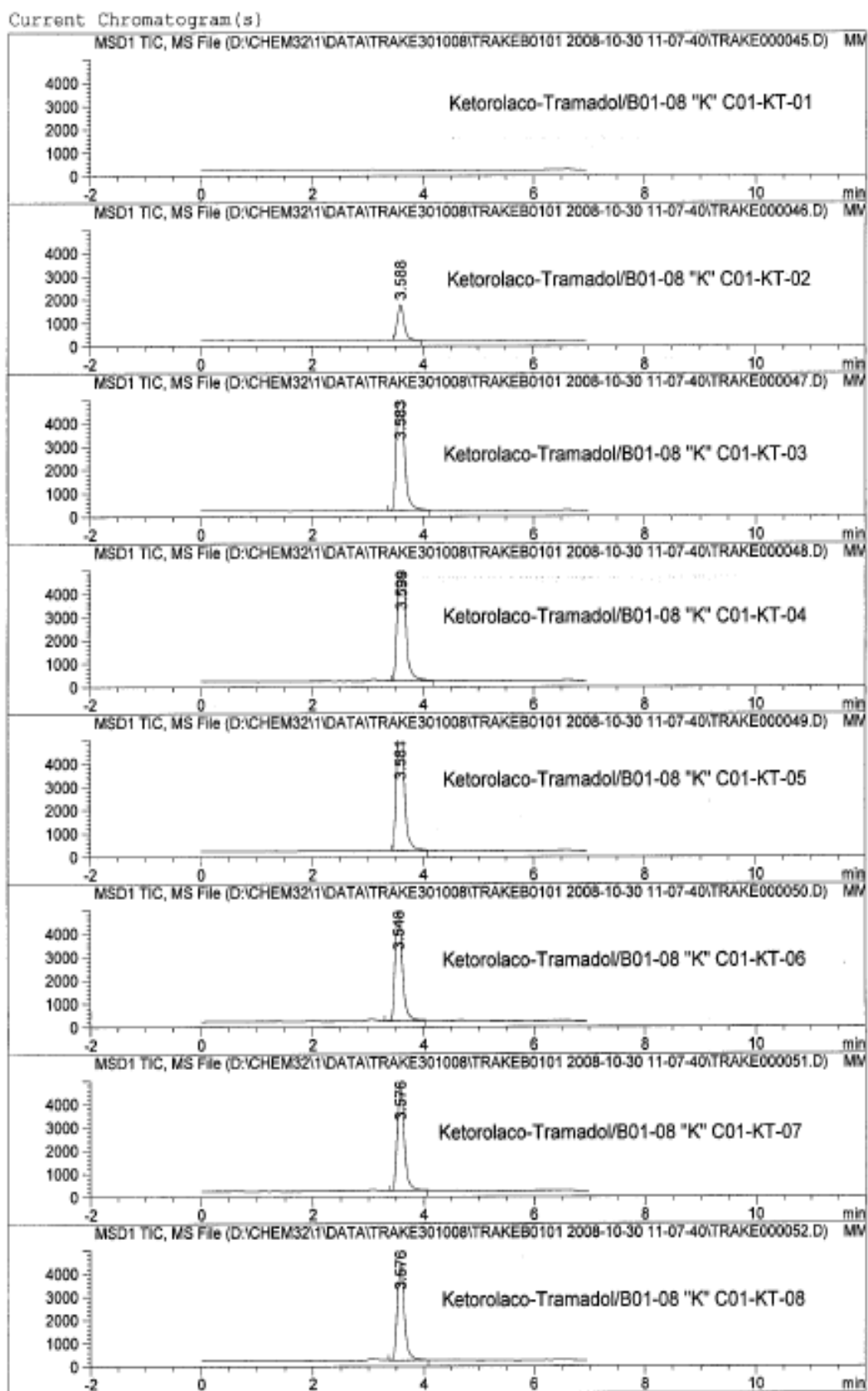
Signal 8: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

No peaks found

Signal 9: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

No peaks found
=====

Cromatogramas de ketorolaco del voluntario C01 tiempo 01 al 08, medicamento administrado ketorolaco - tramadol.



=====
 Integration Results
 =====

Signal 1: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

No peaks found

Signal 2: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.588	BB	1.29869e4	1537.67139	0.1334	3.464	3.958

Signal 3: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.583	VB	5.70562e4	6686.70557	0.1257	3.362	4.104

Signal 4: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.599	BB	6.16630e4	7195.49316	0.1349	3.435	4.162

Signal 5: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.581	BB	5.74562e4	6757.25781	0.1254	3.435	4.075

Signal 6: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.548	VB	4.24088e4	4945.06006	0.1350	3.289	4.017

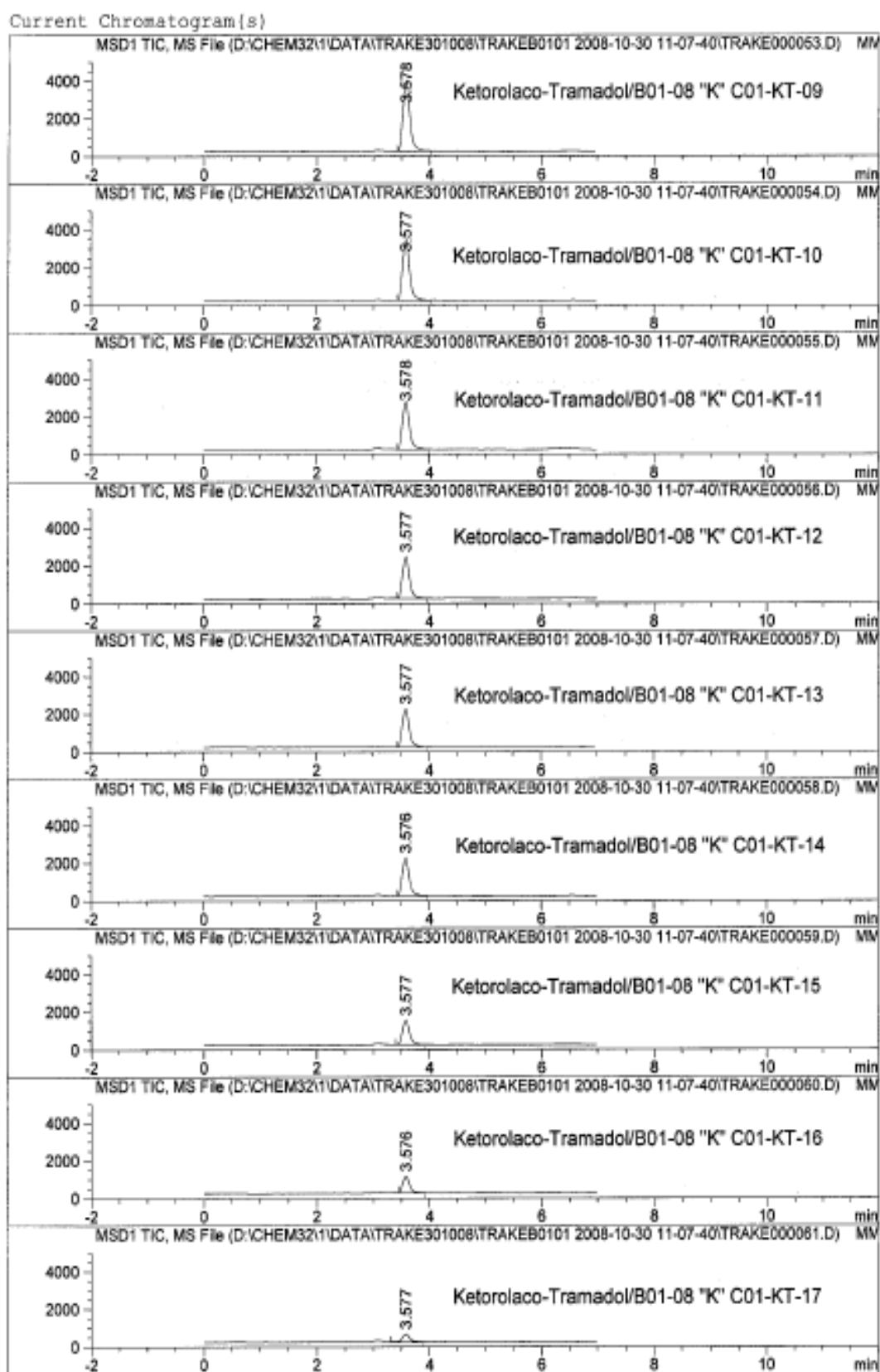
Signal 7: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.576	VB	3.91972e4	4605.29248	0.1342	3.372	4.046

Signal 8: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.576	VB	3.60187e4	4209.79932	0.1347	3.352	4.075

Cromatogramas de ketorolaco del voluntario C01 tiempo 09 al 17, medicamento administrado ketorolaco - tramadol.



 Integration Results

Signal 1: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.578	BB	3.20365e4	3752.24707	0.1345	3.432	4.017

Signal 2: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.577	BB	2.76815e4	3258.48267	0.1340	3.432	4.017

Signal 3: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.578	BB	2.17692e4	2548.95166	0.1346	3.433	3.988

Signal 4: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.577	BB	1.88502e4	2214.35205	0.1342	3.432	3.958

Signal 5: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.577	BB	1.72993e4	2037.33850	0.1340	3.431	3.958

Signal 6: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.576	BB	1.70406e4	2020.28284	0.1333	3.431	3.958

Signal 7: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.577	VB	1.11702e4	1303.93396	0.1349	3.394	3.900

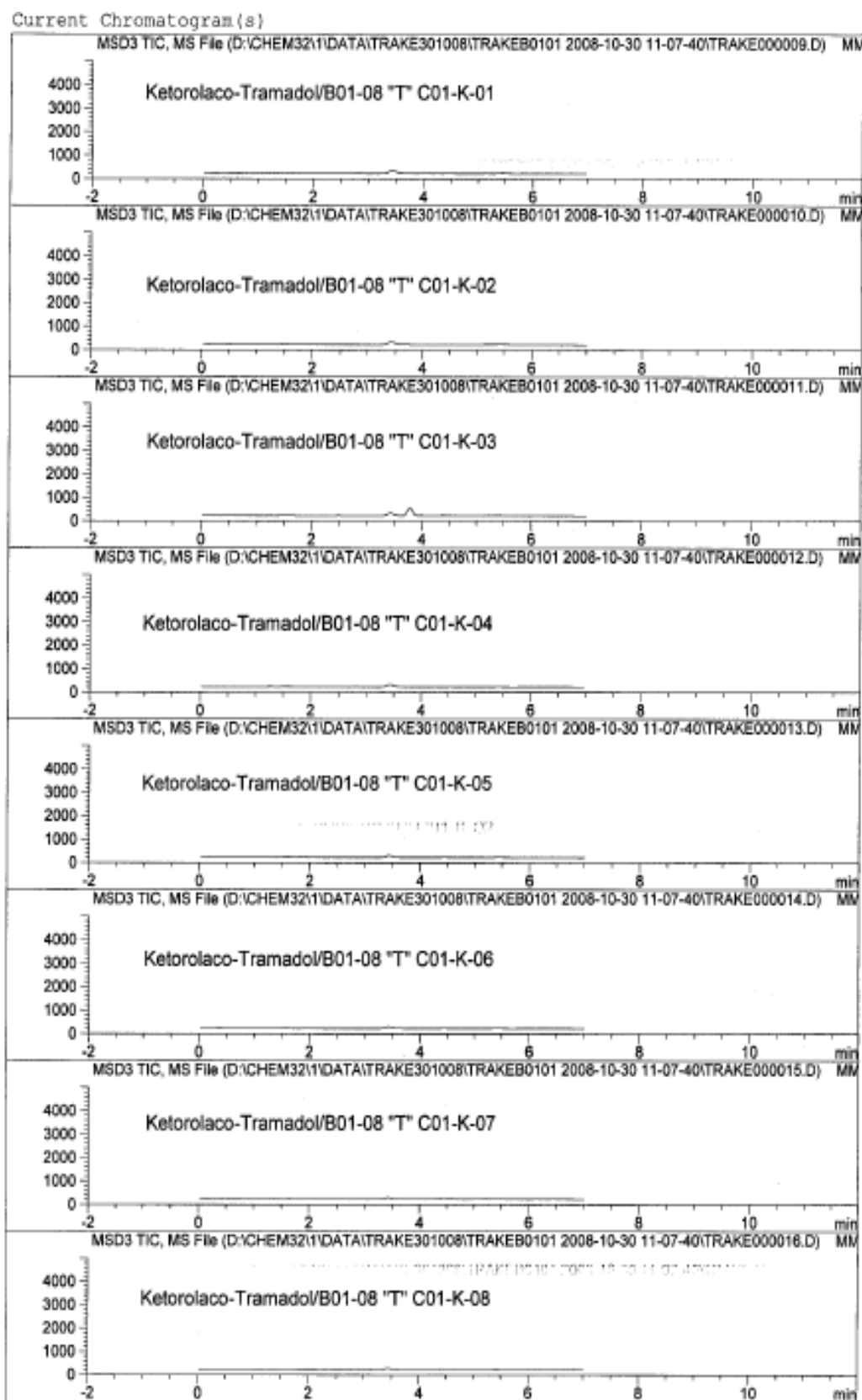
Signal 8: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.576	BB	7840.04443	915.71552	0.1348	3.460	3.900

Signal 9: MSD1 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	3.577	VB	3877.89893	429.07980	0.1404	3.314	3.871

Cromatogramas de tramadol del voluntario C01 tiempo 01 al 08, medicamento administrado ketorolaco.



=====
Integration Results
=====

Signal 1: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

No peaks found

Signal 2: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

No peaks found

Signal 3: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

No peaks found

Signal 4: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

No peaks found

Signal 5: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

No peaks found

Signal 6: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

No peaks found

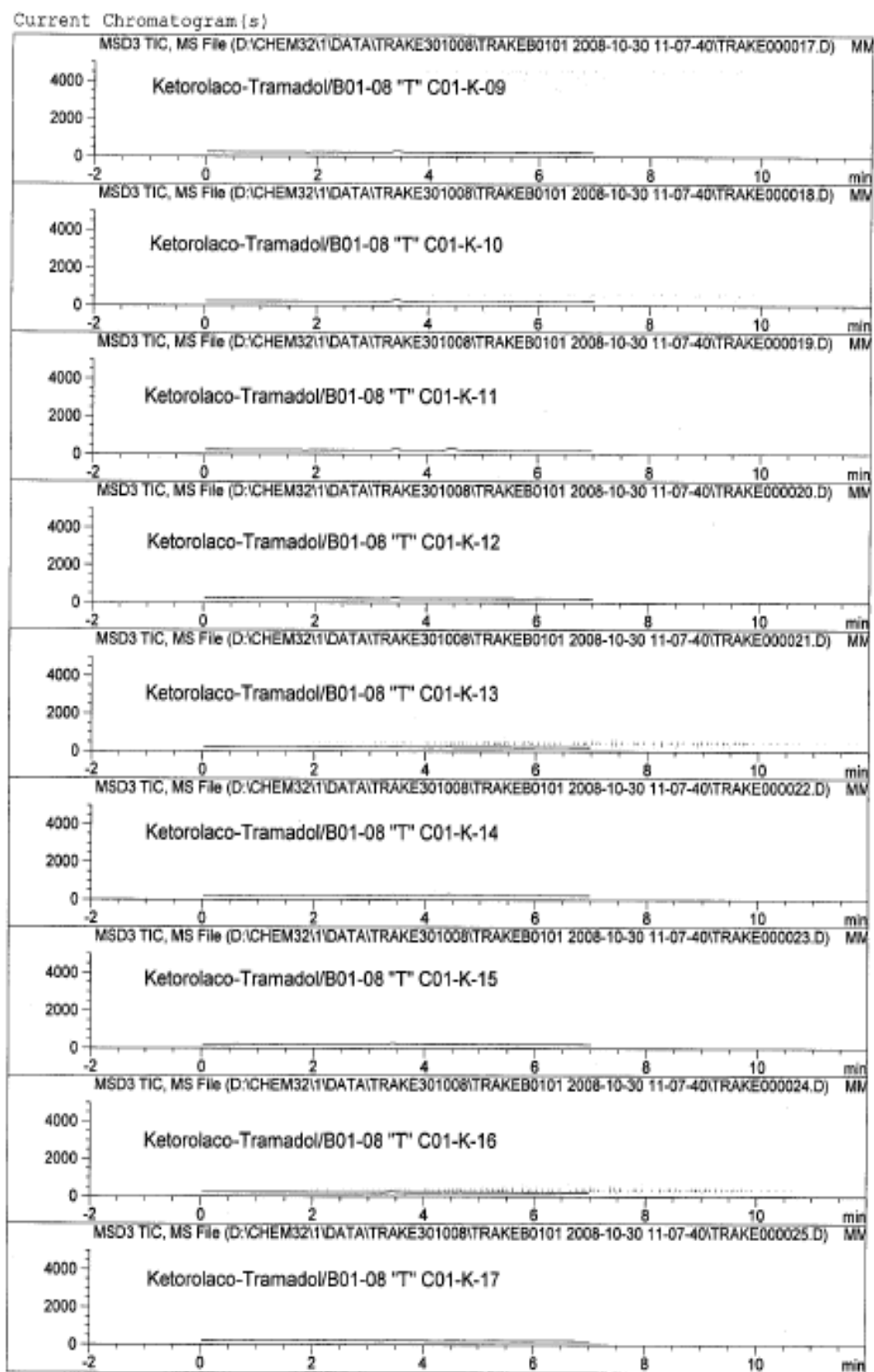
Signal 7: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

No peaks found

Signal 8: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

No peaks found
=====

Cromatogramas de tramadol del voluntario C01 tiempo 09 al 17, medicamento administrado ketorolaco.



=====
Integration Results
=====

Signal 1: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

No peaks found

Signal 2: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

No peaks found

Signal 3: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

No peaks found

Signal 4: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

No peaks found

Signal 5: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

No peaks found

Signal 6: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

No peaks found

Signal 7: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

No peaks found

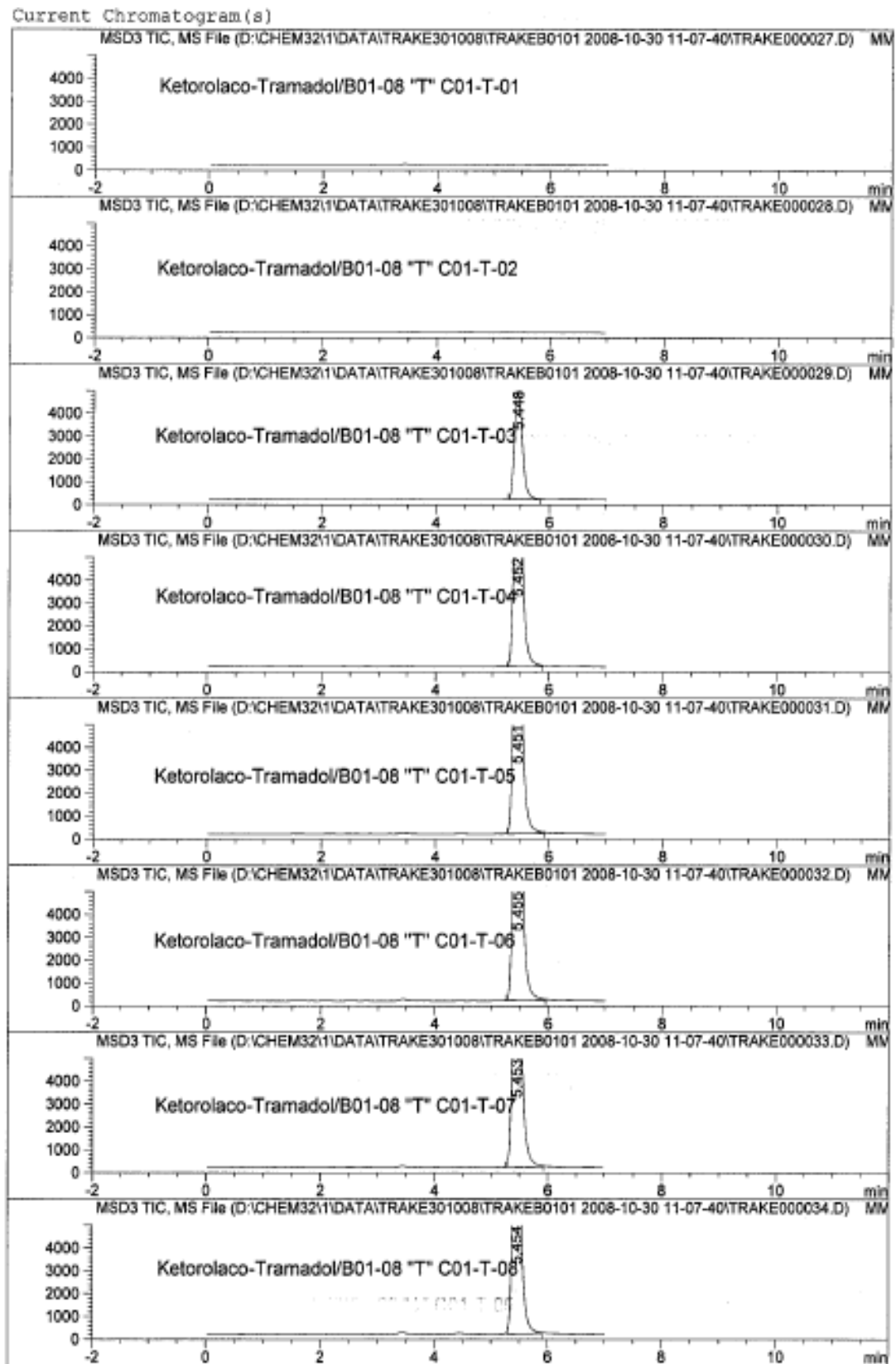
Signal 8: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

No peaks found

Signal 9: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

No peaks found
=====

Cromatogramas de tramadol del voluntario C01 tiempo 01 al 08, medicamento administrado tramadol.



Integration Results

Signal 1: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

No peaks found

Signal 2: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

No peaks found

Signal 3: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.448	BB	4.80562e4	5128.13818	0.1442	5.279	5.842

Signal 4: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.452	BB	1.06991e5	1.12342e4	0.1460	5.260	5.900

Signal 5: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.451	BB	1.31308e5	1.36845e4	0.1469	5.260	5.929

Signal 6: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.455	BB	1.52853e5	1.59219e4	0.1469	5.260	5.959

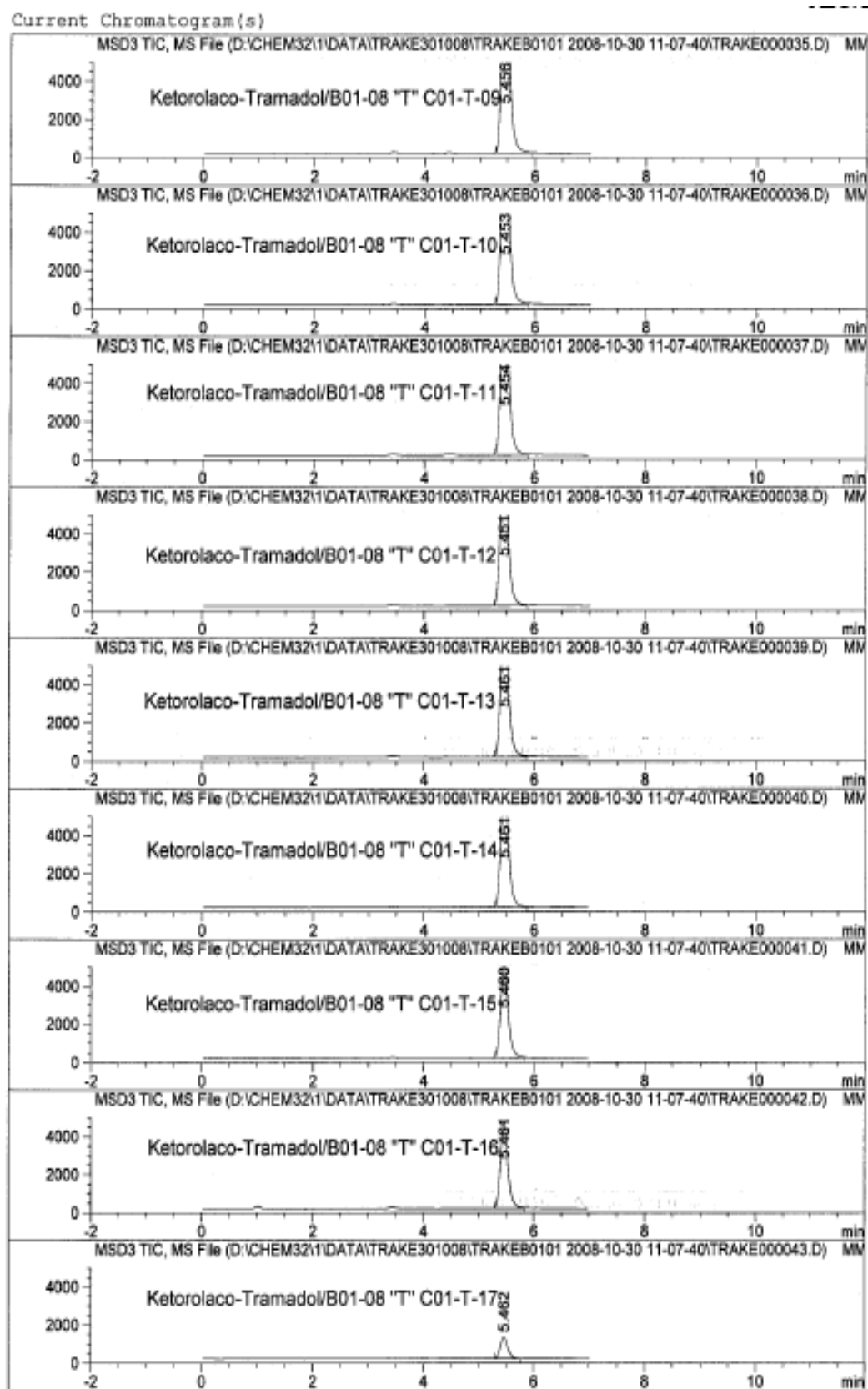
Signal 7: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.453	BB	1.39618e5	1.44321e4	0.1478	5.260	5.929

Signal 8: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.454	BB	1.15611e5	1.21885e4	0.1456	5.284	5.900

Cromatogramas de tramadol del voluntario C01 tiempo 09 al 17, medicamento administrado tramadol.



=====
 Integration Results
 =====

Signal 1: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.456	BB	9.78994e4	1.02158e4	0.1467	5.284	5.929

Signal 2: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.453	BB	9.00061e4	9464.15918	0.1459	5.282	5.871

Signal 3: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.454	BB	8.92480e4	9339.18945	0.1464	5.281	5.871

Signal 4: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.451	BB	8.12882e4	8553.28809	0.1458	5.279	5.871

Signal 5: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.461	BB	7.16127e4	7484.97070	0.1465	5.288	5.871

Signal 6: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.461	BB	6.63971e4	7015.68896	0.1453	5.289	5.871

Signal 7: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.460	BB	4.71617e4	4963.77832	0.1458	5.289	5.842

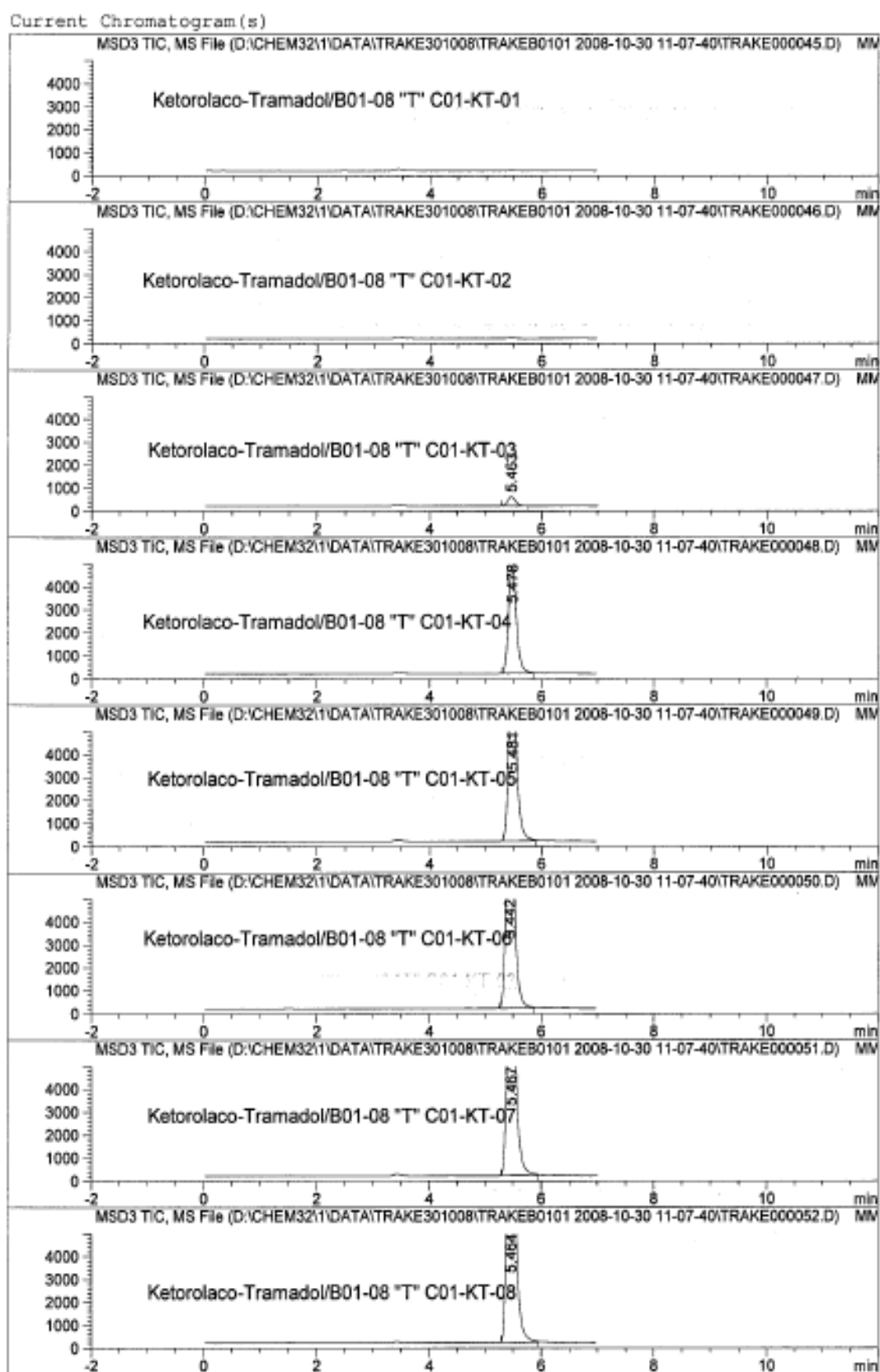
Signal 8: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.461	BB	4.28553e4	4554.68994	0.1447	5.289	5.842

Signal 9: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.462	BB	1.07632e4	1135.75427	0.1455	5.290	5.755

Cromatogramas de tramadol del voluntario C01 tiempo 01 al 08, medicamento administrado ketorolaco - tramadol.



=====
 Integration Results
 =====

Signal 1: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

No peaks found

Signal 2: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

No peaks found

Signal 3: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.463	BB	3783.43262	403.76968	0.1530	5.291	5.755

Signal 4: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.478	BB	4.54713e4	4762.89111	0.1463	5.306	5.871

Signal 5: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.481	BB	7.19492e4	7492.95020	0.1469	5.310	5.900

Signal 6: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.442	BB	9.37668e4	9808.18457	0.1464	5.260	5.871

Signal 7: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

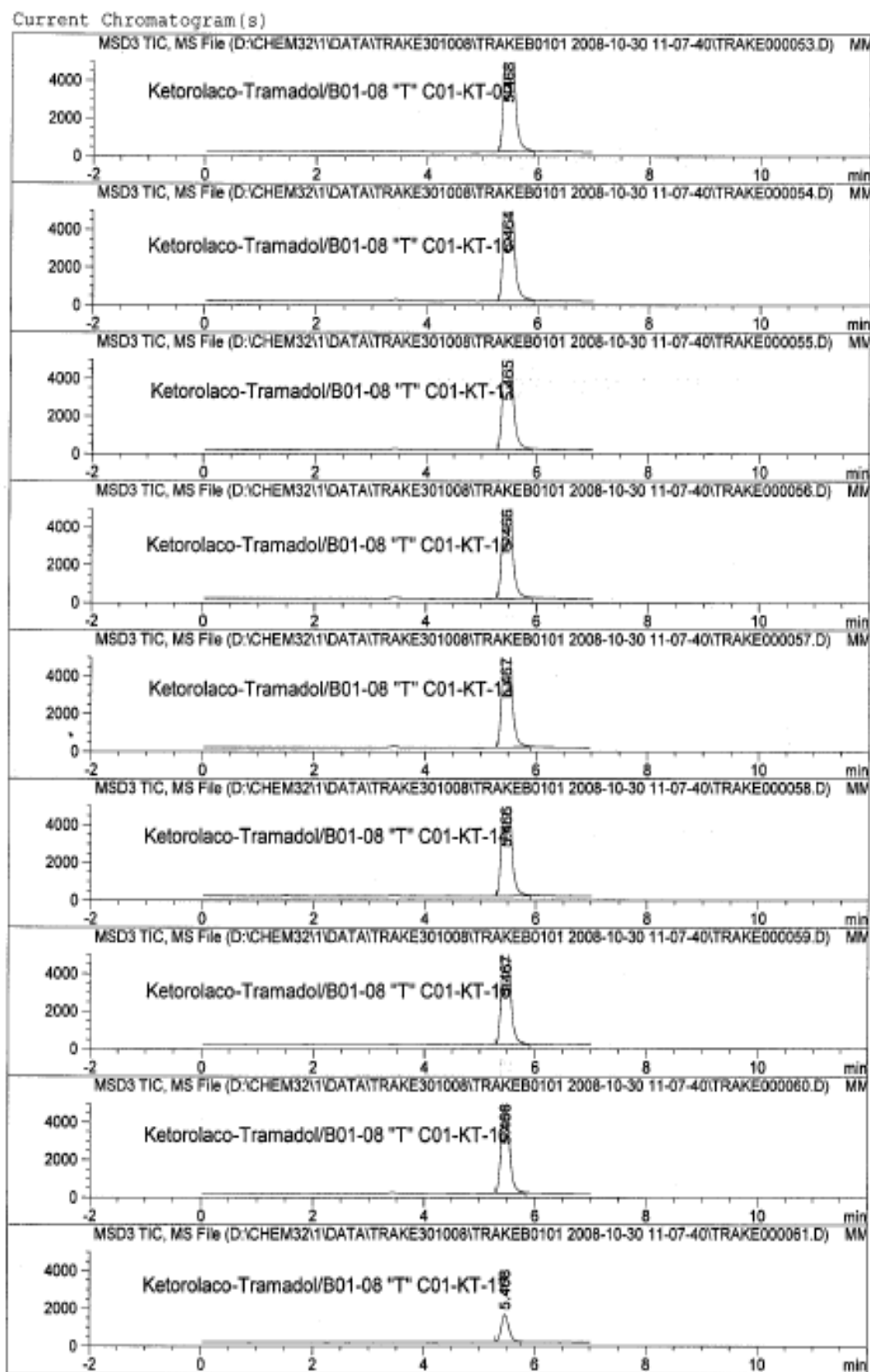
Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.467	BB	1.11629e5	1.16291e4	0.1556	5.289	5.959

Signal 8: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.464	BB	1.33558e5	1.40044e4	0.1549	5.289	5.959

=====

Cromatogramas de tramadol del voluntario C01 tiempo 09 al 17, medicamento administrado ketorolaco - tramadol.



=====
 Integration Results
 =====

Signal 1: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.468	BB	1.24304e5	1.28922e4	0.1561	5.289	5.929

Signal 2: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.464	BB	1.12014e5	1.17948e4	0.1457	5.289	5.929

Signal 3: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.465	BB	9.85793e4	1.02450e4	0.1559	5.289	5.929

Signal 4: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.466	BB	9.14889e4	9566.31445	0.1552	5.289	5.929

Signal 5: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.467	BB	8.90576e4	9337.11328	0.1549	5.289	5.900

Signal 6: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.466	BB	8.59859e4	9090.82031	0.1540	5.289	5.900

Signal 7: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.467	BB	6.93159e4	7284.01660	0.1547	5.289	5.900

Signal 8: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.466	BB	5.22181e4	5466.28369	0.1551	5.289	5.842

Signal 9: MSD3 TIC, MS File (D:\CHEM32\1\DATA\TRAKE301008\TRAKEB0101 2008-10-30 11-07-40\TRAKE

Peak #	Time [min]	Type	Area	Height	Width [min]	Start [min]	End [min]
1	5.468	BB	1.36996e4	1452.52026	0.1449	5.298	5.755

Secuencia de acomodo de las muestras en el automuestreador del equipo.

Sequence Parameters:

Operator: Dra.Magdalena Gomez Silva
 Data File Naming: Prefix/Counter
 Signal 1 Prefix: TRAKE
 Counter: 000001
 Data Directory: D:\Chem32\1\DATA\
 Data Subdirectory: TRAKE301008
 Part of Methods to run: Acquisition only
 Wait Time after loading Method: 0 min
 Barcode Reader: not used
 Sequence Timeout: min
 Shutdown Cmd/Macro: STANDBY
 Sequence Comment:

Sequence Table:

Method and Injection Info Part:

Line	Location	SampleName DataFile	Method AutoBalance	Inj LimsID	SampleType	InjVolume
1	Vial 1	Est 1	TRAKETOES	1	Sample	
2	Vial 2	Est 2	TRAKETOES	1	Sample	
3	Vial 3	Est 3	TRAKETOES	1	Sample	
4	Vial 4	Est 4	TRAKETOES	1	Sample	
5	Vial 5	Est 5	TRAKETOES	1	Sample	
6	Vial 6	Est 6	TRAKETOES	1	Sample	
7	Vial 7	Est 7	TRAKETOES	1	Sample	
8	Vial 8	Ctrl 1	TRAKETOES	1	Sample	
9	Vial 9	C01-K-01	TRAKETOES	1	Sample	
10	Vial 10	C01-K-02	TRAKETOES	1	Sample	
11	Vial 11	C01-K-03	TRAKETOES	1	Sample	
12	Vial 12	C01-K-04	TRAKETOES	1	Sample	
13	Vial 13	C01-K-05	TRAKETOES	1	Sample	

Line	Location	SampleName DataFile	Method AutoBalance	Inj LimsID	SampleType	InjVolume
14	Vial 14	C01-K-06	TRAKETOES	1	Sample	
15	Vial 15	C01-K-07	TRAKETOES	1	Sample	
16	Vial 16	C01-K-08	TRAKETOES	1	Sample	
17	Vial 17	C01-K-09	TRAKETOES	1	Sample	
18	Vial 18	C01-K-10	TRAKETOES	1	Sample	
19	Vial 19	C01-K-11	TRAKETOES	1	Sample	
20	Vial 20	C01-K-12	TRAKETOES	1	Sample	
21	Vial 21	C01-K-13	TRAKETOES	1	Sample	
22	Vial 22	C01-K-14	TRAKETOES	1	Sample	
23	Vial 23	C01-K-15	TRAKETOES	1	Sample	
24	Vial 24	C01-K-16	TRAKETOES	1	Sample	
25	Vial 25	C01-K-17	TRAKETOES	1	Sample	
26	Vial 26	Ctrl 2	TRAKETOES	1	Sample	
27	Vial 27	C01-T-01	TRAKETOES	1	Sample	
28	Vial 28	C01-T-02	TRAKETOES	1	Sample	
29	Vial 29	C01-T-03	TRAKETOES	1	Sample	
30	Vial 30	C01-T-04	TRAKETOES	1	Sample	
31	Vial 31	C01-T-05	TRAKETOES	1	Sample	
32	Vial 32	C01-T-06	TRAKETOES	1	Sample	
33	Vial 33	C01-T-07	TRAKETOES	1	Sample	
34	Vial 34	C01-T-08	TRAKETOES	1	Sample	
35	Vial 35	C01-T-09	TRAKETOES	1	Sample	
36	Vial 36	C01-T-10	TRAKETOES	1	Sample	
37	Vial 37	C01-T-11	TRAKETOES	1	Sample	
38	Vial 38	C01-T-12	TRAKETOES	1	Sample	
39	Vial 39	C01-T-13	TRAKETOES	1	Sample	
40	Vial 40	C01-T-14	TRAKETOES	1	Sample	
41	Vial 41	C01-T-15	TRAKETOES	1	Sample	

Line	Location	SampleName DataFile	Method AutoBalance	Inj LimsID	SampleType	12/53 Volume
42	Vial 42	C01-T-16	TRAKETOES	1	Sample	
43	Vial 43	C01-T-17	TRAKETOES	1	Sample	
44	Vial 44	Ctrl 3	TRAKETOES	1	Sample	
45	Vial 45	C01-KT-01	TRAKETOES	1	Sample	
46	Vial 46	C01-KT-02	TRAKETOES	1	Sample	
47	Vial 47	C01-KT-03	TRAKETOES	1	Sample	
48	Vial 48	C01-KT-04	TRAKETOES	1	Sample	
49	Vial 49	C01-KT-05	TRAKETOES	1	Sample	
50	Vial 50	C01-KT-06	TRAKETOES	1	Sample	
51	Vial 51	C01-KT-07	TRAKETOES	1	Sample	
52	Vial 52	C01-KT-08	TRAKETOES	1	Sample	
53	Vial 53	C01-KT-09	TRAKETOES	1	Sample	
54	Vial 54	C01-KT-10	TRAKETOES	1	Sample	
55	Vial 55	C01-KT-11	TRAKETOES	1	Sample	
56	Vial 56	C01-KT-12	TRAKETOES	1	Sample	
57	Vial 57	C01-KT-13	TRAKETOES	1	Sample	
58	Vial 58	C01-KT-14	TRAKETOES	1	Sample	
59	Vial 59	C01-KT-15	TRAKETOES	1	Sample	
60	Vial 60	C01-KT-16	TRAKETOES	1	Sample	
61	Vial 61	C01-KT-17	TRAKETOES	1	Sample	
62	Vial 62	Ctrl 4	TRAKETOES	1	Sample	
63	Vial 63	Ctrl 1	TRAKETOES	1	Sample	
64	Vial 64	C02-K-01	TRAKETOES	1	Sample	
65	Vial 65	C02-K-02	TRAKETOES	1	Sample	
66	Vial 66	C02-K-03	TRAKETOES	1	Sample	
67	Vial 67	C02-K-04	TRAKETOES	1	Sample	
68	Vial 68	C02-K-05	TRAKETOES	1	Sample	
69	Vial 69	C02-K-06	TRAKETOES	1	Sample	

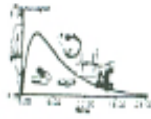
Line	Location	SampleName DataFile	Method AutoBalance	Inj LimsID	SampleType	Volume
70	Vial 70	C02-K-07	TRAKETOES	1	Sample	
71	Vial 71	C02-K-08	TRAKETOES	1	Sample	
72	Vial 72	C02-K-09	TRAKETOES	1	Sample	
73	Vial 73	C02-K-10	TRAKETOES	1	Sample	
74	Vial 74	C02-K-11	TRAKETOES	1	Sample	
75	Vial 75	C02-K-12	TRAKETOES	1	Sample	
76	Vial 76	C02-K-13	TRAKETOES	1	Sample	
77	Vial 77	C02-K-14	TRAKETOES	1	Sample	
78	Vial 78	C02-K-15	TRAKETOES	1	Sample	
79	Vial 79	C02-K-16	TRAKETOES	1	Sample	
80	Vial 80	C02-K-17	TRAKETOES	1	Sample	
81	Vial 81	Ctrl 2	TRAKETOES	1	Sample	
82	Vial 82	C02-T-01	TRAKETOES	1	Sample	
83	Vial 83	C02-T-02	TRAKETOES	1	Sample	
84	Vial 84	C02-T-03	TRAKETOES	1	Sample	
85	Vial 85	C02-T-04	TRAKETOES	1	Sample	
86	Vial 86	C02-T-05	TRAKETOES	1	Sample	
87	Vial 87	C02-T-06	TRAKETOES	1	Sample	
88	Vial 88	C02-T-07	TRAKETOES	1	Sample	
89	Vial 89	C02-T-08	TRAKETOES	1	Sample	
90	Vial 90	C02-T-09	TRAKETOES	1	Sample	
91	Vial 91	C02-T-10	TRAKETOES	1	Sample	
92	Vial 92	C02-T-11	TRAKETOES	1	Sample	
93	Vial 93	C02-T-12	TRAKETOES	1	Sample	
94	Vial 94	C02-T-13	TRAKETOES	1	Sample	
95	Vial 95	C02-T-14	TRAKETOES	1	Sample	
96	Vial 96	C02-T-15	TRAKETOES	1	Sample	
97	Vial 97	C02-T-16	TRAKETOES	1	Sample	

Line	Location	SampleName DataFile	Method AutoBalance	Inj LimsID	SampleType	Volume
98	Vial 98	C02-T-17	TRAKETOES	1	Sample	
99	Vial 99	Ctrl 3	TRAKETOES	1	Sample	
100	Vial 100	C02-KT-01	TRAKETOES	1	Sample	
101	Vial 1	C02-KT-02	TRAKETOES	1	Sample	
102	Vial 2	C02-KT-03	TRAKETOES	1	Sample	
103	Vial 3	C02-KT-04	TRAKETOES	1	Sample	
104	Vial 4	C02-KT-05	TRAKETOES	1	Sample	
105	Vial 5	C02-KT-06	TRAKETOES	1	Sample	
106	Vial 6	C02-KT-07	TRAKETOES	1	Sample	
107	Vial 7	C02-KT-08	TRAKETOES	1	Sample	
108	Vial 8	C02-KT-09	TRAKETOES	1	Sample	
109	Vial 9	C02-KT-10	TRAKETOES	1	Sample	
110	Vial 10	C02-KT-11	TRAKETOES	1	Sample	
111	Vial 11	C02-KT-12	TRAKETOES	1	Sample	
112	Vial 12	C02-KT-13	TRAKETOES	1	Sample	
113	Vial 13	C02-KT-14	TRAKETOES	1	Sample	
114	Vial 14	C02-KT-15	TRAKETOES	1	Sample	
115	Vial 15	C02-KT-16	TRAKETOES	1	Sample	
116	Vial 16	C02-KT-17	TRAKETOES	1	Sample	
117	Vial 17	Ctrl 4	TRAKETOES	1	Sample	
118	Vial 18	Ctrl 1	TRAKETOES	1	Sample	
119	Vial 19	C03-K-01	TRAKETOES	1	Sample	
120	Vial 20	C03-K-02	TRAKETOES	1	Sample	
121	Vial 21	C03-K-03	TRAKETOES	1	Sample	
122	Vial 22	C03-K-04	TRAKETOES	1	Sample	
123	Vial 23	C03-K-05	TRAKETOES	1	Sample	
124	Vial 24	C03-K-06	TRAKETOES	1	Sample	
125	Vial 25	C03-K-07	TRAKETOES	1	Sample	

Line	Location	SampleName DataFile	Method AutoBalance	inj LimsID	sampletype
126	Vial 26	C03-K-08	TRAKETOES	1	Sample
127	Vial 27	C03-K-09	TRAKETOES	1	Sample
128	Vial 28	C03-K-10	TRAKETOES	1	Sample
129	Vial 29	C03-K-11	TRAKETOES	1	Sample
130	Vial 30	C03-K-12	TRAKETOES	1	Sample
131	Vial 31	C03-K-13	TRAKETOES	1	Sample
132	Vial 32	C03-K-14	TRAKETOES	1	Sample
133	Vial 33	C03-K-15	TRAKETOES	1	Sample
134	Vial 34	C03-K-16	TRAKETOES	1	Sample
135	Vial 35	C03-K-17	TRAKETOES	1	Sample
136	Vial 36	Ctrl 2	TRAKETOES	1	Sample
137	Vial 37	C03-T-01	TRAKETOES	1	Sample
138	Vial 38	C03-T-02	TRAKETOES	1	Sample
139	Vial 39	C03-T-03	TRAKETOES	1	Sample
140	Vial 40	C03-T-04	TRAKETOES	1	Sample
141	Vial 41	C03-T-05	TRAKETOES	1	Sample
142	Vial 42	C03-T-06	TRAKETOES	1	Sample
143	Vial 43	C03-T-07	TRAKETOES	1	Sample
144	Vial 44	C03-T-08	TRAKETOES	1	Sample
145	Vial 45	C03-T-09	TRAKETOES	1	Sample
146	Vial 46	C03-T-10	TRAKETOES	1	Sample
147	Vial 47	C03-T-11	TRAKETOES	1	Sample
148	Vial 48	C03-T-12	TRAKETOES	1	Sample
149	Vial 49	C03-T-13	TRAKETOES	1	Sample
150	Vial 50	C03-T-14	TRAKETOES	1	Sample
151	Vial 51	C03-T-15	TRAKETOES	1	Sample
152	Vial 52	C03-T-16	TRAKETOES	1	Sample
153	Vial 53	C03-T-17	TRAKETOES	1	Sample

Line	Location	SampleName DataFile	Method AutoBalance	Inj LimsID	SampleType	Volume
154	Vial 54	Ctrl 3	TRAKETOES	1	Sample	
155	Vial 55	C03-KT-01	TRAKETOES	1	Sample	
156	Vial 56	C03-KT-02	TRAKETOES	1	Sample	
157	Vial 57	C03-KT-03	TRAKETOES	1	Sample	
158	Vial 58	C03-KT-04	TRAKETOES	1	Sample	
159	Vial 59	C03-KT-05	TRAKETOES	1	Sample	
160	Vial 60	C03-KT-06	TRAKETOES	1	Sample	
161	Vial 61	C03-KT-07	TRAKETOES	1	Sample	
162	Vial 62	C03-KT-08	TRAKETOES	1	Sample	
163	Vial 63	C03-KT-09	TRAKETOES	1	Sample	
164	Vial 64	C03-KT-10	TRAKETOES	1	Sample	
165	Vial 65	C03-KT-11	TRAKETOES	1	Sample	
166	Vial 66	C03-KT-12	TRAKETOES	1	Sample	
167	Vial 67	C03-KT-13	TRAKETOES	1	Sample	
168	Vial 68	C03-KT-14	TRAKETOES	1	Sample	
169	Vial 69	C03-KT-15	TRAKETOES	1	Sample	
170	Vial 70	C03-KT-16	TRAKETOES	1	Sample	
171	Vial 71	C03-KT-17	TRAKETOES	1	Sample	
172	Vial 72	Ctrl 4	TRAKETOES	1	Sample	

Programa de trabajo diario



F-03 L/R0

PROGRAMA DE TRABAJO

Protocolo:		Tramadol-Veterolacero / B01-08		Fecha:		20-Sep-2008	
Responsable:		Dra. Sc. Magdalena Gómez S.		Verifico:		Dr. Sc Rigoberto Vargas Z.	
1 VERIFICACIÓN DEL SISTEMA CROMATOGRÁFICO							
Conc. de la solución ¹ :		Método cromatográfico		Instrumento (#Inventario)		Fase móvil ²	
50 ng/ml		TRAVEJES. M		JD-1A-1 y 2		Ver Observaciones	
I.- Acondicionar la columna con la fase móvil por 30 min.				III.- Inyectar blanco de reactivos y Blanco Matriz			
II.- Nombre de la secuencia de trabajo:				IV.- Inyectar 4 veces la solución de verificación			
MUESTRAS Y CONTROLES BAJO ESTUDIO							
2 Sacar del ultracongelador las siguientes muestras, estándares de la curva de calibración y controles ³							
Fecha	Analista	Hora	Intervalo de muestra a analizar ⁴				
30-10-08	JESG	9:00 pm	COL-K-01 a COL-K-13 / COL-T-01 a COL-T-13 / COL-KT-01 a COL-KT-13				
Estándares en matriz para construir la gráfica de calibrado. Unidades: ng/ml							
Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3	Nivel 4	Nivel 5	Nivel 6	Nivel 7	Nivel 8
9.5	10	25	50	100	250	500	—
Muestras Control ⁵ Unidades: ng/ml							
I		II		III		IV	
7		35		175		350	
3 Procedimiento de extracción a aplicar:				PA-Tramadol-Veterolacero		Verifico:	
						NJR	
MUESTRAS Y CONTROLES BAJO ESTUDIO							
4 Sacar del ultracongelador las siguientes muestras y controles ³							
Fecha	Analista	Hora	Intervalo de muestra a analizar				
30-10-08	NJR	4:00 pm	COL-K-01 a COL-K-13 / COL-T-01 a COL-T-13 / COL-KT-01 a COL-KT-13				
Muestras Control ⁵ Unidades: ng/ml							
I		II		III		IV	
7		35		175		350	
5 Procedimiento de extracción a aplicar:				PA-Tramadol-Veterolacero		Verifico:	
						JESG	
MUESTRAS Y CONTROLES BAJO ESTUDIO							
6 Sacar del ultracongelador las siguientes muestras y controles ³							
Fecha	Analista	Hora	Intervalo de muestra a analizar				
30-10-08	JESG	6:00 pm	COL-K-01 a COL-K-13 / COL-T-01 a COL-T-13 / COL-KT-01 a COL-KT-13				
Muestras Control ⁵ Unidades: ng/ml							
I		II		III		IV	
7		35		175		350	
7 Procedimiento de extracción a aplicar:				PA-Tramadol-Veterolacero		Verifico:	
						NJR	
MUESTRAS Y CONTROLES BAJO ESTUDIO							
8 Sacar del ultracongelador las siguientes muestras y controles ³							
Fecha	Analista	Hora	Intervalo de muestra a analizar				
Muestras Control ⁵ Unidades:							
I		II		III		IV	
9 Procedimiento de extracción a aplicar:				Verifico:			

Observaciones: Fase móvil: 80% Acetonitrilo y 20% Formolado Anisico 5mM con 0.1% de FA Formico
 Las concentraciones anotadas corren por Tramadol y O-desmetiltramadol, multiplicado por 10 nos dan las concentraciones de Veterolacero en ng/ml

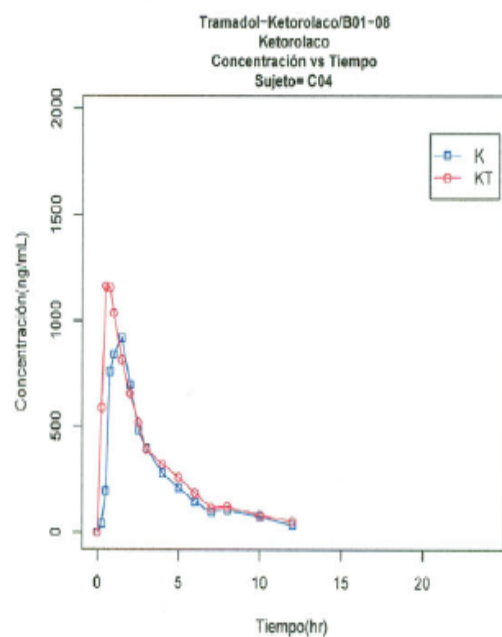
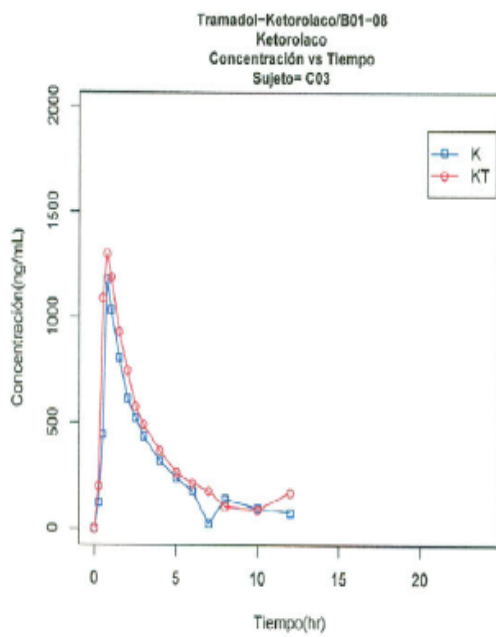
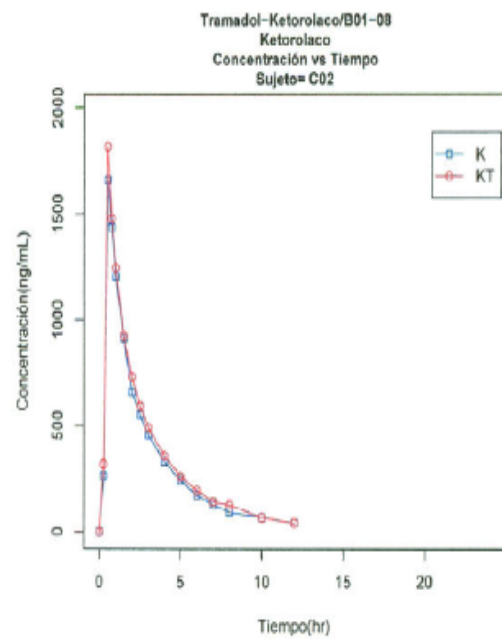
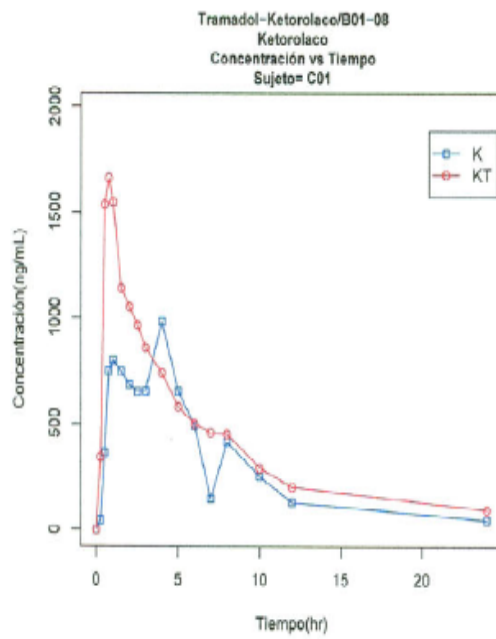
¹ = Orden de actividad a realizar: 1.- Solución de verificación. 2.- Filtración (0,45µm) 3.- Las muestras se descongelan sin ningún tratamiento especial solo se deja que tomen la temperatura ambiente 4.- Anotar en observaciones las muestras que no se vayan a analizar 5.- Las concentraciones deben de ser diferentes a las empleadas en la gráfica de calibrado.
 IPHARMA, S.A. de C.V. www.i-pharma.com.mx

APENDICE C

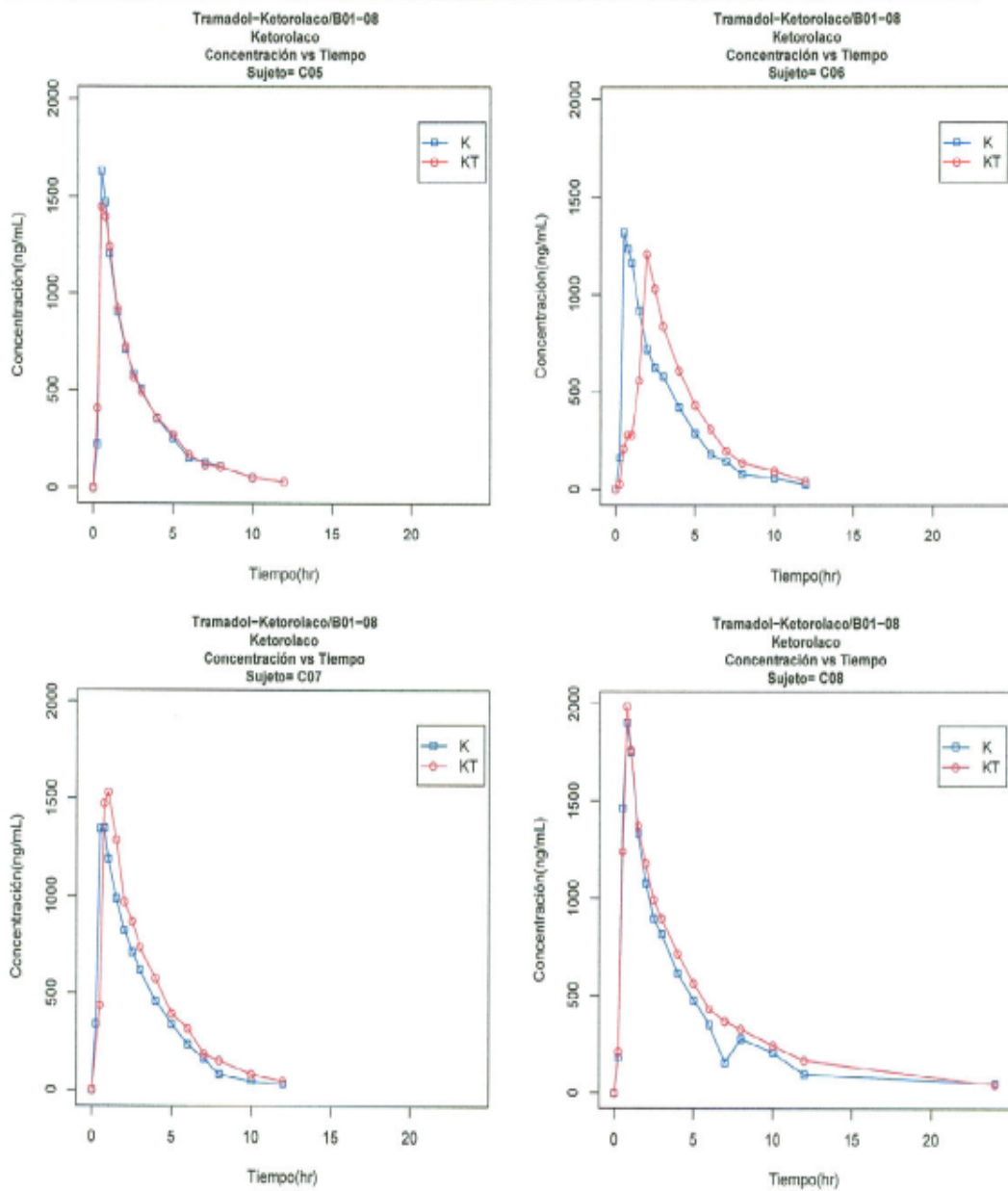
Gráficas comparativas

KETOROLACO

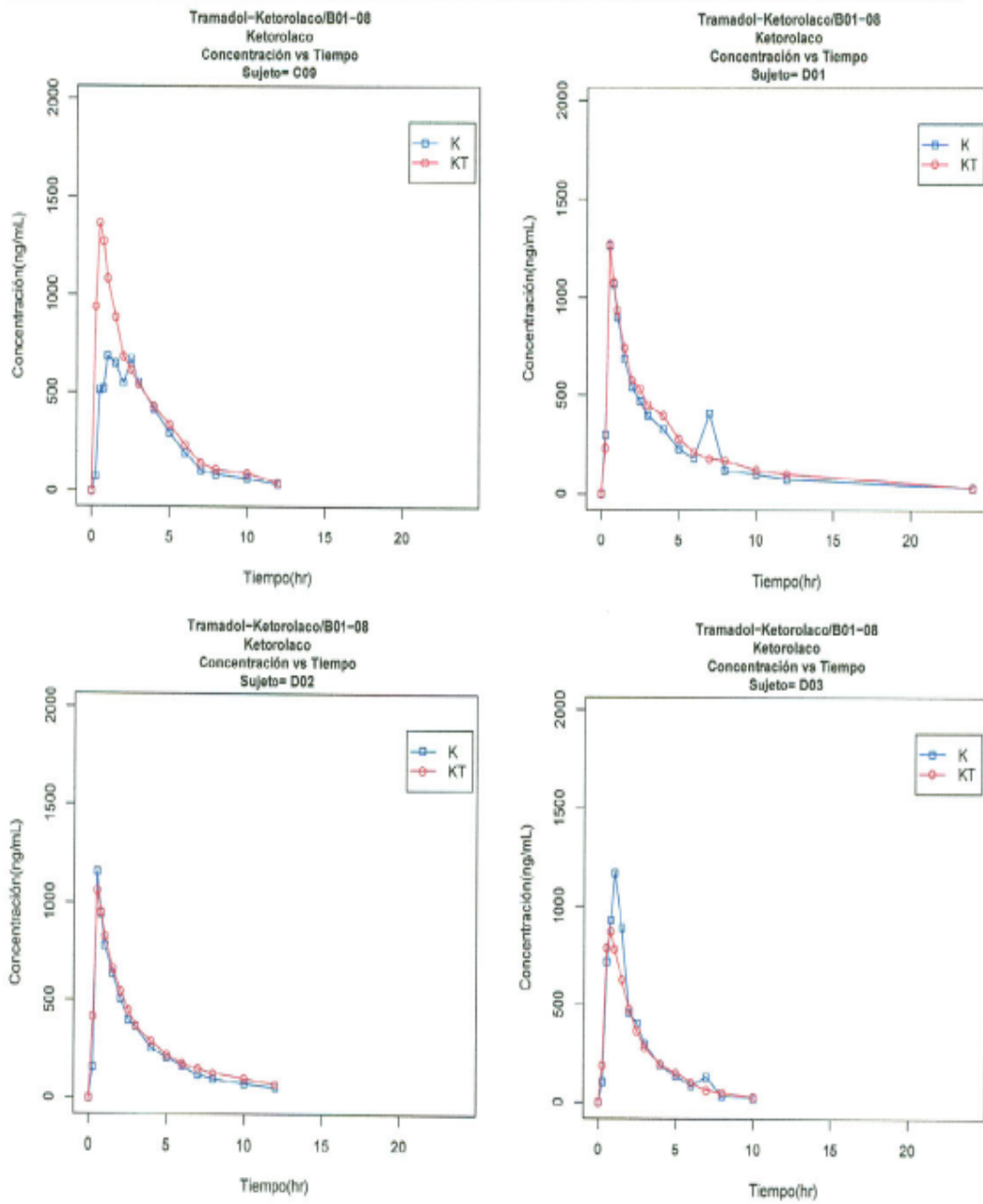
Gráficas comparativas de ketorolaco vs. ketorolaco – tramadol, de concentración vs. tiempo, de los sujetos C01, C02, C03 y C04.



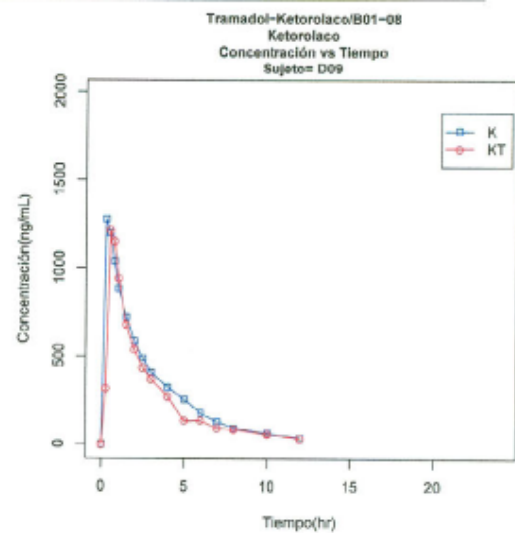
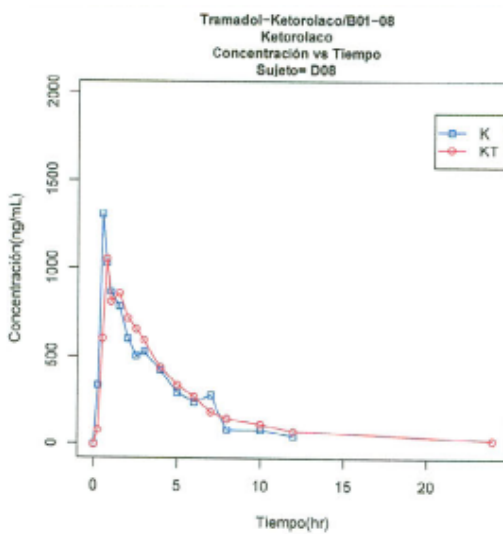
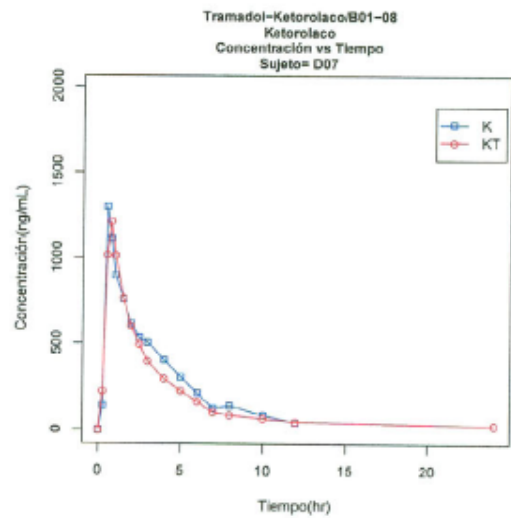
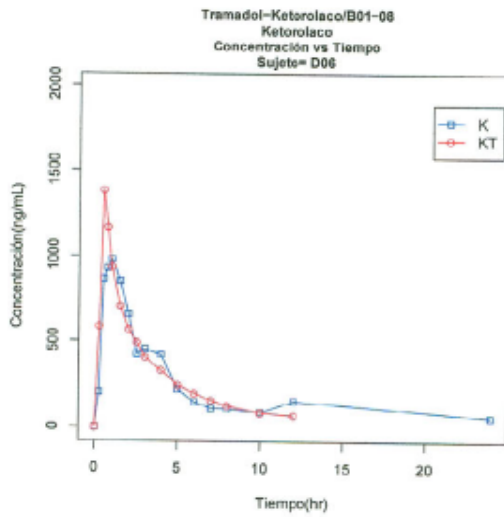
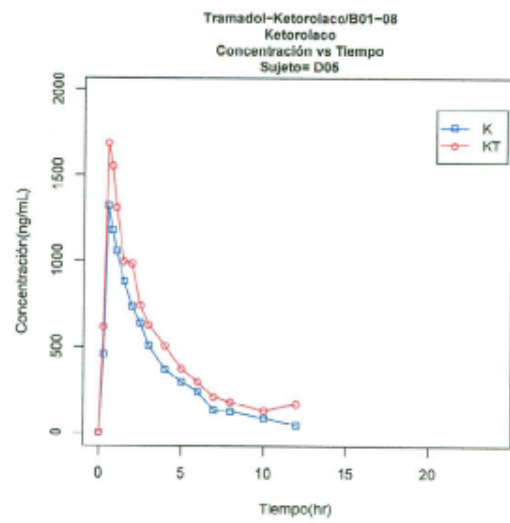
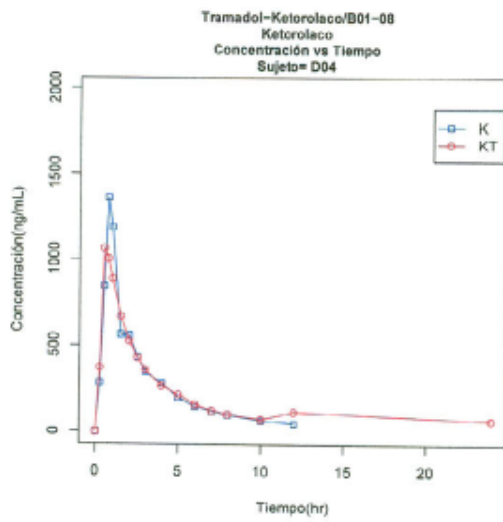
Gráficas comparativas de ketorolaco vs. ketorolaco – tramadol, de concentración vs. tiempo, de los sujetos C05, C06, C07 y C08.



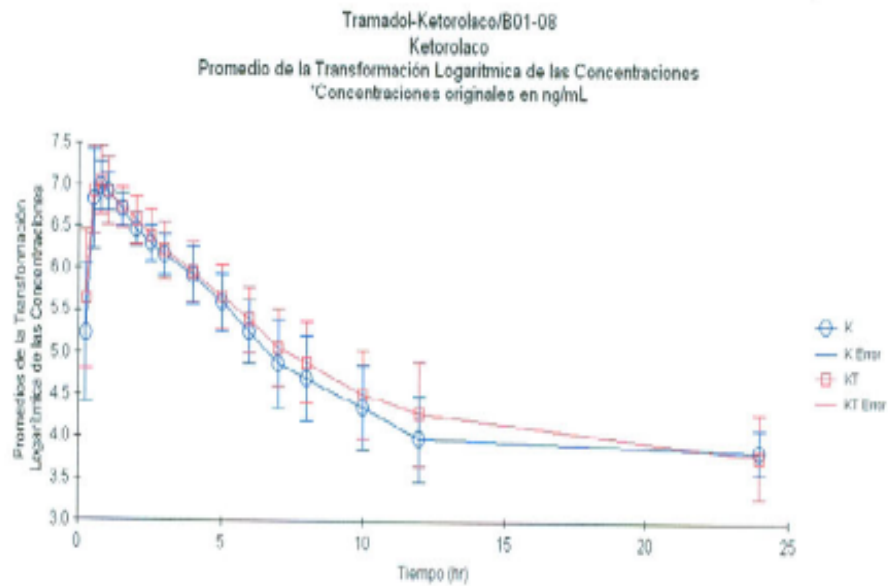
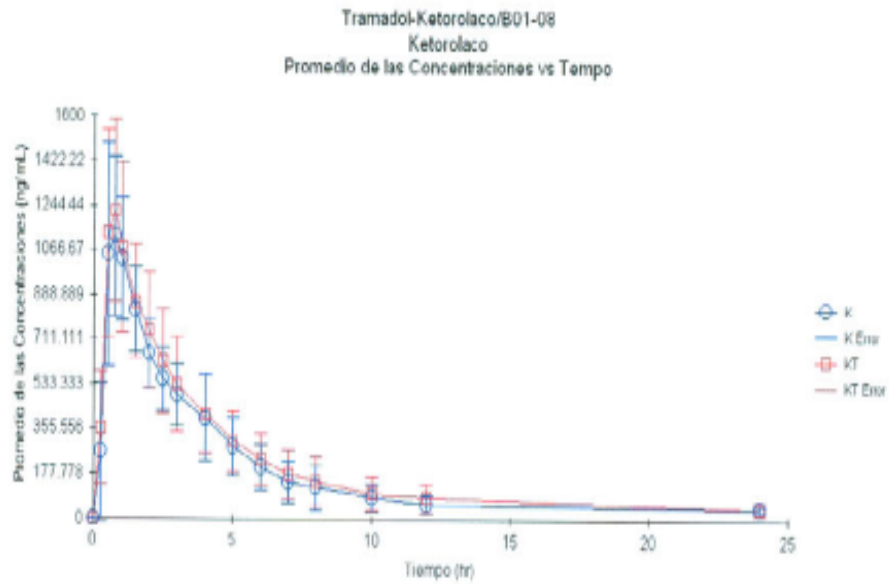
Gráficas comparativas de ketorolaco vs. ketorolaco – tramadol, de concentración vs. tiempo, de los sujetos C09, D01, D02 y D03.



Gráficas comparativas de ketorolaco vs. ketorolaco – tramadol, de concentración vs. tiempo, de los sujetos D04, D05, D06, D07 D08 y D09.

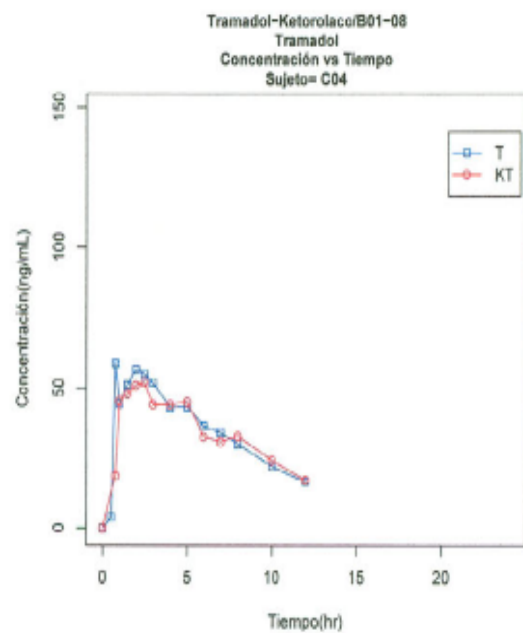
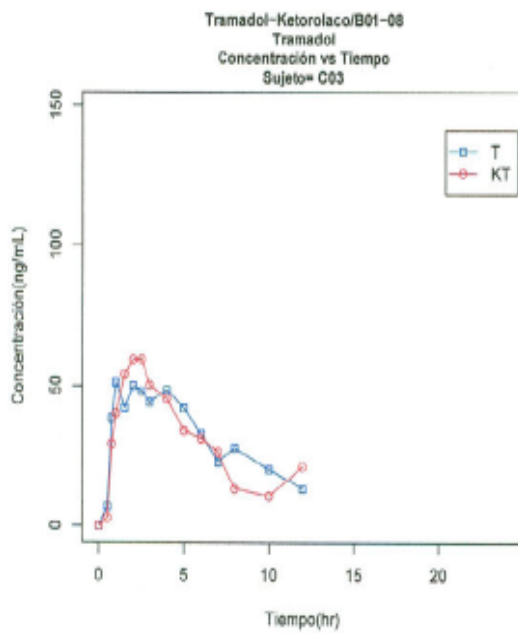
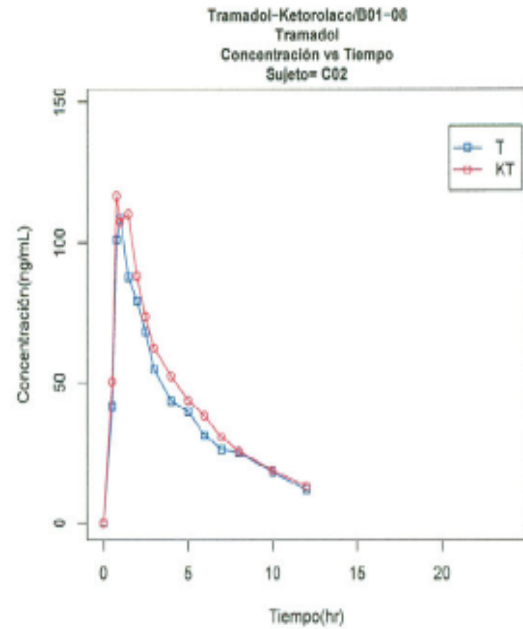
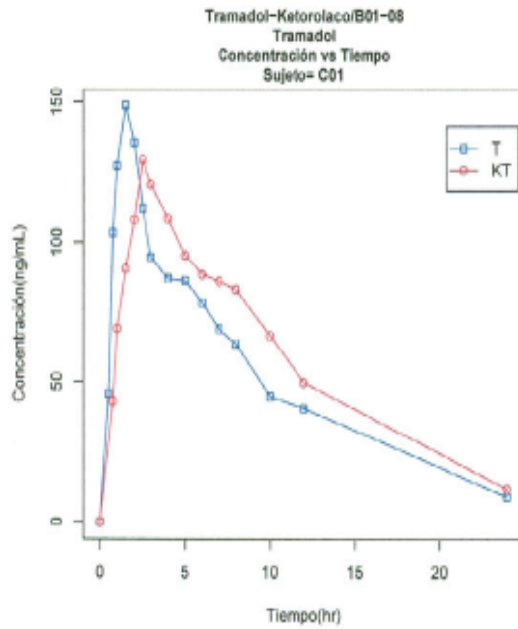


Gráficas comparativas de ketorolaco vs. ketorolaco – tramadol, promedio de las concentraciones vs. tiempo y promedio de la transformación logarítmica de las concentraciones vs. tiempo.

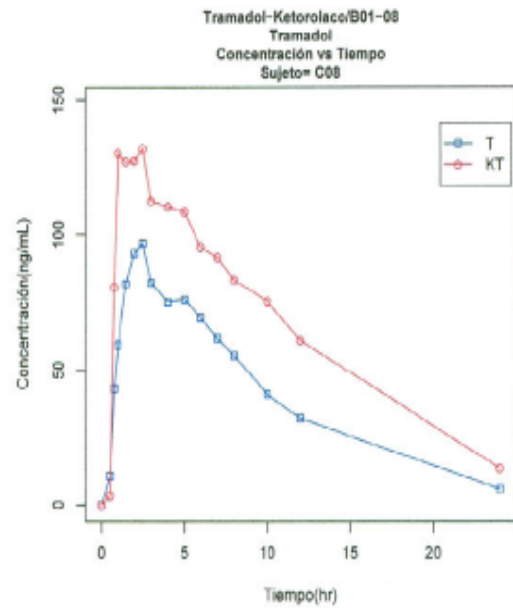
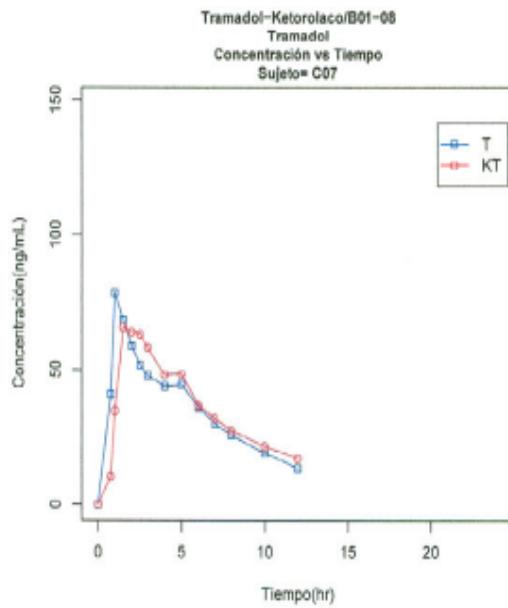
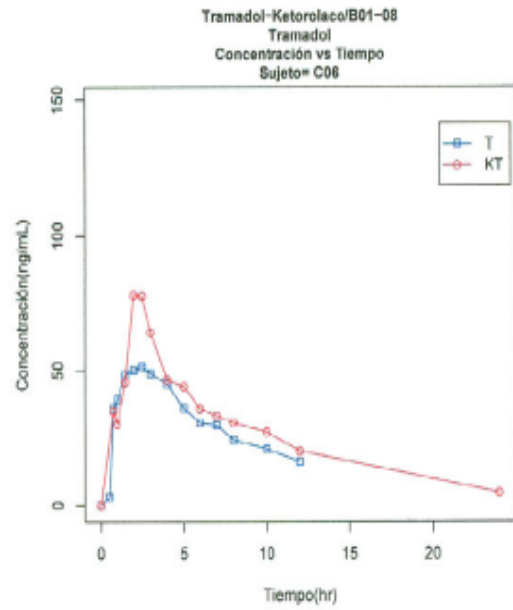
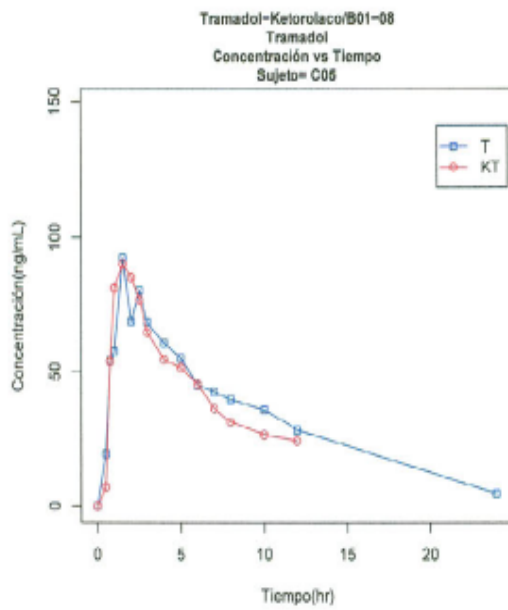


TRAMADOL

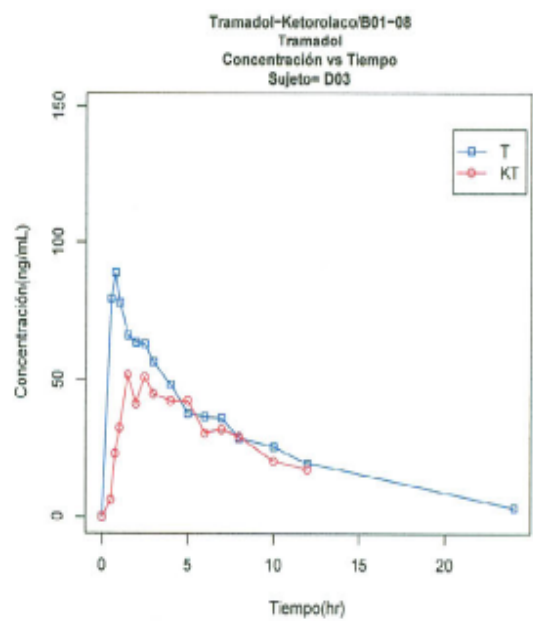
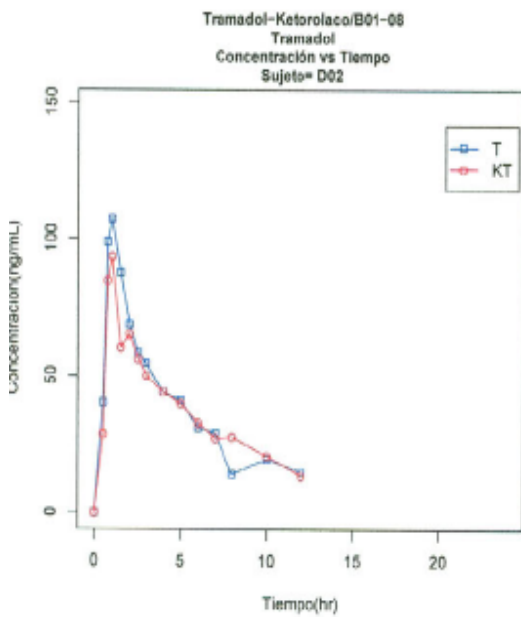
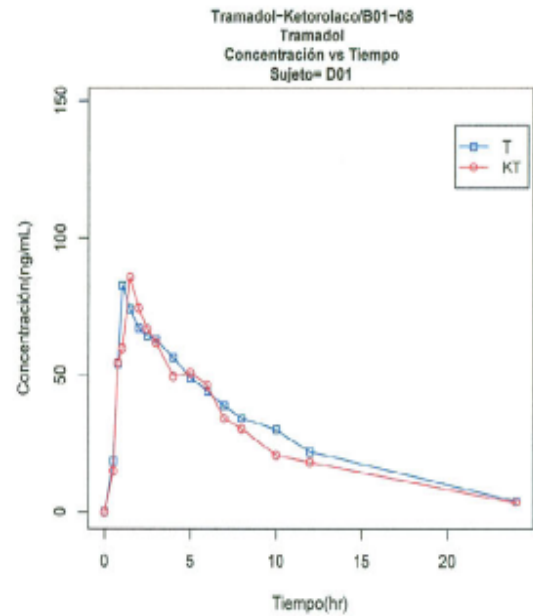
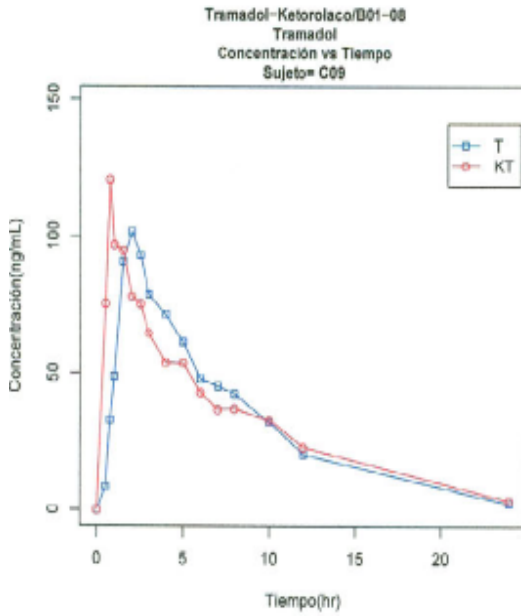
Gráficas comparativas de tramadol vs. ketorolaco – tramadol, de concentración vs. tiempo, de los sujetos C01, C02, C03 y C04.



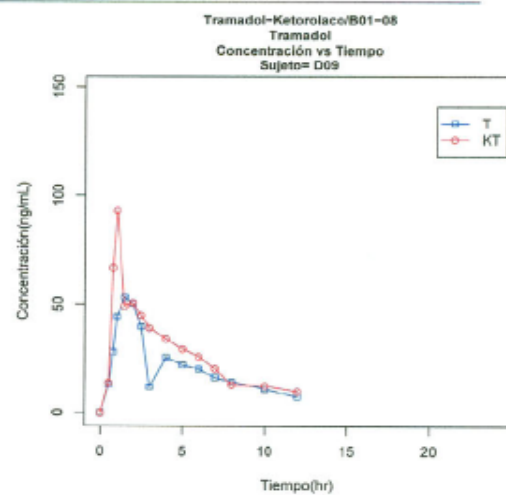
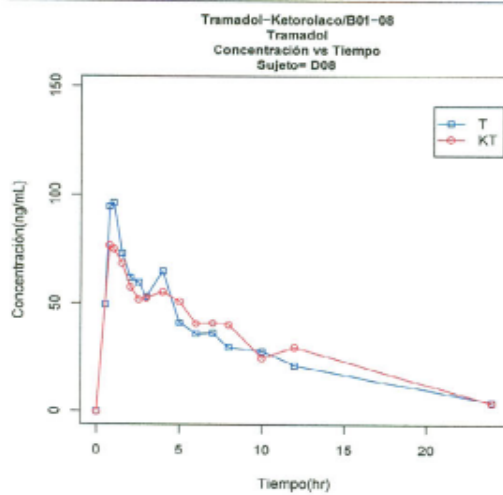
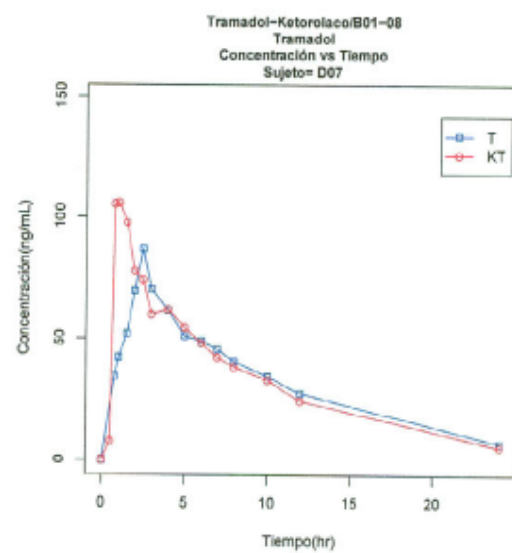
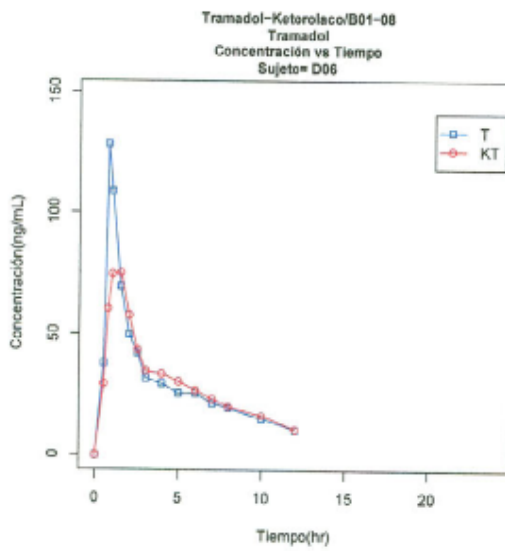
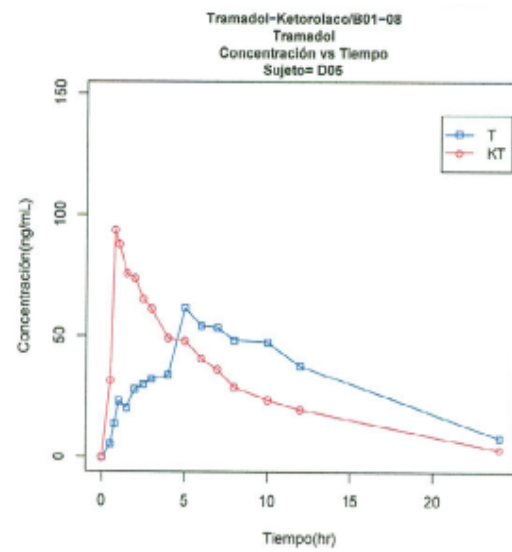
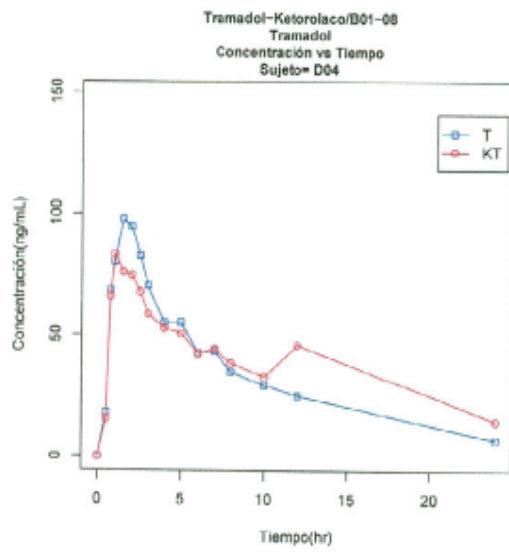
Gráficas comparativas de tramadol vs. ketorolaco – tramadol, de concentración vs. tiempo, de los sujetos C05, C06, C07 y C08.



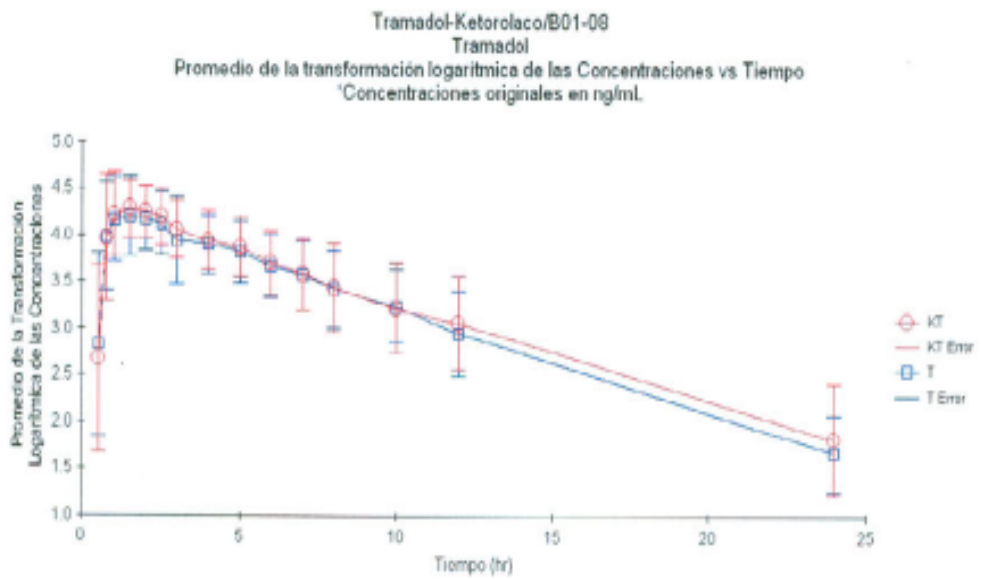
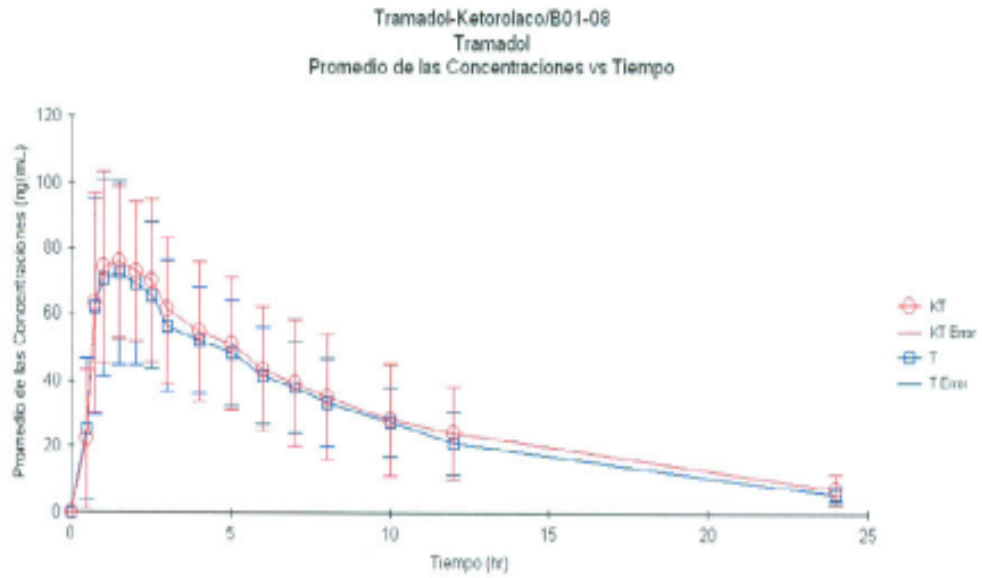
Gráficas comparativas de tramadol vs. ketorolaco – tramadol, de concentración vs. tiempo, de los sujetos C09, D01, D02 y D03.



Gráficas comparativas de tramadol vs. ketorolaco – tramadol, de concentración vs. tiempo, de los sujetos D04, D05, D06, D07, D08 y D09.



Gráficas comparativas de tramadol vs. ketorolaco – tramadol, promedio de las concentraciones vs. tiempo y promedio de la transformación logarítmica de las concentraciones vs. tiempo.



RESUMEN AUTOBIOGRAFICO

José Emigdio Soto González

Candidato para el Grado de

Maestro en Ciencias con Especialidad en Farmacia

Tesis: ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS PERFILES
FARMACOCINÉTICOS DE KETOROLACO Y TRAMADOL
ADMINISTRADOS POR VÍA ORAL EN FORMA CONJUNTA E
INDIVIDUAL.

Edad: 28 años

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Nacido en Monterrey, Nuevo León, México el 1 de Febrero de 1983,
hijo de Emigdio Soto Arias y María Antonia González Rodríguez.

Educación: Egresado de la Universidad Autónoma de Nuevo León, grado
obtenido de Químico Clínico Biólogo en 2005.

Experiencia Profesional: Químico Analista de tiempo completo en el
IPHARMA S.A. de C.V. Instituto de Investigación en Farmacología
Clínica y Experimental desde 2006.