

Universidad Católica de Santa María
Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y
Biotechnológicas
Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica



**“ESTUDIO DE LA SUPERFICIE DE DISPOSITIVOS MÉDICOS DE
PERFUSIÓN, TRATADOS CON GAS PLASMA, COMO TÉCNICA
INNOVADORA, PARA PREVENIR INTERACCIONES
MEDICAMENTOSAS”**

Tesis presentada por el Bachiller:
Rodríguez Paz, Jorge Luis
para optar el Título Profesional de:
Químico Farmacéutico
Asesor:
Dra. Gutiérrez Aranibar, Roxana

AREQUIPA – PERÚ

2018

UNIVERSIDAD CATOLICA DE SANTA MARIA
Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas
y Biotecnológicas
Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

Expediente N°. 20160000049113

N° Trámite en Fac. 1698-2016

Fecha 15-11-2016

FORMATO DE TITULACION PROFESIONAL

DE: RODRIGUEZ PAZ, Jorge Luis

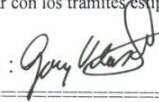

TITULO DEL PROYECTO DE TESIS:

"TRATAMIENTO GAS PLASMA EN LA SUPERFICIE DE DISPOSITIVOS MEDICOS UTILIZADOS EN EL AREA DE PERFUSION DE HOSPITALES, PARA PREVENIR LAS INTERACCIONES CONTENIDAS DURANTE UN TRATAMIENTO"

DICTAMINADORES: 1) Dra. Gaby Velasco Lozano 2) Mgter. María Elena Guillén Núñez

DICTAMEN DE PLAN: Señor Decano de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y Biotecnológicas, en atención a su designación, como Dictaminadores del Plan de Tesis presentado por las recurrentes, se ha procedido a la revisión del mismo, sugiriendo se cambie el título a: "ESTUDIO DE LA SUPERFICIE DE DISPOSITIVOS MEDICOS DE PERFUSION TRATADOS CON GAS PLASMA, COMO TECNICA INNOVADORA, PARA PREVENIR INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS", y después de realizadas las correcciones y sugerencias correspondientes, consideramos se encuentra APTO para continuar con los trámites estipulados en el Reglamento de Grados y Títulos de la Facultad

Atentamente

Firmas:   (Devolver antes de 8 días hábiles) Fecha 20-11-2016

ASESOR: Dra. Roxana Gutiérrez Aranibar

DICTAMEN DE ASESOR: Señor Decano de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y Biotecnológicas, en atención a su designación se ha asesorado el presente Trabajo de Investigación y después de efectuadas las observaciones, considero que el título debe cambiar a: "ESTUDIO DE LA SUPERFICIE DE DISPOSITIVOS MEDICOS DE PERFUSION TRATADOS CON GAS PLASMA, COMO TECNICA INNOVADORA, PARA PREVENIR INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS" y luego de verificado el cumplimiento de los objetivos y la redacción del informe con los resultados, discusión y conclusiones correspondientes considero se encuentra APTO para continuar con los trámites estipulados en el Reglamento de Grados y Títulos de nuestra Facultad.

Atentamente

Firma  Fecha 14 NOV 2016

DICTAMINADORES BORRADOR DE TESIS:

- 1) Dra. Gaby Velasco Lozano
- 2) Mgter. María Elena Guillén Núñez
- 3) Dr. Carlos Medina Pomareda

DICTAMEN DE BORRADOR:

Señor Decano de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y Biotecnológicas, en atención a su designación, hemos procedido a revisar el Borrador de Tesis presentado por el recurrente, y luego de haber verificado el cumplimiento de los objetivos, la redacción del informe, de los resultados, discusión y conclusiones correspondientes, consideramos se encuentra APTO para continuar con los trámites estipulados en el Reglamento de Grados y Títulos de la Facultad.

Atentamente

Firma   (Devolver antes de 15 días hábiles) Fecha

JURADOS: Presidente GABY VELASCO LOZANO
Vocal DR. CARLOS MEDINA POMAREDA
Secretario MAR. MARIA ELENA GUILLEN NUÑEZ

SUSTENTACIÓN DE TRABAJO:

Fecha: 28/11/18 Hora: 19.00 Local: C- 402 (SUM)

DECANO

Agradecimiento

Agradecer a la universidad Católica de Santa María la oportunidad de haber podido viajar a Francia a realizar mi internado a través de sus convenios universitarios.

Deseo expresar mis más sinceros agradecimientos a la Doctora Christine BARTHÉLÉMY y la Doctora Stéphanie Genay por haberme permitido ser parte de su equipo de trabajo, brindándome todos sus conocimientos y su asesoría constante.

También me gustaría mencionar a la Doctora Morgane Masse por compartir conmigo este proyecto y por el trabajo compartido dentro del laboratorio.

Agradecer profundamente a la Magister Roxana Gutiérrez Aranibar por el asesoramiento y el tiempo prestado para la presentación de este trabajo.

A mis jurados, la Dra. Gaby Velasco Lozano, la Dra. María Elena Guillen Núñez y el Dr. Carlos Medina Pomareda, por la paciencia y el conocimiento prestado para la elaboración y culminación de esta tesis.

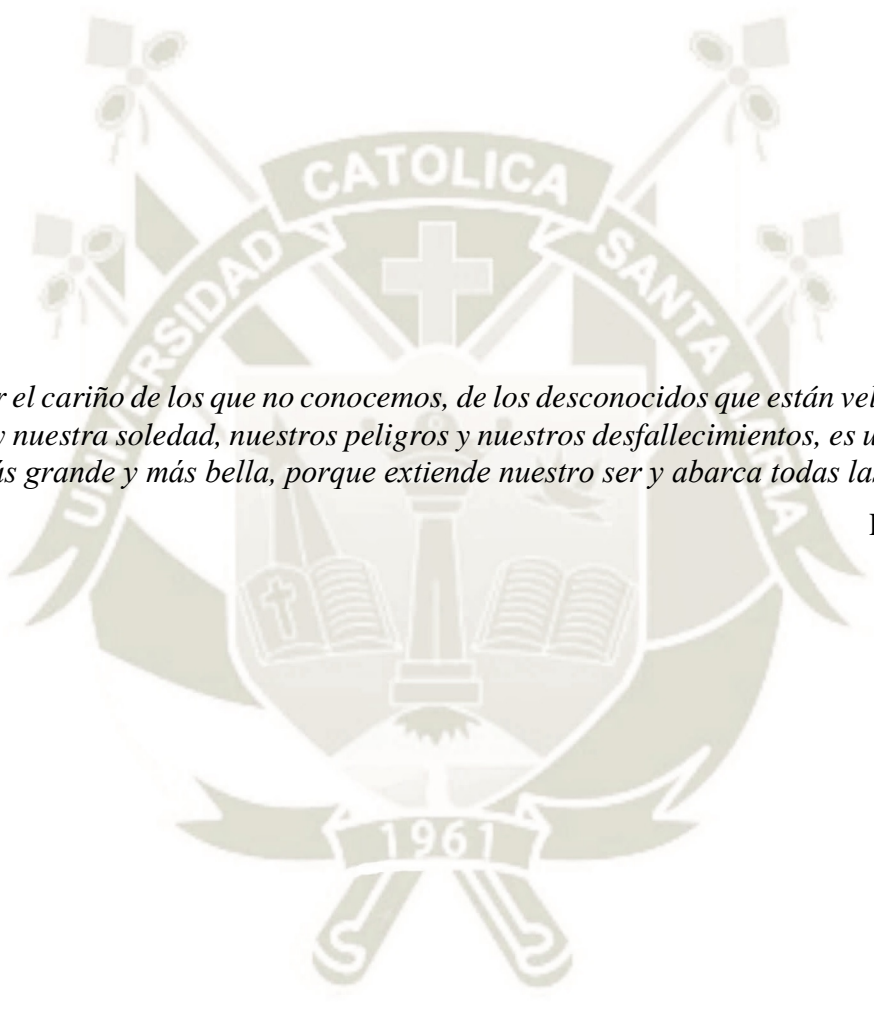


Dedicatoria

A Dios.

Con todo el amor del mundo a mis padres, Alberto y Martha por ser mi mayor ejemplo de vida, mi soporte, mis consejeros, por darme tanto amor, y apoyarme a cumplir todos mis sueños.

A mis 3 hermanos por ser ellos sinónimo de lucha, de superación e inculcar siempre en mí, buenas costumbres y valores.



“Sentir el cariño de los que no conocemos, de los desconocidos que están velando nuestro sueño y nuestra soledad, nuestros peligros y nuestros desfallecimientos, es una sensación aún más grande y más bella, porque extiende nuestro ser y abarca todas las vidas”

Pablo Neruda

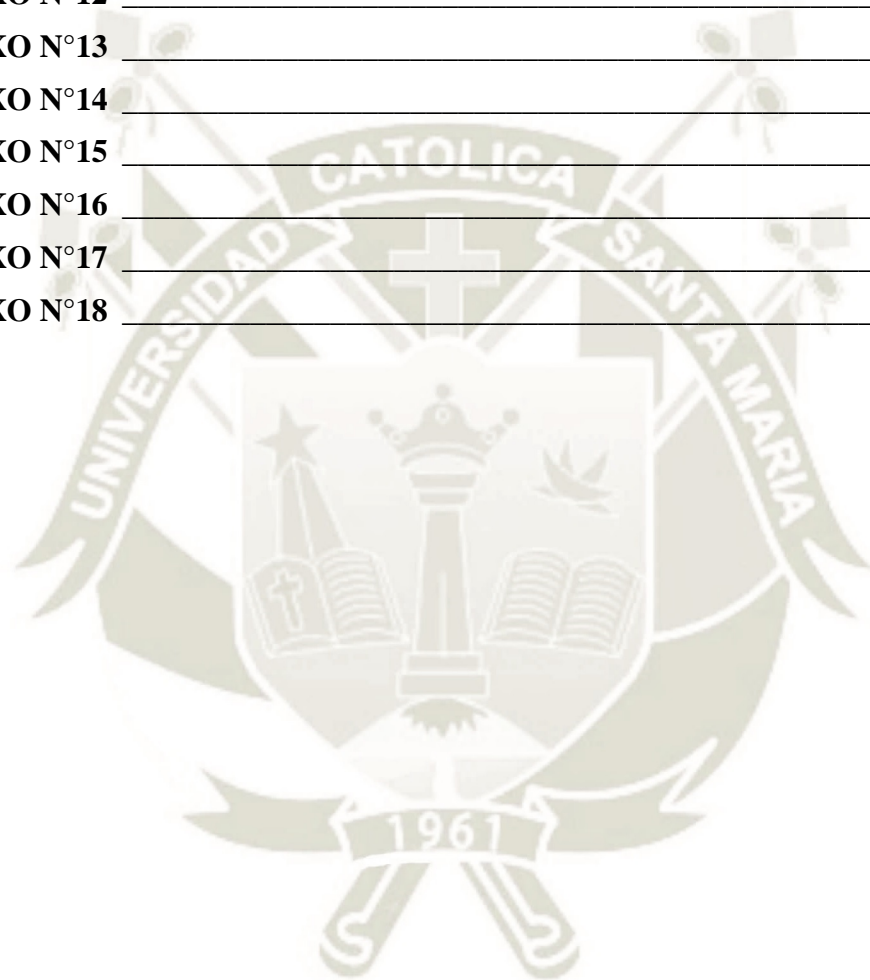
INDICE

RESUMEN	x
ABSTRACT	xii
INTRODUCCIÓN	xiv
HIPÓTESIS	xvi
OBJETIVOS	xvii
CAPÍTULO I	1
MARCO TEÓRICO	1
1. Perfusión	1
1.1. Tipos de accesos venosos	2
1.2. Modalidades de administración	3
1.2.1. Regulación manual	3
1.2.1.1. Perfusión por gravedad	3
1.2.1.2. Regulador de flujo	4
1.2.2. Regulación Mecánica	5
1.2.2.1. Bombas volumétricas	5
1.2.2.2. Bombas de jeringa o jeringa autopulsada	6
1.2.2.3. Estación de perfusión	7
1.2.2.4. Robot o circuito de realimentación	8
1.3. Interacciones en el servicio de perfusión	8
1.3.1. La Adsorción	9
1.3.2. Tipos de adsorción	9
1.3.2.1. Adsorción por intercambio	9
1.3.2.2. Adsorción física o Fisisorción	9
1.3.2.3. Quimisorción	10
1.3.2.4. Termodinámica de la adsorción	10
1.3.3. La Desorción	10
2. Polímeros	11
2.1. Estructura de un polímero	11
2.2. Clasificación de los polímeros	12
2.2.1. Según su origen	12
2.2.1.1. Polímeros Naturales	13
2.2.1.2. Polímeros semi-sintéticos	13
2.2.1.3. Polímeros sintéticos	13

2.2.2. Según su estructura _____	13
2.2.2.1. Polímero lineal _____	14
2.2.2.2. Polímero ramificado _____	14
2.2.3. Según su comportamiento térmico _____	14
2.2.3.1. Polímeros termoplásticos _____	14
2.2.3.2. Polímeros termoestables _____	14
2.2.4. Según la unión de sus monómeros _____	15
3. Polimerización _____	15
3.1. Polímeros por adición _____	15
3.2. Polímeros por condensación _____	17
4. Cloruro de Polivinilo (PVC) _____	18
4.1. Los plastificantes _____	19
4.1.1. Primarios _____	19
4.1.2. Secundarios _____	20
4.2. Plastificantes más utilizados _____	20
4.2.1. DEHP _____	20
4.2.2. TOTM _____	20
4.2.3. El DINCH _____	21
5. Polietileno _____	21
6. Gas plasma _____	22
7. Soluciones Medicamentosas _____	24
7.1. Dinitrato de isosorbida _____	25
7.2. La insulina _____	26
7.3. Diazepam _____	27
CAPÍTULO II _____	29
MATERIALES Y MÉTODOS _____	29
1. Materiales, reactivos y equipos _____	29
1.1. Materiales _____	29
1.2. Reactivos _____	29
1.3. Equipos _____	30
2. Métodos _____	30
2.1. Validación de la gama del Diazepam _____	30
2.1.1. Preparación de Soluciones _____	30
2.2. Disolución del Diazepam _____	31

2.3.	Preparación de Films _____	32
2.4.	Interacción del Diazepam con placas de PVC _____	34
2.4.1.	Interacción a diferentes concentraciones de Diazepam en 5% de Etanol_____	34
2.4.2.	Interacción del Diazepam según la cantidad de etanol en la solución. _____	36
2.5.	Plastificantes _____	36
2.5.1.	Longitud de onda de los plastificantes. _____	36
2.5.2.	Interacción de Diazepam en diferentes plastificantes. _____	37
2.6.	Preparación de films y tratamiento gas plasma _____	37
2.7.	Interacción del Diazepam con films tratados con gas plasma _____	38
2.8.	Métodos estadísticos _____	39
CAPÍTULO III _____		40
RESULTADOS Y DISCUSIÓN _____		40
1.	Pruebas Preliminares _____	41
2.	Validación del Diazepam _____	44
3.	Interacción del Diazepam con el PVC/DINCH _____	46
3.1.	Absorción. _____	46
4.	Interacción del Diazepam según la cantidad de etanol en la solución. _____	53
5.	Absorbancia de los Plastificantes _____	61
5.1.	Interacción de Diazepam en los diferentes plastificantes. _____	61
5.1.1.	Absorción _____	62
6.	Films tratados con gas plasma _____	67
6.1.	TOTM _____	67
6.1.1.	Absorción _____	67
6.2.	DINCH _____	68
6.2.1.	Absorción _____	68
CONCLUSIONES _____		71
SUGERENCIAS _____		72
BIBLIOGRAFÍA _____		73
ANEXOS _____		81
ANEXO N°1 _____		81
ANEXO N°2 _____		83
ANEXO N°3 _____		85
ANEXO N°4 _____		87
ANEXO N°5 _____		89

ANEXO N°6	91
ANEXO N°7	93
ANEXO N°8	95
ANEXO N°9	97
ANEXO N°10	99
ANEXO N°11	101
ANEXO N°12	103
ANEXO N°13	106
ANEXO N°14	108
ANEXO N°15	110
ANEXO N°16	112
ANEXO N°17	114
ANEXO N°18	115



RESUMEN

La administración de medicamentos a través de equipos de perfusión, representan uno de los tantos métodos dentro de los servicios de salud para el tratamiento de diferentes casos clínicos. El conocimiento de ciertas interacciones entre el material plástico necesario para los equipos de perfusión y algunos principios activos utilizados por esta vía como el Diazepam, son la base para el inicio de este estudio, donde a través de gases plasma se buscó como objetivo principal, establecer un procedimiento de funcionalización de superficie de PVC, utilizando gases plasma con el fin de limitar las interacciones con los fluidos en contacto y de poder eventualmente esterilizar estos dispositivos médicos impidiendo el crecimiento de microorganismos al deteriorar su ADN.

La metodología utilizada en este estudio se basó en hallar uno o más principios activos que demuestren incompatibilidad con el PVC, material comúnmente utilizado en el área de perfusión, se halló en la bibliografía que principios activos como el Diazepam, el Dinitrato de Isosorbide o la insulina presenta esta problemática, y se hizo estudios in vitro de cómo es el comportamiento de la solución de Diazepam a una dosis terapéutica en contacto con diferentes films plásticos, a través de la medición de la concentración en equipos de espectrofotometría. Luego estos mismos films utilizados en la primera parte

del estudio, se sometieron a diferentes condiciones de gas plasma y se realizó la misma práctica, viendo si es que hay una mejora en los resultados antes y después del tratamiento por gas plasma.

El resultado de este proyecto determinó la efectividad del tratamiento con gas plasma sobre los plastificantes, logrando una mejora significativa en comparación a los resultados obtenidos en el ensayo de plastificantes sin tratamiento gas plasma, disminuyendo en aproximadamente 20% la interacción entre soluciones de Diazepam y films preparados a partir de PVC en presencia del trimelitato de trioctilo (TOTM) y 10% de la interacción entre soluciones de Diazepam y films preparados en presencia del éster diisonílico del ácido 1,2-ciclohexano dicarboxílico ((DINCH), con esto se determinó la veracidad de nuestra hipótesis, planteando así distintos estudios para poder fortalecer este proyecto.

Se concluye que es posible mejorar las condiciones con las que se tratan a los pacientes durante la administración de medicamentos por perfusión dentro del centro hospitalario, con las drogas que presentan problemas en su administración, garantizando siempre una buena medicación y la efectividad del tratamiento.

Palabras Clave: Perfusión, interacción, Diazepam, PVC, plastificantes, TOTM, DINCH, gases plasma,



ABSTRACT

The administration of medications through perfusion equipment represents one of the many methods within the health services for the treatment of different clinical cases. The knowledge of certain interactions between the plastic material necessary for perfusion equipment and some active ingredients used by this route, such as Diazepam, are the basis for the start of this study, where plasma gases were sought as the main objective to establish a PVC surface functionalization procedure, using plasma gases in order to limit the interactions with the fluids in contact and to be able to eventually sterilize these medical devices preventing the growth of microorganisms by damaging their DNA.

The methodology used in this study was based on finding one or more active ingredients that demonstrate incompatibility with PVC, a material commonly used in the perfusion area. It was found in the literature that active ingredients such as Diazepam, Isosorbide Dinitrate or insulin presents this problem, and in vitro studies were carried out on the behavior of the Diazepam solution at a therapeutic dose in contact with different plastic films, through the measurement of the concentration in spectrophotometry equipment. Then these same films used in the first part of the study were subjected to

different plasma gas conditions and the same practice was carried out, seeing if there is an improvement in the results before and after the plasma gas treatment.

The result of this project was determined the duration of plasma gas treatment on plasticizers, and the result was 20%. The contents of PVC in the presence of trioctyl trimellitate (TOTM) and 10% of the interaction between the solutions of Diazepam and the films in the presentation of the diisonyl ester of 1,2-cyclohexane dicarboxylic acid ((DINCH), with this determined the veracity of our hypotheses, proposing different studies to strengthen this project.

It is concluded that it is possible to improve the conditions with which patients are treated in the perfusion service, with this type of drugs that present problems in their administration, always guaranteeing a good medication and the effectiveness of the treatment.

Keywords: Perfusion, interaction, Diazepam, PVC, plasticizers, TOTM, DINCH, plasma gas.

INTRODUCCIÓN

El conocimiento, de las interacciones entre las preparaciones medicamentosas parenterales y los dispositivos médicos estériles, es esencial para el buen progreso del acto terapéutico. En efecto, estas interacciones pueden tener consecuencias irreversibles y directamente perjudicables en los pacientes¹⁻³.

Bastantes tipos de interacciones son descritas entre los principios activos y los materiales utilizados en los dispositivos médicos dentro del área de perfusión, pero principalmente vamos a hablar de la absorción de una droga por infusión, que establece dramáticamente una reducción en la entrega de droga al organismo, es decir, en el servicio de salud, se prepara una solución (fase móvil) que contenta el tratamiento con la cantidad adecuada de principio activo según características de nuestro paciente, el problema de salud y concentraciones ya estandarizadas; Ésta fase móvil va a ser almacenada y administrada a través de dispositivos médicos fabricados de material plástico y plastificantes tales como sondas, vías, etc. Diferentes estudios han comprobado que el fenómeno de adsorción, implica que una cantidad de principio activo se adhiera a nuestro dispositivo médico causando una reducción de la dosis y alterando nuestro tratamiento. Otro de los grandes problemas se da por un fenómeno de desorción, todo lo contrario al anterior caso; pero ésta vez serán los plastificantes, que son parte de la composición de nuestro material de infusión, los que se desprenderán del material plástico y estarán suspendidos en nuestra fase móvil, exponiendo a nuestro organismo a recibir una cantidad

de estos compuestos y pudiendo ocasionar en cierta medida una intoxicación, ya que muchos de estos son declarados como peligrosos para la salud^{4,5}.

Al estudiar este problema en condiciones estáticas, nos daremos cuenta de cómo están afectando tales interacciones descritas en la correcta medicación en los servicios de perfusión y se buscará una alternativa para su solución a través de un tratamiento de gas plasma, el cual podría alterar la superficie de los dispositivo médicos limitando los problemas de absorción y a su vez aportando propiedades estériles⁶.



HIPÓTESIS

Dado que el tratamiento por plasma frío bajo presión aporta una energía suficiente para romper los enlaces C-C y C-Cl y crea radicales en la superficie, estos radicales se recombinarían entre ellos para formar enlaces C=C entre cadenas macromoleculares y/o C-C inter cadenas macromoleculares (re-polimerización).

Es posible que esta re-polimerización permita crear una barrera limitante en la superficie de los dispositivos médicos para disminuir la absorción de principios activos al volverlo más hidrófilo y reactivo a otros polímeros.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

- Establecer un procedimiento de funcionalización de superficie de PVC, utilizando gas plasma, con el fin de limitar las interacciones con los fluidos en contacto y de poder eventualmente esterilizar estos dispositivos médicos impidiendo el crecimiento de microorganismos al deteriorar su ADN.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Determinar la función del etanol al 96% en el tratamiento de Diazepam y evaluar su comportamiento utilizando diferentes cantidades para la preparación de soluciones.
- Determinar que plastificantes resultan ser positivos luego de someterlos a un tratamiento de gas plasma y cuales nos pueden brindar mejores beneficios dentro de la fabricación de dispositivos médicos.
- Crear nuevas alternativas de proyectos investigativos los cuales nos permitan fortalecer este proyecto y complementar los resultados.

CAPÍTULO I

MARCO TEÓRICO

1. Perfusión

En el sistema de salud encontramos pacientes que necesitan tratamientos medicamentosos a través de terapias parenterales, haciendo uso de distintos tipos de dispositivos médicos. Muchos de ellos fabricados en base a materiales de plástico, los cuales son ampliamente utilizados para su administración, embalaje y transferencia de la dosis. Uno de los plásticos más utilizados en la fabricación de dispositivos médicos, es el PVC, el cual presenta numerosas ventajas, pero también problemas comprometidos a interacciones en el acto de perfusión¹.

La perfusión es un procedimiento que se realiza con mucha frecuencia en el ámbito hospitalario. Esta práctica, efectuada, incluye aspectos específicos en cuanto a la colocación, el control y la elección del material de perfusión, a efectos de cumplir con la prescripción médica. La opción es amplia, desde la perfusión simple con un equipo de venoclisis hasta la administración de agentes farmacológicos a través de una jeringa autopropulsada con una dosis determinada².

La perfusión ha sido objeto en la última década de considerables adelantos técnicos y tecnológicos. Al igual que en otros campos de la anestesia y la reanimación, en la actualidad, se trata de aunar tres criterios necesarios para el éxito de la automatización de una tarea humana: mejorar el resultado, aumentar la seguridad y disminuir la carga de trabajo.³ La perfusión intravenosa es una de las cuatro técnicas por vía parenteral utilizada para la administración de medicamentos, esta fue elaborada por el médico estadounidense Donald Baxter en 1931.⁴ Sirve para introducir en el cuerpo de forma regular y continua, con fines terapéuticos o diagnósticos, una solución de hidratación, una alimentación parenteral o un agente farmacológico⁵.

Esta técnica está indicada sobre todo cuando la absorción por vía digestiva es imposible o cuando el estado de la conciencia no la permita (como, anestesia, etc.). El

mantenimiento del acceso venoso debe evaluarse en función de la relación riesgo/beneficio, teniendo en cuenta los efectos adversos inherentes a la técnica⁶.

1.1. Tipos de accesos venosos

La perfusión intravenosa se usa con mucha frecuencia debido a la abundancia de venas periféricas y a la facilidad con que se accede a éstas⁷. En ellas la presión intravenosa es baja y la circulación sanguínea nos va a permitir la distribución rápida del agente farmacológico por el sistema arterial, hasta el órgano diana puesto que el primer efector es el corazón. Por tanto, se alcanza el objetivo eludiendo el primer paso hepático que observamos en la administración de medicamentos por vía oral, lo cual mejora la biodisponibilidad plasmática del agente administrado⁸.

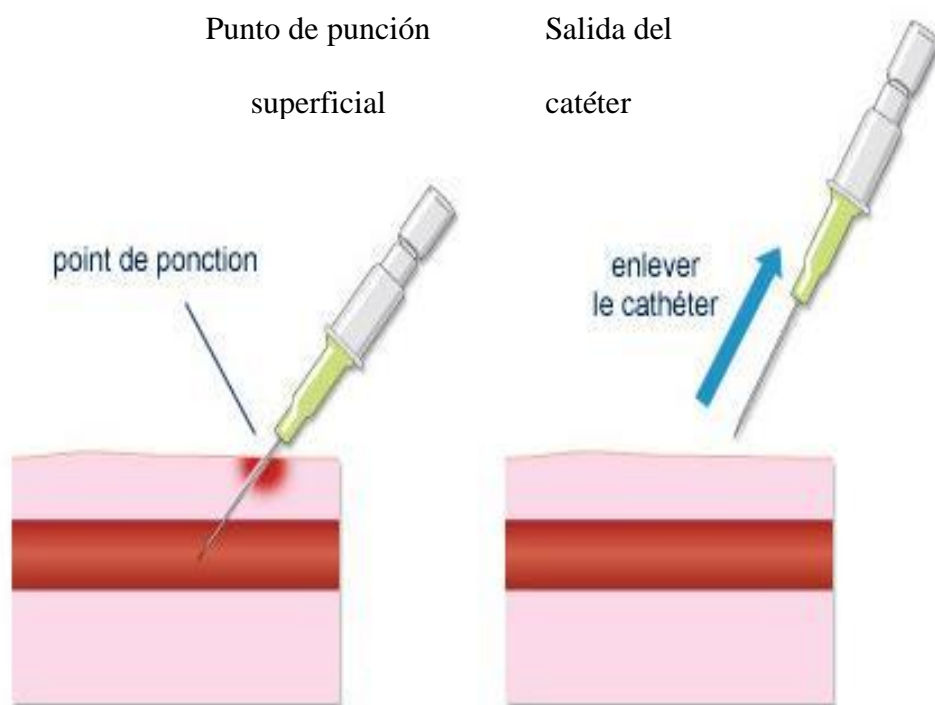


Figura 1. Esquema del cateterismo superficial.⁸

Existen también otras vías de acceso, pero se utilizan rara vez, como por ejemplo: la vía intraósea, subcutánea y perinerviosa⁹.

Cuadro sinóptico de las características de los diversos tipos de vías de acceso.

	Vía venosa periférica	Vía venosa central	Vía intraósea	Vía subcutánea	Vía perinerviosa
Tiempo de permanencia de la vía	Días (se recomiendan 3)	Semanas Meses (en caso de PAC)	Horas	Días	Días
Flujos posibles	+++	+(^a)	++	-	-
Regularidad	+	+++	++	-	++
Riesgo de complicaciones	+	++	+++	-	+ / +++(^b)
	Difusión	Infección, trombosis	Infección	Flujo no controlable	Error de administración
Intensidad del control	+	++	+++	+	++
Nivel de competencia	+	+++	++	+	+++

PAC: Port-A-Cath o cámara implantable. (^a) Salvo catéteres específicos (Introduidores o catéteres de diálisis). (^b) Según localización.

Figura 2. Vías de administración⁹

1.2. Modalidades de administración

1.2.1. Regulación manual

1.2.1.1. Perfusión por gravedad

Es el dispositivo que más se usa porque es el más simple de aplicar. En este caso el flujo depende de la presión venosa y de la altura existente entre el sistema de perfusión y el sitio de inyección. Las ventajas de la perfusión por gravedad son la rapidez, la facilidad de aplicación y el bajo coste gracias al poco material utilizado¹⁰. Otros determinantes del flujo de perfusión son el calibre y la longitud de las líneas de perfusión y, por último, la viscosidad o la resistencia al flujo¹¹.

Por último, al colocar una perfusión se recomienda verificar la compatibilidad de los productos administrados, sobre todo los medicamentos entre sí o la solución empleada, pero también comprobar ciertamente la compatibilidad entre el medicamento y el material a utilizar¹².

Además, algunos medicamentos se degradan con a luz, por lo que no sólo debemos proteger la bolsa sino también las vías de perfusión.

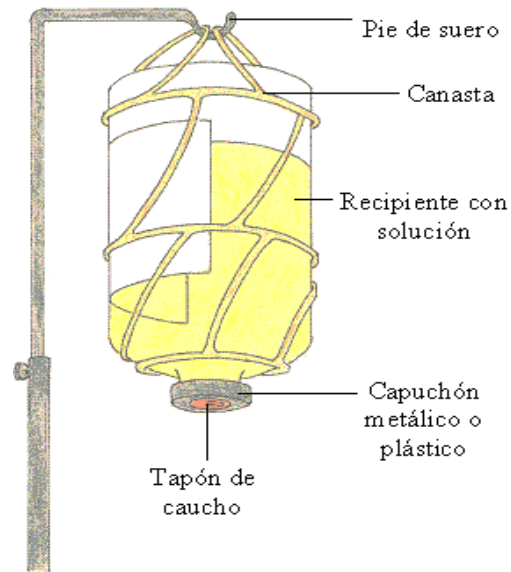


Figura 3. Sistema de perfusión por gravedad¹²

1.2.1.2. Regulador de flujo

Con el fin de aumentar la precisión de la perfusión por gravedad se usan reguladores de flujo graduados, en lugar de la clásica pinza de rueda que comprime la vía de perfusión. Las precauciones de empleo son idénticas a las de la perfusión por gravedad en cuanto a compatibilidad de los agentes y los calibres de las líneas de perfusión, vía de acceso y altura con relación al sitio de punción venosa¹³.



Figura 4. Regulador de flujo para graduar¹³

1.2.2. Regulación Mecánica

1.2.2.1. Bombas volumétricas

El modo de administración más frecuente de la perfusión con las bombas volumétricas es el del volumen en un tiempo determinado o del flujo con un límite máximo de volumen. Algunas bombas volumétricas permiten efectuar una administración secuencial, simultánea o no, por varias vías¹⁴.

Conviene usar materiales que aseguren la falta de flujo retrógrado a nivel de la perfusión, sobre todo en caso de variación de presión distal¹⁵. Los otros criterios son la capacidad de mantener un flujo constante, preciso y la aptitud para detectar una obstrucción. Por último, lo mismo que las jeringas autopropulsadas, en caso de obstrucción, es importante no administrar bolos tras la supresión de ésta. Siempre hay que tener en cuenta las recomendaciones del fabricante respecto a las condiciones de uso de las líneas de perfusión¹⁶.

Es recomendable verificar la duración de uso ya que tras un cierto tiempo de manipulación, las propiedades de elasticidad y memoria de forma de la parte comprimida de la perfusión pueden disminuir y restarle precisión al flujo, respetar las condiciones de

temperatura ya que también pueden influir en las propiedades de la silicona o plásticos empleados¹⁷.



Figura 5. Bomba volumétrica¹⁷

1.2.2.2. Bombas de jeringa o jeringa autopropulsada

En Europa este tipo de jeringa está en plena expansión para la administración de diversos productos, sobre todo medicamentos de dosis precisas. La tolerancia de variación de flujo que se admite a nivel del motor de una jeringa autopropulsada es de alrededor del 1%^{18,19}.

Estas jeringas usan la energía mecánica de un motor eléctrico que empuja el pistón de la jeringa. El empleo de estas jeringas permite regular la presión proximal y el flujo aumentando la presión distal, hasta un valor definido por el usuario o la máquina, que conviene ajustar a factores fisiológicos para limitar el riesgo de difusión extravascular y de síndrome compartimental²⁰.



Figura 6. Jeringa Auto-impulsadora²⁰

1.2.2.3. Estación de perfusión

Se trata de productos que aparecieron hace unos 10 años y que permiten mejorar el puesto de trabajo del personal de enfermería y médicos, ya que centralizan la alimentación eléctrica de las jeringas autopropulsadas y los datos hacia un sistema de gestión de datos-pacientes²¹.

Uno de los aspectos principales de estas estaciones de perfusión, es poder hacer relevos de perfusión, preparando una segunda jeringa con una segunda carga, en una segunda vía, y así, disminuir las manipulaciones relacionadas con los cambios de la jeringa, disminuir el riesgo séptico y permitir una perfusión continua, sobre todo en medicamentos cuya variación de flujos puede repercutir en complicaciones clínicas serias, como las catecolaminas^{22,23}.



Figura 7. Estación de perfusión.²³

1.2.2.4. Robot o circuito de realimentación

Por robot se entiende la posibilidad de una perfusión automatizada de agentes farmacológicos mediante el uso de jeringas dirigidas por un programa informático con el fin de alcanzar un objetivo clínico predeterminado²⁴.

Estos sistemas son denominados bucle de realimentación o circuito cerrado, se han desarrollado en los últimos años, sobre todo para el control continuo de la glucemia o del nivel de sedación. Su finalidad es disminuir la carga del trabajo del personal de enfermería o médico, sin perder adaptabilidad y precisión en su empleo²⁵.

1.3. Interacciones en el servicio de perfusión

En el servicio de perfusión, están descritos bastantes tipos de problemas tales como la incompatibilidad medicamentosa y las interacciones medicamentosas, en las cuales observamos las condiciones fisicoquímicas tanto del fármaco, como del material a utilizar durante el tratamiento, también podemos ver la estabilidad de los fármacos y errores humanos al momento de la reconstitución, de la dilución o al momento de la elección de la droga²⁶.

Nuestra problemática parte de que diferentes estudios realizados han concluido que existen bastantes tipos de interacciones entre medicamentos y el material utilizado. Son

dos fenómenos principalmente que ocurren al momento del acto terapéutico, que hacen que este no se desarrolle de manera correcta y ocasione problemas perjudiciales en los pacientes^{27,28}.

1.3.1. La Adsorción

La adsorción es un proceso por el cual átomos, iones o moléculas de gases, líquidos o sólidos disueltos son atrapados o retenidos en una superficie, en contraposición a la absorción, que es un fenómeno de volumen. Es decir, la adsorción es un proceso en el cual, por ejemplo, un contaminante soluble es eliminado del agua mediante el contacto con una superficie sólida. El proceso inverso a la adsorción se conoce como desorción²⁹.

En química la adsorción de una sustancia puede ser descrita como la acumulación de una sustancia en una determinada superficie interfacial entre dos fases. El resultado es una película líquida o gaseosa en la superficie de un cuerpo sólido o líquido³⁰.

1.3.2. Tipos de adsorción

1.3.2.1. Adsorción por intercambio

Ocurre cuando los iones de la sustancia se concentran en una superficie como resultado de la atracción electrostática en los lugares cargados de la superficie³¹.

1.3.2.2. Adsorción física o Fisorción

Se debe a las fuerzas de Van der Waals, y la molécula adsorbida no está fija en un lugar específico de la superficie; por ellos es libre de trasladarse en la interfase³².

Es la forma más simple de adsorción, y se debe a débiles fuerzas atractivas. Dado que estas fuerzas son omnipresentes, resulta que cualquier superficie limpia expuesta al ambiente rápidamente acumula una capa de material fisorbido³³.

1.3.2.3. Quimisorción

Ocurre cuando los adsorbatos forman enlaces fuertes en los centros activos de adsorbente, es decir hay un intercambio de electrones³⁴.

1.3.2.4. Termodinámica de la adsorción

En la adsorción se da un proceso en el cual un sólido poroso es capaz de retener partículas de un fluido en su superficie, esto se da ya que el adsorbente dispone de nano poros, que se conocen como centros activos en los que los enlaces no están saturados y permiten el ingreso de moléculas con naturaleza distinta. Entonces podemos decir que estamos hablando de un proceso exotérmico el cual se produce de manera totalmente espontánea si es que los enlaces de la superficie del adsorbente no están totalmente saturados³⁵.

Entonces podemos decir que en este caso la adsorción de principios activos va a tener como consecuencia una disminución de la concentración de estos durante su administración y su almacenamiento. Esto conduce a que nuestros pacientes reciban una dosis menor a la deseada durante el tratamiento³⁶.

Algunos ejemplos descritos:

- La nitroglicerina y el diazepam, presentan interacciones con el policloruro de vinilo (PVC), el etilvinilacetato (EVA), el poliuretano (PUR), la silicona, el polietileno de baja densidad (PE) y el propileno (PP).
- El dinitrato de Isosorbide (DNSi) con el PVC, el nylon y el polietileno (PE).
- La insulina y sus conservantes con el PVC y el teflón.

1.3.3. La Desorción

La desorción es un fenómeno por el que una sustancia es lanzada a través de una superficie, es un proceso contrario a la absorción/adsorción. Esto ocurre en un sistema que está en estado de equilibrio entre una fase móvil y una superficie adsorbente sólida³⁷.

Cuando la concentración de la sustancia en la fase móvil baja, algún componente de la sustancia adsorbente se desprende y pasa a ser parte de nuestra fase móvil. En química la desorción es la capacidad de un producto químico para desprenderse de su estructura original y moverse con la fase móvil³⁸.

La desorción en este caso corresponde a una extracción de algunos componentes del polímero plástico, (agentes plastificantes), esto nos da como resultado la contaminación química de la solución que contiene nuestro principio activo al contacto con el polímero, estos aditivos o agentes plásticos se desprenden con mayor particularidad en el caso de emulsiones o soluciones que contengan sustancias de carácter tenso activo, debido a su naturaleza lipófila³⁹.

2. Polímeros

Son grandes moléculas, llamadas macromoléculas, estas mismas están formadas por la unión de moléculas más pequeñas o monómeros, formando entre ellas grandes cadenas de distintas formas⁴⁰.

2.1. Estructura de un polímero

Un polímero es la unión de monómeros que forman cadenas lineales, cada una de estas moléculas puede ser de orden natural o sintético y tener bajo peso molecular. La unión entre moléculas ocurre por medio de reacciones químicas, la cantidad de monómeros puede ser de cientos o miles obteniendo al cabo un peso molecular elevado; este número es el grado de polimerización (DP)⁴⁰.

Es decir, que una de las características principales de un polímero es su elevado peso molecular, que va a determinar sus propiedades físicas y químicas. A medida que la polimerización avanza, aumenta el grado de polimerización⁴¹.

Un ejemplo típico de polímero sintético es el formado a partir del monómero etileno que por reacción por moléculas del mismo tipo forman el polietileno. La reacción química para la síntesis del polímero se llama polimerización⁴¹.

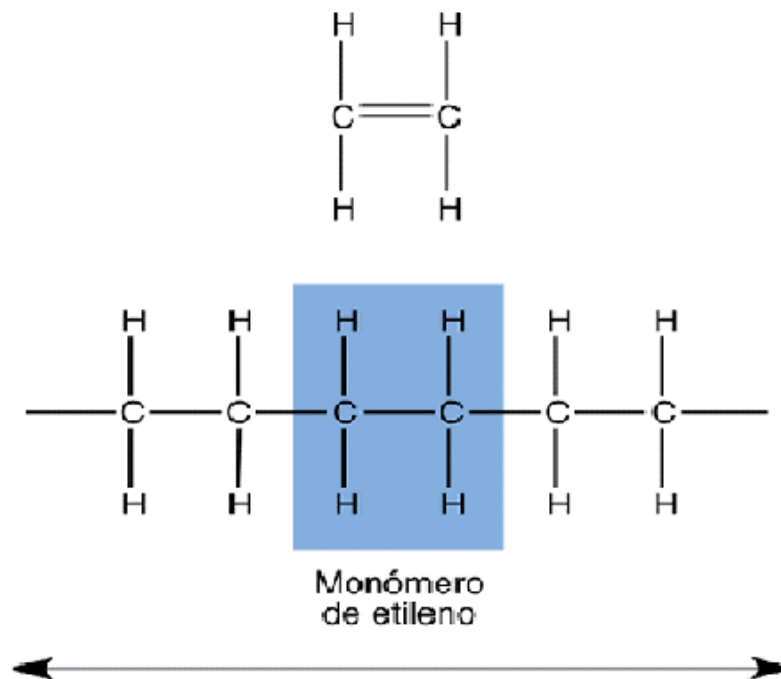


Figura 8. Molécula de Polietileno.⁴¹

Formación del polímero polietileno (un plástico) a partir de la unión de varios monómeros de etileno, promovida por la conversión de enlace doble C=C en dos enlaces simples C-C⁴².

2.2. Clasificación de los polímeros

Los polímeros pueden ser clasificados de diferentes maneras. A continuación, veremos las principales clases de polímeros que existen⁴¹.

2.2.1. Según su origen

Pueden existir tres tipos de polímeros: naturales, semisintéticos y sintéticos.

2.2.1.1. Polímeros Naturales

Existen en la naturaleza como tales, las biomoléculas también son consideradas dentro de este grupo. Por mucho tiempo se utilizó la celulosa como polímero natural en la fabricación de papel, o algodón para la fabricación de prendas de vestir.

Otros ejemplos de polímeros naturales son aquellos que son producidos por organismos tales como los polisacáridos (celulosa y almidón), proteínas (colágeno, hemoglobina, hormonas, albúmina, etc.) y los ácidos nucleicos (DNA y RNA)⁴³.

2.2.1.2. Polímeros semi-sintéticos

Son obtenidos mediante la transformación de polímeros naturales. Por ejemplo, la nitrocelulosa o el caucho vulcanizado que se produce al hacer reaccionar caucho con azufre, a altas temperaturas⁴⁴.

2.2.1.3. Polímeros sintéticos

Los polímeros sintéticos son creados por el hombre a partir de elementos de la naturaleza, se adaptan a sus necesidades ya que cumplen funciones específicas y poseen propiedades para cumplir estas mismas⁴⁵.

Los polímeros sintéticos son aquellos obtenidos en laboratorios e industrias, existen una variada cantidad de polímeros, cada uno de ellos con diferente estructura y propiedades químicas. Podemos encontrar entre ellos el nylon, el poliestireno, el policloruro de vinilo (PVC), el poliuretano, el polietileno, etc⁴⁵.

2.2.2. Según su estructura

Un polímero puede clasificarse según su estructura en lineal o ramificado.

2.2.2.1. Polímero lineal

Por ejemplo, el polietileno, componente de las bolsas de plástico, es un polímero lineal. En este caso es lineal ya que los monómeros se han enlazado entre si formando una cadena carbonada continua, eso quiere decir que en su estructura podemos observar todos los átomos de carbono enlazados entre sí en la cadena principal⁴⁶.

2.2.2.2. Polímero ramificado

En este caso podemos observar que hay grupos voluminosos fuera de la cadena principal, sea el caso del policloruro de vinilo o el polipropileno⁴¹.

En algunos casos, los grupos fuera de la cadena principal pueden ser más grandes que los mostrados y estos llegan a ser una nueva cadena. Esto ocurre durante la reacción de polimerización por reacciones paralelas a la que sufren los monómeros⁴⁷.

2.2.3. Según su comportamiento térmico

En esta clasificación encontramos los polímeros termoplásticos y aquellos que son termoestables.

2.2.3.1. Polímeros termoplásticos

Son aquellos que pueden ser moldeados al calentarse. Ejemplos son el polietileno y el polipropileno, que pueden ser fácilmente reciclados; otro de ellos es el polietilentereftalato con el que se fabrica botellas de plástico⁴¹.

2.2.3.2. Polímeros termoestables

Son aquellos que, al calentarse, se descomponen químicamente. Por ejemplo, la baquelita, polímero usado en la fabricación de asas para ollas⁴⁸.

2.2.4. Según la unión de sus monómeros

Finalmente encontramos esta clasificación la cual nos indica que si un polímero se forma por la unión de un único monómero, se denomina homopolímero⁴⁹.

Si tenemos dos clases de moléculas distintas, el polímero se llama copolímero. Dependiendo del orden en el que estén distribuidos sus monómeros en la estructura, podemos encontrarnos con un polímero alternado donde los monómeros se repiten uno a continuación del otro. El copolímero en bloque donde los monómeros similares están agrupados por zonas; y por último el copolímero al azar, en el que no existe ningún orden en la repetición de sus monómeros⁵⁰.

Podemos observar que los copolímeros son muy útiles ya que combinan las propiedades de ambos monómeros en una misma estructura. Un ejemplo de ellos es el caucho estireno butadieno, donde se combina la elasticidad y la durabilidad de ambos componentes⁵¹.

3. Polimerización

El proceso de polimerización se trata de enlazar grandes cantidades de monómeros de bajo peso molecular, para que esto se dé existen dos tipos de reacciones de polimerización: la adición y la condensación⁵².

3.1. Polímeros por adición

En la preparación de este tipo de polímero los monómeros se unen con otros de tal manera que el polímero final contenga todos los átomos del monómero inicial⁵³.

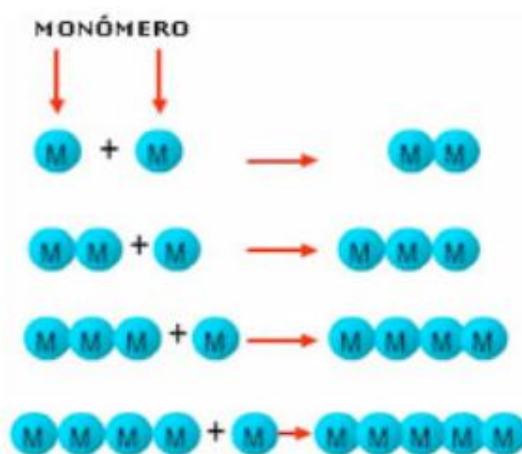


Figura 9. Monómeros agrupados para formar un polímero por adición.⁵³

Ejemplos de polímeros por adición son el poliestireno y el policloruro de vinilo, podemos observar en el gráfico a continuación que la unidad repetitiva del polímero tiene el mismo número de átomos que el monómero inicial y la única diferencia es que el doble enlace se convierte en enlace simple al ceder su par de electrones a la formación de un nuevo enlace con el nuevo monómero⁵⁴.

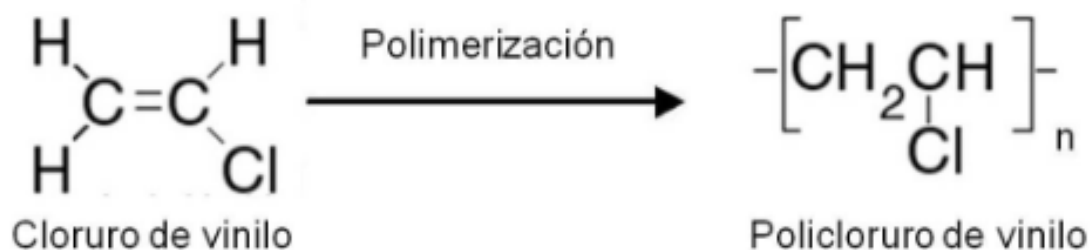


Figura 10. Polimerización del Cloruro de vinilo.⁵⁴

3.2. Polímeros por condensación

En este caso veremos que no todos los átomos del monómero inicial van a formar parte del polímero final, eso quiere decir que para que los monómeros se unan es necesario que a través de una reacción una parte de ellos se pierda⁵⁵.

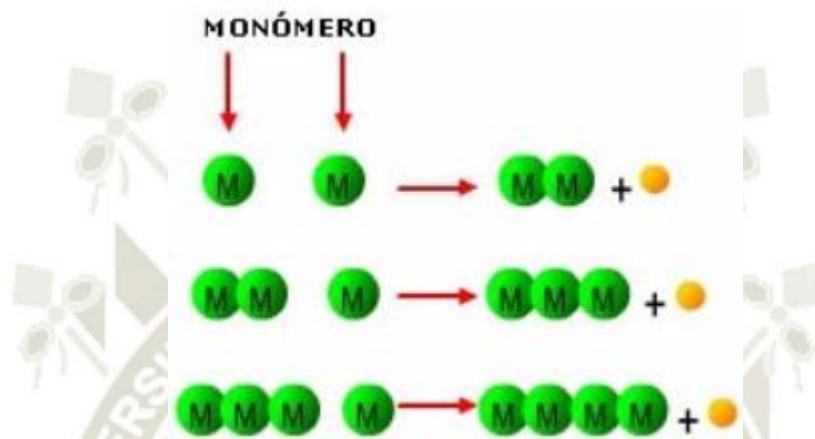


Figura 11. Monómeros agrupados para formar un polímero por condensación.⁵⁵

Para que haya un polímero de condensación es necesario que en su estructura haya un grupo funcional amida o éster, es necesario que los monómeros correspondientes a su formación tengan estos grupos funcionales; Las amidas se preparan a partir de un ácido carboxílico más una amina y los ésteres a partir de un ácido carboxílico más un alcohol⁵⁶.

Un ejemplo de polímero de condensación es el Nylon 6.6 en el cual en su preparación encontramos dos componentes: el ácido adípico y la hexametildiamina, para que ambas moléculas se unan el ácido adípico tiene que perder su grupo $-OH$ y la hexametildiamina un átomo de Hidrógeno dándole paso a la formación de una molécula de agua y a la formación del polímero⁵⁶.

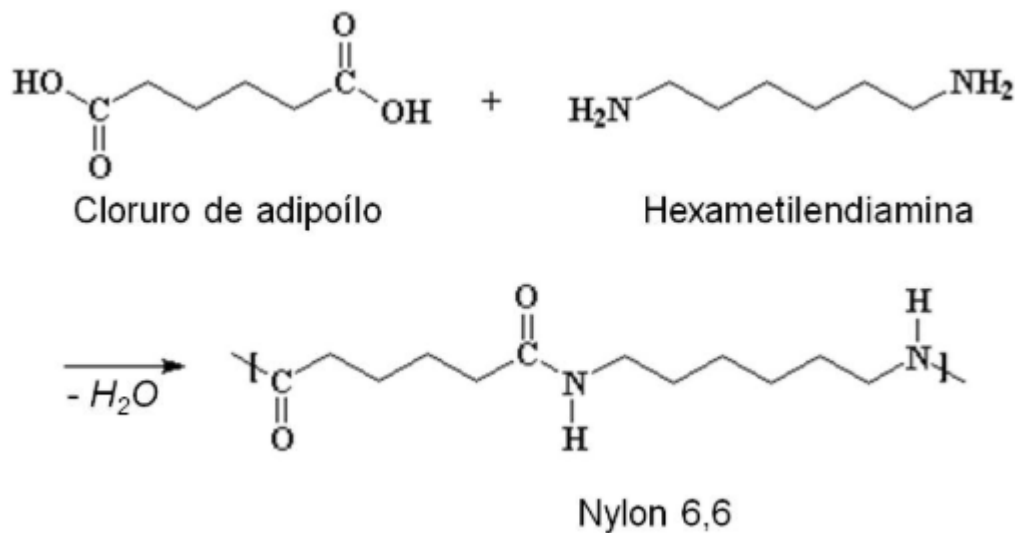


Figura 12. Polimerización por condensación del cloruro de adipoílo con la hexametiendiamina.⁵⁶

4. Cloruro de Polivinilo (PVC)

Es el tercer polímero con mayor incidencia de producción, es un material lechoso que reblandece alrededor de 80° C y se analiza sobre los 140° C. Se le conoce como polímero por adición y se encuentra dentro del grupo de las resinas sintéticas resultantes de polimerizar cloruro de vinilo. En los últimos años ha experimentado un éxito comercial debido a que han logrado estabilizar estos polímeros y otros aditivos que han hecho posible que produzcan derivados de gran utilidad⁵⁶.

Dentro de sus características más habituales encontramos su buena resistencia eléctrica y al fuego, su baja densidad, su estabilidad y su facilidad para volverse en productos altamente estériles, es por eso q lo utilizan en campos donde la limpieza y la higiene son prioridad. Debido a su alta resistencia son productos que pueden durar más de 60 años. Es utilizado ampliamente en varios campos de la industria como resina de alto rendimiento, en alimentos, empaques, tubos, juguetes, dispositivos médicos, alambres y cables. Desafortunadamente el PVC puro es muy frágil y no consigue moldearse y adquirir maleabilidad y flexibilidad para algunos productos, entonces generalmente es

mezclado con cierta cantidad de plastificantes como el TOTM, DINP, DEHP, DEHT, DEHA, DINCH, etc⁵⁷.

El cloruro de polivinilo (PVC) es uno de los polímeros más utilizados en el campo médico debido a su fácil procesabilidad, su bajo costo, sus muy buenas propiedades mecánicas.

4.1. Los plastificantes

Los plastificantes se definen como solventes de baja volatilidad y cumplen un rol fundamental en la formulación del PVC con el fin de aportar algunas propiedades elastoméricas de flexibilidad, elongación y elasticidad.

Se caracterizan por ser generalmente líquidos. Estructuralmente pueden ser diésteres glicólicos, ésteres dibásicos alifáticos o aromáticos, poliésteres lineales, derivados de ácidos monobásicos, glicéridos epoxidados, hidrocarburos alifáticos clorados e hidrocarburos aromáticos de monoésteres.

Para lograr que un plastificante cumpla con las características de fabricación de determinados dispositivos, es necesario que guarde un grado de solubilidad similar con el polímero, además que sea compatible con este.

Los plastificantes son clasificados como:

4.1.1. Primarios

Cuando el plastificante es usado en una mayor proporción en el sistema o mezcla para brindar características de rendimiento deseadas en el producto terminado.

4.1.2. Secundarios

Son utilizados en conjunto con un plastificante primario con el fin de mejorar los costos, las propiedades a baja temperatura, las propiedades de permanecia y la resistencia a la deformación.

4.2. Plastificantes más utilizados

4.2.1. DEHP

El di (2-etilhexil) ftalato (DEHP) es uno de los plastificantes más antiguos y más utilizados. Sin embargo, la lixiviación del DEHP y su deposición en el tejido se han documentado durante mucho tiempo. Se sospecha que el DEHP es un disruptor endocrino para humanos y causa efectos adversos sobre la reproducción y el desarrollo fetal (Andrade et al., 2006); en los modelos de roedores, su toxicidad está claramente demostrada y se debe en parte al metabolismo del DEHP que conduce a la formación de mono- (2-etilhexil) ftalato (MEHP) después de una hidrólisis incompleta del enlace éster⁵⁸.

Este compuesto es responsable de un cierto número de los efectos adversos observados; los impactos en la salud humana no son tan claros debido a los resultados que aún no son concluyentes. En los hechos, DEHP está clasificada como categoría 1B por toxicidad reproductiva. Una ley francesa reciente (N ° 2012-1442) ha prohibido usar DEHP en varios dispositivos médicos; desde hace varios años, otros plastificantes han sido utilizados por compañías, tales como di (etilhexil) tereftalato (DEHT), tris (2-etilhexil) trimelitato (TOTM) o diisonilciclohexano-1,2-dicarboxilato (hexamol DINCH® de BASF). De hecho, en estudios con animales, estos plastificantes son menos tóxicos para la reproducción^{58, 50}.

4.2.2. TOTM

Es un plastificante de composición líquida, viscosa y transparente con un excelente desempeño, ya que, combina buenas características de permanencia con un excelente poder plastificante, lo que hace ideal su uso en los casos donde se requiere obtener

simultáneamente buena permanencia y alta flexibilidad. TOTM es un plastificante para policloruros, resinas y copolímeros⁵⁸.

4.2.3. El DINCH

(Diisononilciclohexano-1,2-dicarboxilato) se introdujo en el mercado mundial en 2002 como un plastificante no aromático y sustituto de ftalato. Se considera que DINCH tiene un perfil toxicológico preferido sobre ciertos ftalatos. La continuación de las mediciones de DINCH en estudios de biomonitoreo humano, permite rastrear el desarrollo de las cargas corporales de DINCH, la distribución de los niveles de exposición y las ingestas diarias, proporcionando datos básicos para futuras evaluaciones toxicológicas y epidemiológicas adicionales estudios⁵⁸.

5. Polietileno

El polietileno es el polímero más común dentro de la vida diaria, convirtiéndose así en el más popular a nivel mundial. Es un material muy versátil, tiene la estructura más simple de todos los polímeros comerciales. Una molécula del polietileno está constituida por la unión de muchas moléculas de etileno, es decir vamos a tener una cadena larga carbonada rodeada de átomos de hidrogeno enlazados a los átomos de carbono en la cadena⁵⁸.

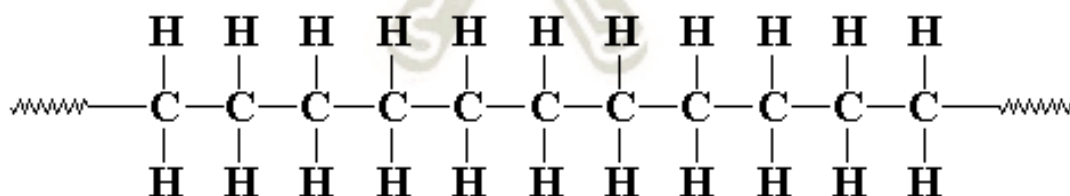


Figura 13. Molécula del polietileno.⁵⁸

Podríamos encontrarnos con otro caso un poco más complejo en el caso de que en vez de que en los carbonos de la cadena principal se asocie un átomo de hidrógeno, podría unirse una cadena larga de polietileno. Entonces se forma el polietileno ramificado, o de

baja densidad, o LDPE. Cuando no hay ramificación, se llama polietileno lineal, o HDPE. La diferencia entre ambos, es que el polietileno ramificado es mucho más barato y fácil de trabajar o hacer, y el polietileno lineal es mucho más fuerte a nivel estructural⁵⁹.

El polietileno se ha convertido en el polímero más popular ya que cuenta con características bastantes positivas como su no toxicidad, su resistencia química, su baja permeabilidad para el vapor de agua, sus excelentes propiedades eléctricas, su bajo peso molecular y su falta de olor⁶⁰.

En medicina, el polietileno cumple un rol importante ya que se adapta muy fácilmente a las aplicaciones, mejorando su índice de producción y el uso que se le da a éste. Se los utiliza catéteres, tubos, bolsas de sangre, equipo de diálisis, equipos de suministro de oxígeno, envases de desecho, mascarillas, sondas, boquillas, equipo de laboratorio, envases de recubrimiento para dispositivos médicos, etc⁶⁰.

6. Tratamiento Gas plasma

La primera vez que la palabra plasma apareció impresa en un texto científico relacionado con el estudio de las descargas eléctricas en gases data de 1928 por Irving Langmuir en uno de sus libros, fue el bautizo del estado de la materia predominante en el universo, se estima que 99% de la materia es plasma), aunque no en este planeta Tierra, donde las condiciones de presión y temperatura hacen que parezcan más comunes, los estados de la materia – sólido, líquido y gaseoso - que, en términos globales, son exóticos⁶¹.

El tratamiento de superficies poliméricas con plasmas de gas inducidos a baja temperatura y baja presión puede modificar sus características de adherencia y humectación. El efecto del tratamiento con plasma de gas reactivo en los materiales ha sido resumido en un excelente artículo de revisión por Liston. Recientemente, los plasmas de gas se han utilizado para modificar las superficies de fluoropolímeros y otros polímeros comerciales⁶².

Existen diferentes tipos de tratamientos a través de plasma, pero esta vez vamos a citar al tratamiento de plasma frío, este tiene una capacidad asombrosa para modificar las superficies y se debe a varios factores. Una de ellas es la elevada energía media de los electrones libres presentes en el plasma, suficiente para romper enlaces químicos, el tratamiento de superficies con plasmas fríos permite una activación funcional, o “funcionalización”, de las superficies, cosa que los tratamientos químicos no pueden ofrecer⁶³.

Estos métodos de recubrimiento por plasma se denominan “Re polimerización” Por medio de la polimerización por plasma se pueden depositar, en la fase gaseosa, delgados estratos sobre el sustrato base, este fenómeno determinará las características específicas del recubrimiento obtenido, y por lo tanto, las características de la superficie modificada, la cual puede ser hidrofílica, hidrofóbica, promotora de la adhesión, antiadherente, anticorrosiva, favorecedora de la transmitancia o absorbancia de la luz⁶⁴.

El tratamiento por plasma frío presenta un fuerte potencial para la funcionalización de dispositivos médicos. Numerosos artículos explotan el tratamiento por plasma frío para activar y modificar químicamente la superficie de dispositivos médicos de polietileno tereftalato (PET), Polipropileno (PP), o Politetrafluoroetileno (PTFE)⁶⁵.

El equipo de tratamiento de plasma frío de baja presión de dispositivos médicos en PVC combinando un gas inerte (Argon) con oxígeno, permitiría⁶⁵:

- a) Volver la superficie más hidrófila limitando las interacciones de principios activos.
- b) Re-polimerizar el PVC a fin de crear una barrera anulando la migración de plastificantes.
- c) Esterilizar el dispositivo médico.

El goniómetro es el equipo que se utiliza para medir el ángulo de contacto estático producido por una gota de agua sobre las diversas superficies de la película⁶⁶.

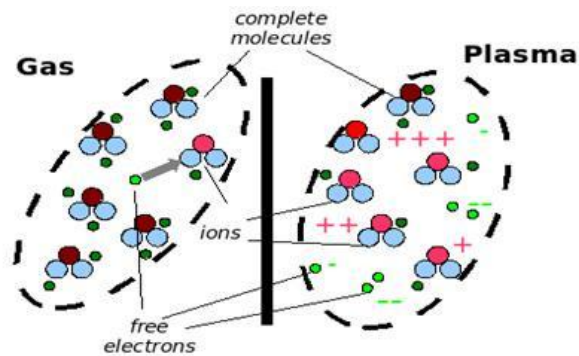


Figura 14. Gas plasma.⁶⁶

7. Soluciones Medicamentosas

Dentro de la literatura, están descritas bastantes soluciones medicamentosas las cuales presentan diferentes tipos de interacciones con el material médico, es decir presentan fenómenos de adsorción con diferentes polímeros⁶⁷.

Estas soluciones medicamentosas deben tener ciertas características para que se de este problema, en el cual debemos evaluar el carácter de nuestra solución (lipofílico o hidrofílico), su composición, sus características físico-químicas, la presión, el volumen, etc⁶⁸.

Algunas de las soluciones descritas son:

- Dinitrato de isosorbida (previene la angina de pecho).
- La insulina.
- El diazepam.
- La amiodarona, etc.

7.1. Dinitrato de isosorbida

El dinitrato de isosorbida, es un nitrato orgánico de acción prolongada que se ha utilizado por vía oral y sublingual en el tratamiento y la prevención de la angina de pecho y el tratamiento de la insuficiencia crónica congestiva cardíaca. Las infusiones intravenosas lentas de dinitrato de isosorbida se han usado eficazmente para tratar la angina en reposo causada por vasoespasmo coronario transitorio, y más recientemente se ha informado un estudio de la farmacocinética del dinitrato de isosorbida después de la infusión intravenosa en humanos. La pérdida del dinitrato de isosorbida se da en la solución acuosa cuando se infunde en bolsas de plástico intravenosas⁶⁹.

Es esencial conocer la velocidad a la que se administran las drogas durante las infusiones intravenosas continuas tanto por razones de seguridad y eficacia, como también por el cálculo correcto de los parámetros farmacocinéticos⁷⁰.

Recientemente se ha informado que la pérdida de nitroglicerina, diazepam y clorometiazol ocurre cuando las soluciones acuosas de estos medicamentos se almacenan en bolsas de infusión de plástico y se infunden a través de administración intravenosa. Hay dos formas posibles de superar esa pérdida⁷¹.

Se ha sugerido que una forma de superar la pérdida de clorometiazol es cebar el conjunto de administración con una solución de clorometiazol justo antes de su uso. Sin embargo, como se mostró previamente para las infusiones de nitroglicerina, es posible que se requieran varias horas para pre tratar adecuadamente los tubos de plástico antes de la infusión. Otra forma de minimizar la pérdida puede ser infundir soluciones de drogas a través de un tramo corto de polietileno de alta densidad con una tubería conectada a una jeringa de vidrio en una bomba de infusión (por ejemplo, Braun)⁷².

Se investigó la pérdida de dinitrato de isosorbida a partir de soluciones acuosas almacenadas en bolsas de infusión de plástico. Durante las infusiones simuladas, se encontró que la pérdida de dinitrato de isosorbida dependía de la velocidad del flujo⁷³.

Se discute la importancia clínica y farmacocinética de esta pérdida. La infusión de dinitrato de isosorbida desde una jeringa de vidrio a través de un tubo de polietileno de

alta densidad superó la pérdida asociada con su administración a través de bolsas de infusión de plástico y conjuntos de administración intravenosa⁷⁴.

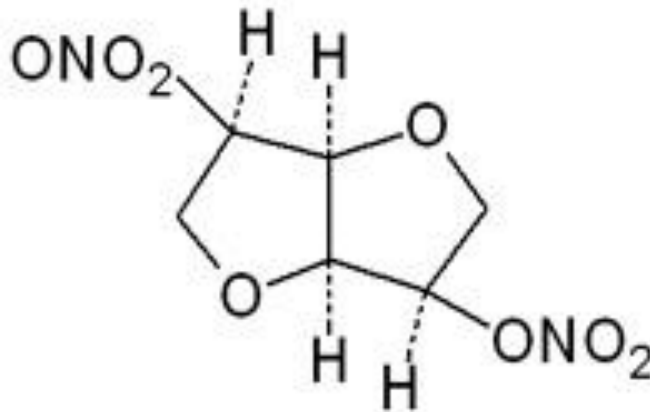


Figura 15. Estructura del Dinitrato de isosorbida.⁷⁴

7.2. La insulina

Se evaluó la naturaleza de la unión de insulina a bolsas de plástico para determinar si seguía las leyes físicas de adsorción. Para determinar si la insulina se adsorbe en una interfaz líquido/aire, se evaluó la influencia de la espuma en los viales de insulina radiomarcada. Usando un método de transferencia de bolsa a bolsa, se evaluó la influencia de la insulina regular y el detergente sobre la unión de la insulina del radiotrazador⁷⁵.

Para evaluar la reversibilidad de la unión, las piezas de la bolsa con insulina radiactiva unida se lavaron con agua destilada, detergente y se dejaron en remojo en detergente antes de medir la radioactividad. La insulina radiomarcada se adsorbió en la espuma y luego se liberó al volumen de la solución cuando la espuma desapareció; por lo tanto, la insulina puede quedar atrapada en una interfaz líquido/aire⁷⁶.

La adición de insulina regular disminuyó la unión de la insulina del radiotrazador a las paredes de la bolsa. La insulina unida puede eliminarse lavándola con agua y detergente, pero sumergirla en detergente no elimina una pequeña cantidad residual de la insulina unida, lo que sugiere que puede producirse una unión química mínima o la difusión de la insulina en el plástico. La unión de insulina a bolsas de plástico obedece principalmente a las leyes físicas de adsorción^{77,78}.

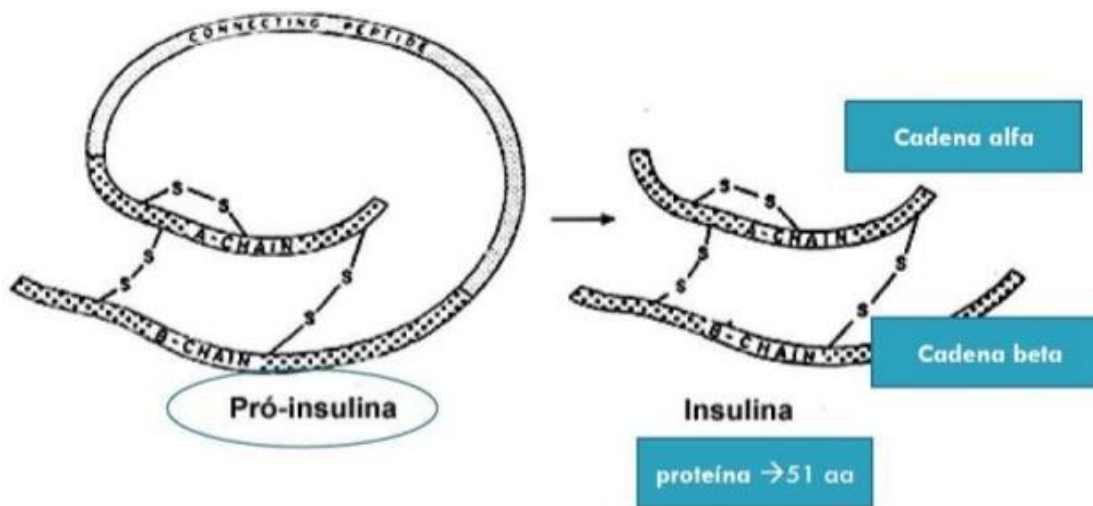


Figura 16. Estructura de la Insulina

7.3. Diazepam

El diazepam es un fármaco derivado de la 1,4-benzodiazepina que actúa como modulador alostérico positivo de los receptores GABA_A con propiedades ansiolíticas, miorrelajantes, anticonvulsivantes y sedantes⁷⁹.

El diazepam se utiliza para tratar estados de ansiedad y está considerada como la benzodiazepina más efectiva para el tratamiento de espasmos musculares. Es una de las benzodiazepinas más frecuentemente administrada tanto a pacientes ambulatorios como ingresados⁸⁰.

El diazepam se puede administrar por vía intramuscular (IM) y por vía intravenosa (IV), muchas veces la administración por vía intramuscular es demasiado lenta y errática, así que es recomendable a través de vía intravenosa lentamente a un ritmo de 2 a 5 mg por minuto en adultos y en 3 minutos en niños, la administración de este fármaco es recomendable si se hace en venas de gran calibre⁸¹.

En lo que refiere a perfusión intravenosa intermitente existen datos bibliográficos en cuanto a si es recomendable o no la administración de diazepam en infusión, ya que dependiendo de su concentración en la solución existe la posibilidad de precipitación o pérdida de potencia del diazepam. Esta vía es utilizada para el tratamiento del tétanos^{82,83}.

Algunas observaciones importantes en la administración del diazepam son:

- Contiene etanol y ácido bencílico como excipientes.
- Evitar la extravasación y la administración intra-arterial.
- El diazepam se adsorbe en los envases de plástico, por lo tanto se recomienda usar envases de vidrio y equipos de baja absorción.

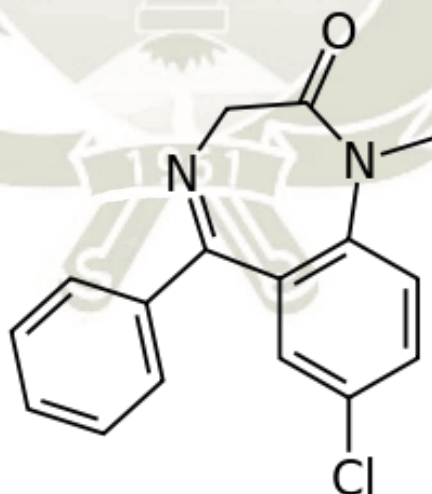


Figura 17. Estructura de Diazepam.⁸³

CAPÍTULO II

MATERIALES Y MÉTODOS

1. Materiales, reactivos y equipos

1.1. Materiales

- Vasos de precipitados de 50ml, 100ml, 200ml, 500ml
- Fiolas de 50ml, 100ml, 200ml, 500ml
- Frascos de 50ml
- Tubos de ensayo sin tapa
- Celda de cuarzo para espectrofotómetro
- Pipetas de 2ml, 5ml, 10ml, 20ml
- Micro pipetas automáticas
- Espátulas
- Equipo de perfusión

1.2. Reactivos

- Agua para inyectables
- Cloruro de Sodio 0,9%
- Diazepam
- Dinitrito Isosorbide
- Tris(2-etilhexil)trimelitato TOTM
- Diisonilftalato DINP
- Bis(2-etilhexil)ftalato DEHP
- Dioctil tereftalato DEHT

- Dietil Hidroxilamina DEHA
- Ácido 1,2 ciclohexanodicarboxílico diisoniléster DINCH
- Acido Benzoico
- Alcohol Benzílico
- Propilenglicol
- Benzoato de Sodio

1.3. Equipos

- Balanza Analítica XT220A PRECISA
- Espectrofotómetro UV2450 SHIMADZU
- Cámara Climática ICH
- Vortex Genie 2 de Fisher Brand®
- Cámara de Gases Plasma frío de baja presión
- Máquina de fabricación de films SERVITEC POLISTAT200
- Cabina de bioseguridad clase II tipo A2 de la casa ESCO®
- Equipo de Baño María Fisher Lab Armor Bead Baths
- Equipo de Ultrasonido VWR® Symphony™
- Refrigeradora de -20°C de la casa Thermo Scientific

2. Métodos

2.1. Validación de la gama del Diazepam

2.1.1. Preparación de Soluciones

Se preparó una solución stock de 40mg de Diazepam en 100mL de etanol al 96%, luego se procedió a extraer 50mL de la dilución stock, en 50mL de diluyente de agua para inyectable. Teniendo una concentración final de 200µg/mL.

A partir de ello se prepararon 4mL las siguientes diluciones: 2, 4, 8, 10, 20, 40, 60, 80, 100, 130, 150 y 200µg/mL por triplicado. Dichas diluciones fueron leídas en un espectrofotómetro a una longitud de onda de 200 – 350nm.

Tabla 1: Diluciones de Diazepam a partir del Stock

Concentraciones	Volumen del Stock (µL)	Volumen de diluyente (µL)
2 µg/mL	40 µL	3 960 µL
4 µg/mL	80 µL	3 920 µL
8 µg/mL	160 µL	3840 µL
10 µg/mL	200 µL	3 800 µL
20 µg/mL	400 µL	3 600 µL
40 µg/mL	800 µL	3 200 µL
60 µg/mL	1 200 µL	2 800 µL
80 µg/mL	1 600 µL	2 400 µL
100 µg/mL	2 000 µL	2 000 µL
130 µg/mL	2 600 µL	1 400 µL
150 µg/mL	3 000 µL	1 000 µL
200 µg/mL	4 000 µL	-

Fuente: Elaboración propia

2.2. Disolución del Diazepam

El polvo de Diazepam es insoluble en agua al ser un soluto no polar, es por eso que para su disolución se usó como disolvente etanol al 96%, es como se prepararon las soluciones de Diazepam y logrando la obtención de una solución visible y límpida para su lectura en el espectrofotómetro.

En la preparación de la solución de Diazepam en los servicios de salud, se utilizan concentraciones bajas de etanol, menores al 8%, ya que en su formulación no pueden ir grandes cantidades de este por el riesgo de toxicidad que pueda generar o las interacciones que pueda ocasionar con el mismo principio activo.

Se utilizaron distintas concentraciones de etanol (2%, 3%, 4% y 5%) con el fin de ver el comportamiento de la concentración de Diazepam al momento de ser leído en el espectrofotómetro y comprobar si existe una diferencia según la cantidad de etanol utilizado.

Para esto se prepararon soluciones stock de $200\mu\text{g/ml}$ de Diazepam con los distintos porcentajes de etanol en suero fisiológico como se muestra en la Figura 18 y de esta se sacaron diluciones de 2, 4, 6, 8, 10, 20, 40, 60, 80, 100, 130 y $150\mu\text{g/ml}$ para observar los coeficientes de relación en las distintas soluciones de Diazepam en el espectrofotómetro, esta experiencia se realizó por triplicado.



Figura 18. Preparación de soluciones de Diazepam a distintas concentraciones

2.3. Preparación de Films

Las placas y films de PVC se fabricaron en la facultad de Ingeniería Química en las instalaciones de la universidad de LILLE-1, ahí se encuentra la máquina con la cual se fabricó los films.

Para su fabricación se utilizó una POLYSTAT P200T de SERVITEC, ésta consta de prensas de platos calientes, este es un equipo compacto para la producción de muestras planas que se utilizan en todo el mundo en el ámbito de la investigación y desarrollo, control de calidad y control de producción.

Esta prensa tiene una superficie de trabajo de 200 x 200mm, el equipo consta de un sistema hidráulico integrado y de funcionamiento suave que proporciona una presión hidráulica de 400 bares, la cual permite una fuerza de prensado de 200kN (presión de trabajo 500N/cm²). Esta fuerza de trabajo se puede regular entre el 10 y el 100%.

El equipo incluye un sistema de enfriamiento de agua que permite un enfriamiento rápido bajo presión constante.

Para la preparación de las placas se utilizaron 150g de gránulos de PVC en combinación con el plastificante que deseamos analizar, estas de una dimensión de 200 x 200 x 5 mm de espesor. El proceso de compresión se realizó en una prensa de platos calientes. En la Figura 19 puede observarse la prensa utilizada para la fabricación de placas. En la prensa de platos calientes se puede controlar la temperatura de cada uno de ellos y la presión de compactación.



Figura 19. Prensa para fabricación de Films

Se utilizó los platos a una temperatura de 175°C para el proceso de fundición, este proceso fue realizado durante 5 minutos, cuando el material está completa y homogéneamente fundido se cierra la prensa a baja velocidad (40mm/minuto), se desconectan los platos calefactados y se comienzan a refrigerar los platos con agua de red. La velocidad de enfriamiento que se consigue es de 10°C/minuto. Luego se programó para que sea prensado a una presión de 10KW durante 10 minutos, ésta presión de compactación se mantiene constante desde el momento del cierre inicial del molde, hasta que la temperatura de la masa fundida está por debajo de la temperatura de fusión. De esta forma se consigue compactar de forma adecuada la placa obteniendo un espesor uniforme de 5mm.

Luego se utilizó un molde para elaborar placas planas en las cuales utilizamos el mismo método, calentamos el molde a la misma temperatura y le damos 8 minutos de tiempo y luego programamos el equipo con 15 minutos de compresión a 15KW.

2.4. Interacción del Diazepam con placas de PVC

2.4.1. Interacción a diferentes concentraciones de Diazepam en 5% de Etanol

Para tener la certeza de la interacción entre el Diazepam con el plastificante PVC, se preparó una solución stock de 2 500µg/mL, donde se pesó 125mg de Diazepam que se disolvió en 50mL de etanol al 96 %.

A partir de la solución stock, se prepararon 100mL de tres concentraciones: 25, 50 y 70µg/mL, de cada una de estas se vertió 20mL en un frasco por triplicado con una placa de 1cm x 1cm de PVC, al mismo tiempo se hizo uso de tres frascos control negativos para evitar resultados falsos positivos.

Tabla 2: Concentraciones de Diazepam expuestas con Etanol

Concentraciones	Volumen del Stock (µL)	Volumen de diluyente (mL)
25µg/mL	1mL	99mL
50µg/mL	2mL	98mL
70µg/mL	3mL	97mL

Fuente: Elaboración propia

Posterior a ello, se llevó al espectrofotómetro para la lectura de absorbancia a una longitud de onda de 200 - 350nm. Dichos resultados fueron leídos durante siete días consecutivos y conservados en una cámara climática a 25°C con 60% de humedad, ello para conservación de sus propiedades físico químicas del fármaco y evitar degradación alguna.

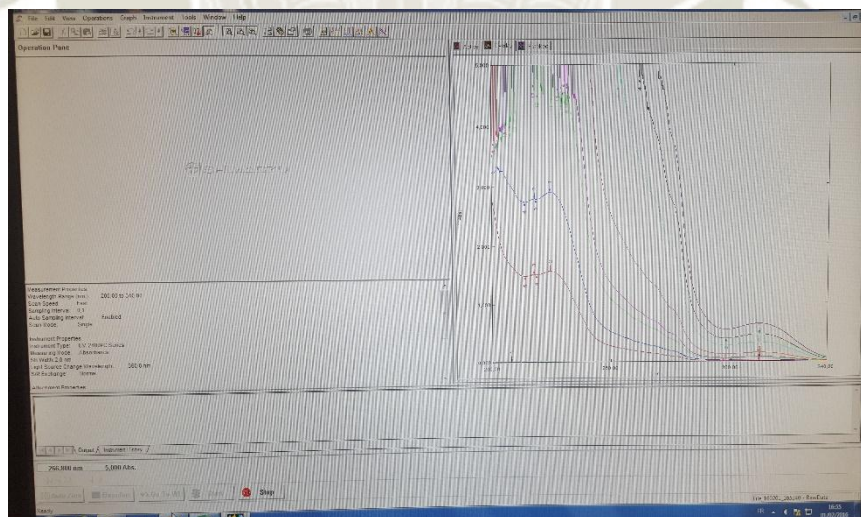


Figura 20. Lectura de Diazepam

2.4.2. Interacción del Diazepam según la cantidad de etanol en la solución.

Se trabajó con 3 soluciones a 50µg/ml de Diazepam, en las cuales se utilizó etanol al 5%, al 50% y 96% y se homogenizó la muestra hasta su completa disolución, las muestras de 5% y 50% fueron llevadas a volumen con suero fisiológico cantidad suficiente para completar el volumen.

Una vez obtenidas las soluciones se utilizó 20ml de cada una de ellas en frascos diferentes, 3 frascos como control negativo y 3 frascos conteniendo una placa de PVC.

Se realizó una lectura a tiempo 0 (T₀) en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 200 a 350nm. Luego se guardó los frascos en la cámara climática a 25°C y 60 % de humedad. Y se repitió la lectura a las 24h, al segundo, tercero, sexto, séptimo y finalmente al octavo día.

2.5. Plastificantes

2.5.1. Longitud de onda de los plastificantes.

Se preparó soluciones conteniendo los plastificantes sin Diazepam para verificar que la longitud de onda en la cual estos son detectados, no sea la misma longitud de onda en la cual es detectado el Diazepam.

Los plastificantes son líquidos y la manera de utilizarlos en solución para su lectura, es con una mezcla de una cantidad del plastificante con acetonitrilo. Se utilizó las siguientes cantidades en cada una de las soluciones.

- 50mg de TOTM en 100ml de acetonitrilo.
- 50mg de DINP en 100ml de acetonitrilo.
- 50mg de DEHP en 100ml de acetonitrilo.
- 50mg de DEHT en 100ml de acetonitrilo.
- 500mg de DEHA en 50ml de acetonitrilo.
- 500mg de DINCH en 50ml de acetonitrilo.

Se homogenizó todas las soluciones y se procedió a hacer una lectura en el espectrofotómetro en una longitud de onda de 200 a 350nm.

Para el desecho de estas soluciones, al ser los plastificantes considerados como contaminantes tóxicos se procedió a eliminar las propiedades de dichos plastificantes en el material utilizado, lavándolo dentro de una cámara de protección con tetrahidrofurano y metanol.

2.5.2. Interacción de Diazepam en diferentes plastificantes.

Se prepararon soluciones de Diazepam a 50µg/ml con 5% de Etanol con suero fisiológico, y de cada una de estas soluciones se dispuso por triplicado 20ml en frascos los cuales serán nuestro control negativo y 3 frascos también con 20ml conteniendo placas de PVC que contengan una cantidad determinada de plastificante.

Se realizó una primera lectura en T(0) en el espectrofotómetro a una longitud de onda entre 200 a 350nm; Se guardaron los frascos en la cámara climática a 25° y 60% de humedad para hacerle una lectura de la absorbancia cada 24h durante 7 días.

2.6. Preparación de films y tratamiento gas plasma

Se prepararon diferentes tipos de films en el equipo POLYSTAT P200T tales como:

- TOTM
- DEHT
- DINP
- DEHP
- Essai
- ATBC
- DINCH
- DEHA

Luego se procedió a someter los films a una cabina especial para tratamiento de plasma frío bajo presión utilizando las siguientes condiciones:

- Potencia: 300 Watts
- Tiempo: 120 segundos
- Gas: 100% Argón
- Flujo: 300SCCM (Centímetros cúbico estándar por minuto)
- Presión: 110 mToRR

2.7. Interacción del Diazepam con films tratados con gas plasma y no tratados

Una vez preparados los films se preparó una solución de 50 μ g/ml de concentración de Diazepam disueltos en 5% Etanol al 96% y se procedió a llenar frascos conteniendo 20ml de dicha solución.

Se hizo esta experiencia con las láminas de TOTM y DINCH no tratadas en la cámara de plasma frío bajo presión. Para ello se cortó el film de forma circular teniendo 1mm de diámetro como se muestra en la Figura 21 y se procedió a poner estos dentro de los frascos conteniendo 20ml de solución de Diazepam 50 μ g/ml, uno por frasco, se utilizó 3 muestras por cada uno de los films.

Se guardaron las muestras dentro de una cámara climática a 25°C y 60% de humedad y se realizaron lecturas en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 200 a 350nm de cada una de las muestras a las 24h, segundo, tercero, sexto y séptimo día, guardando las muestras luego de cada lectura en la cámara climática ya mencionada.

Se procedió a realizar la metodología para comprobar la desorción del Diazepam en los films no tratados sumergiéndolos en frascos que contienen 20ml de suero fisiológico y sometiéndolos a ultrasonido realizando lecturas en el espectrofotómetro de todas las muestras en diferentes intervalos de hora.

Luego se hizo el mismo procedimiento de absorción para ver el comportamiento del Diazepam en los films de TOTM y DINCH.

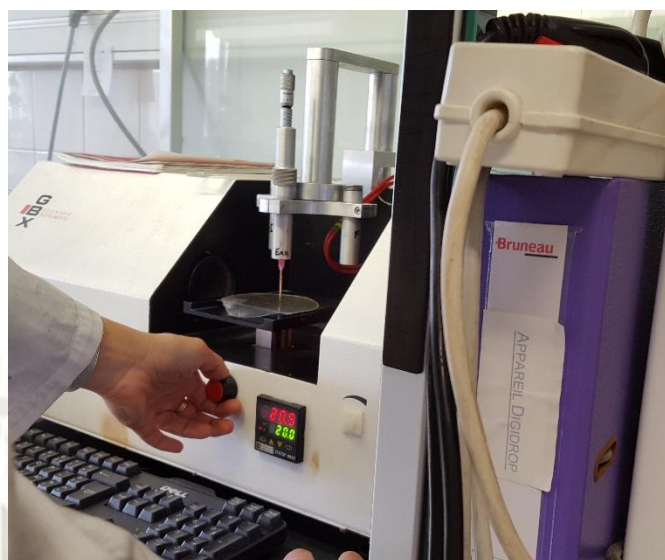


Figura 21. Corte circular de los films

2.8. Métodos estadísticos

Los resultados fueron expresados como media \pm SEM, además de las pruebas de significancia como la prueba de análisis de varianza (ANOVA) de una vía seguido del test de TUKEY para comparaciones múltiples, a una $p < 0.05$, para esto se utilizó el software estadístico SigmaPlot 12.5.

CAPÍTULO III

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Espectro del Diazepam

Se determinó el espectro del Diazepam para corroborar su longitud de onda máxima (nm) como se muestra en la **Figura 22**, cuya longitud máxima alcanzada es de 314nm tal cual como lo refieren antecedentes investigativos.

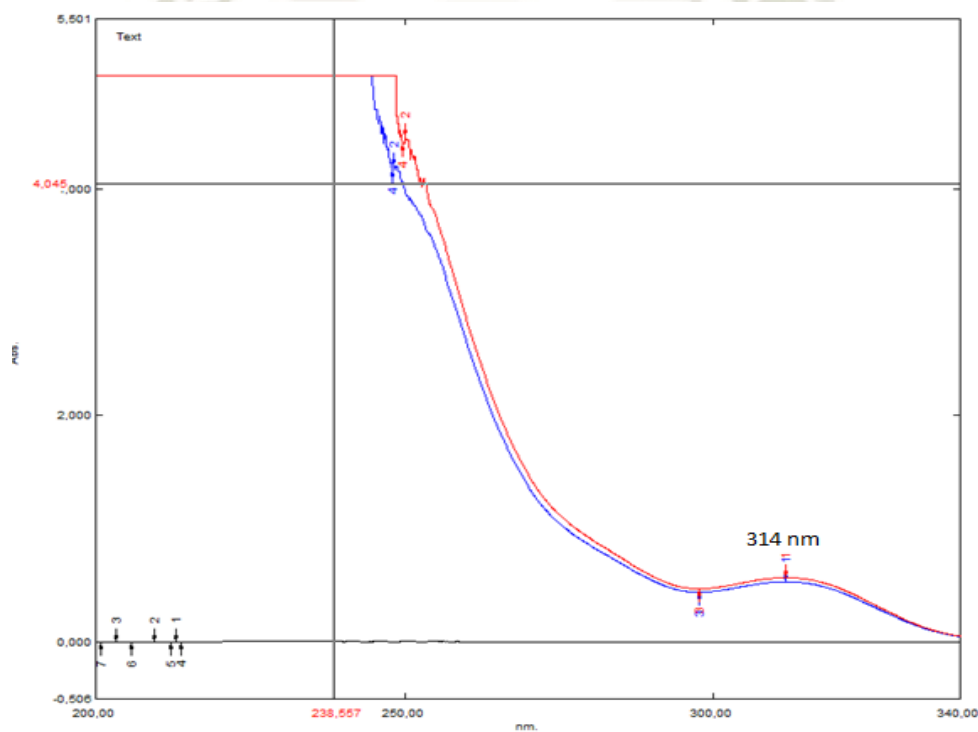


Figura 22. Longitud de onda máxima del Diazepam, se determinó la longitud de onda máxima del Diazepam para confirmar los antecedentes investigativos y la presencia de tal fármaco, cuya longitud de onda máxima es de 314nm.

1. Pruebas Preliminares

Determinada la longitud de onda máxima, se procedió a realizar las pruebas preliminares donde se utilizaron las distintas concentraciones 2, 4, 8, 10, 20, 40, 60, 80, 100, 130, 150 y 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de Diazepam con las diferentes concentraciones de etanol (2%, 3%, 4% y 5%) como se muestra en la **Tabla 3**, donde las absorbancias por cada concentración del Diazepam fueron realizadas por triplicado, así mismo se determinó el promedio y desviación estándar de las lecturas obtenidas.



Tabla 3: Lectura de Absorbancia de distintas concentraciones de Diazepam con distintas concentraciones de etanol

% EtOH	2 µg/ml	4 µg/ml	8 µg/ml	10 µg/ml	20µg/ml	40 µg/ml	60 µg/ml	80 µg/ml	100 µg/ml	130 µg/ml	150 µg/ml	200 µg/ml
5 % EtOH	0.0420	0.0220	0.0570	0.0760	0.1450	0.2900	0.4450	0.5880	0.7380	0.9430	1.0810	1.3530
	0.0000	0.0150	0.0410	0.0610	0.1300	0.3090	0.4560	0.6040	0.7720	1.0100	1.1200	1.5440
	0.0170	0.0250	0.0630	0.0770	0.1500	0.3240	0.4690	0.6290	0.8050	1.0260	1.1870	1.5680
	0.0197	0.0207	0.0537	0.0713	0.1417	0.3077	0.4567	0.6070	0.7717	0.9930	1.1293	1.4883
	1.49%	0.38%	0.84%	0.69%	0.78%	1.18%	0.82%	1.47%	2.24%	3.33%	3.84%	9.02%
4 % EtOH	-0.0010	0.0140	0.0510	0.0640	0.1490	0.3140	0.4690	0.6230	0.7860	1.0320	1.1870	1.5720
	0.0180	0.0230	0.0470	0.0720	0.1400	0.2880	0.4500	0.6010	0.7630	0.9890	1.1430	1.4670
	0.0140	0.0270	0.0660	0.0680	0.1450	0.2960	0.4500	0.6040	0.7650	0.9870	1.1350	1.4510
	0.0103	0.0213	0.0547	0.0680	0.1447	0.2993	0.4563	0.6093	0.7713	1.0027	1.1550	1.4967
	0.76%	0.49%	0.76%	0.27%	0.31%	0.98%	0.84%	0.91%	0.98%	1.96%	2.13%	5.02%
3 % EtOH	0.0250	0.0490	0.0500	0.0670	0.1420	0.3040	0.4560	0.6170	0.8050	1.0110	1.1640	1.5600
	0.0060	0.0230	0.0520	0.0700	0.1530	0.3080	0.4070	0.6230	0.7890	1.0280	1.1790	1.5210
	0.0080	0.0200	0.0520	0.0660	0.1500	0.3120	0.4650	0.6320	0.8030	1.0330	1.2050	1.5690
	0.0130	0.0307	0.0513	0.0677	0.1483	0.3080	0.4427	0.6240	0.7990	1.0240	1.1827	1.5500
	0.80%	1.22%	0.09%	0.16%	0.42%	0.27%	2.38%	0.53%	0.67%	0.87%	1.49%	1.93%
2 % EtOH	0.0170	0.0320	0.0630	0.0780	0.1570	0.3170	0.4690	0.6330	0.7900	1.0080	1.1860	1.5660
	0.0130	0.0340	0.0590	0.0730	0.1520	0.3020	0.4560	0.6090	0.7530	0.9760	1.1270	1.4890
	0.0220	0.0340	0.0630	0.0760	0.1610	0.3170	0.4740	0.6300	0.7860	1.0150	1.1890	1.5690
	0.0173	0.0333	0.0617	0.0757	0.1567	0.3120	0.4663	0.6240	0.7763	0.9997	1.1673	1.5413
	0.31%	0.09%	0.18%	0.18%	0.31%	0.67%	0.69%	1.00%	1.56%	1.58%	2.69%	3.49%

Fuente: Elaboración Propia

Variación del % de Etanol (Solución de suero Isotónica)

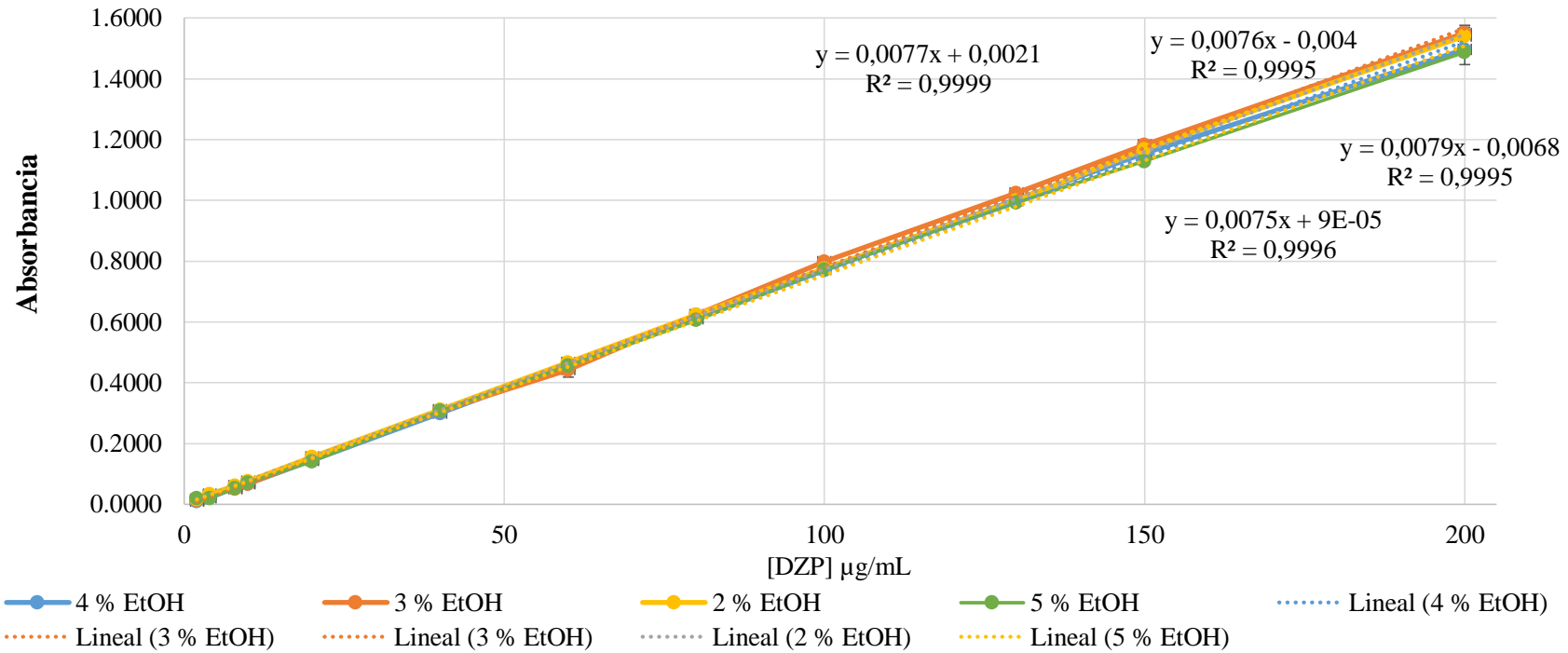


Figura 23. Curvas de calibración de las distintas concentraciones de Diazepam, se trabajaron con diferentes porcentajes de Etanol; se determinó las distintas ecuaciones de todas las concentraciones por cada porcentaje de etanol. Se muestra el R^2 por cada ecuación cuyo valor es menor a 1. Los valores representan el promedio \pm S.E.M. * ($p < 0.05$)

La **Figura 23** muestra que los resultados de las curvas de calibración de las diferentes concentraciones del Diazepam con cada porcentaje de concentración del Etanol, se presenta en la mayoría de los casos un coeficiente de correlación (R) cercano a uno lo cual indica una buena relación entre de cada concentración (x) del Diazepam y su respuesta de disolución con cada porcentaje de etanol (y); por lo tanto, el modelo planteado muestra que así se use porcentaje bajos o altos de etanol dentro de los rangos utilizados en lo que refiere a porcentaje, la concentración del Diazepam no varía, es decir, dicho fármaco es soluble en cualquier porcentaje de etanol. Lo que nos permitirá identificar con mayor facilidad el espectro y la longitud de onda de absorción de dicho compuesto de interés.

2. Validación del Diazepam

Tabla 4: Lectura de absorbancias de distintas concentraciones del Diazepam

Concentración (µg/ml)	Abs. 1	Abs. 2	Abs. 3	Abs. 4	Abs. 5	Abs. 6	Promedio	Desviación Estándar
2µg/mL	0.040	0.028	0.022	0.056	0.023	0.027	0.033	1.31%
4µg/mL	0.040	0.030	0.031	0.038	0.038	0.036	0.036	0.41%
8µg/mL	0.081	0.062	0.064	0.067	0.065	0.066	0.068	0.68%
10µg/mL	0.078	0.079	0.078	0.091	0.081	0.081	0.081	0.49%
20µg/mL	0.156	0.164	0.161	0.162	0.159	0.160	0.160	0.27%
40µg/mL	0.312	0.314	0.315	0.322	0.331	0.322	0.319	0.71%
60µg/mL	0.479	0.477	0.476	0.473	0.480	0.480	0.478	0.27%
80µg/mL	0.636	0.641	0.633	0.630	0.640	0.635	0.636	0.42%
100µg/mL	0.790	0.798	0.797	0.782	0.786	0.782	0.789	0.71%
130µg/mL	1.029	1.022	1.024	1.018	1.033	1.024	1.025	0.53%
150µg/mL	1.189	1.191	1.181	1.177	1.182	1.185	1.184	0.52%
200µg/mL	1.569	1.580	1.566	1.577	1.579	1.569	1.573	0.60%

Fuente: Elaboración propia

Se prepararon distintas disoluciones para obtener la curva de calibración mediante el método espectrofotométrico a una longitud de onda de 250 a 350nm, en la que se realizó seis repeticiones por cada concentración, para luego determinar el promedio de las absorbancias por cada concentración como se muestra en la **Tabla 4**, así mismo también se determinó la desviación estándar que es relativamente baja, lo que quiere decir es que los porcentajes de variación entre las lecturas de absorbancias dadas es mínimo y aceptable.

En la **Figura 24** se muestra la curva de calibración realizada con concentraciones de 2µg/mL, 4µg/mL, 8µg/mL, 10µg/mL, 20µg/mL, 40µg/mL, 60µg/mL, 80µg/mL, 100µg/mL, 130µg/mL, 150µg/mL y 200µg/mL de Diazepam con 5% de etanol y sus absorbancias obtenidas a una longitud de onda de 314nm. La linealidad se comprueba tras la realización de la preparación de las concentraciones mencionadas del Diazepam, en 5% de etanol. Cada una de las soluciones se leen por triplicado en el espectrofotómetro y se registran las respuestas correspondientes.

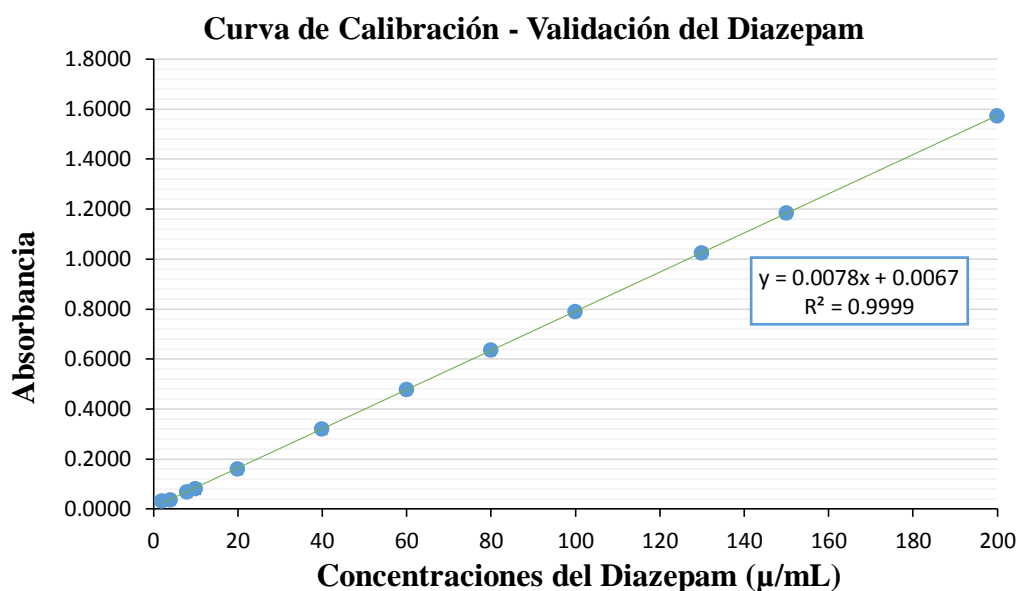


Figura 24. Validación gamma del Diazepam; la curva de calibración obtenida de la validación del Diazepam con distintas concentraciones (2µg/mL, 4µg/mL, 8µg/mL, 10µg/mL, 20µg/mL, 40µg/mL, 60µg/mL, 80µg/mL, 100µg/mL, 130µg/mL, 150µg/mL y 200µg/mL) presenta la ecuación lineal $y = 0.0078x + 0.0067$ y $R^2 = 0.9999$, lo que se interpreta que dichas concentraciones fueron cuidadosamente preparadas y confiables, al mismo tiempo con una precisión aceptable.

3. Interacción del Diazepam con el PVC/DINCH

3.1. Absorción.

Una vez realizada la validación de la curva de calibración del Diazepam, se procedió a trabajar con tres concentraciones de Diazepam: 25, 50 y 70 μ g/mL con 5% de etanol.

Para cada concentración de Diazepam: 3 viales que contienen una placa de PVC/DINCH y 3 viales de control (sin placa). La medición de la absorbancia fue realizada a 314 nm (espectro) de cada solución de Diazepam en Tiempo cero (t_0), luego en el día 1, día 4, día 5, día 6, día 7, cada uno de ellos en su matraz correspondientes. En dicha parte experimental se puede observar que las concentraciones de 25, 50 y 70 μ g/ml en ausencia de placa, es decir los controles propiamente dichos, mantienen su concentración inicial al pasar los días, sin embargo las concentraciones que fueron expuestas a las placas de PVC/DINCH mostraron interacción ya que las concentraciones iniciales cambiaron al pasar los días.

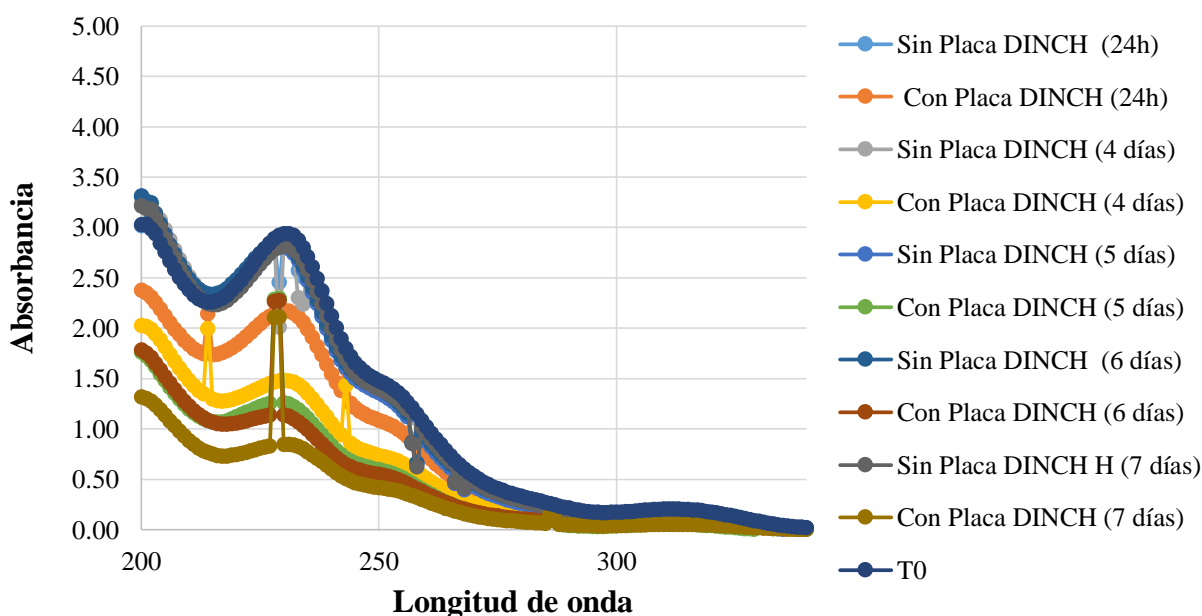


Figura 25. Espectro de 25 μ g/ml de Diazepam en presencia y ausencia de la placa PVC /DINCH, muestra que las absorbancias del Diazepam en presencia de la placa PVC /DINCH van decreciendo conforme van pasando los días tras su interacción con dicha placa.

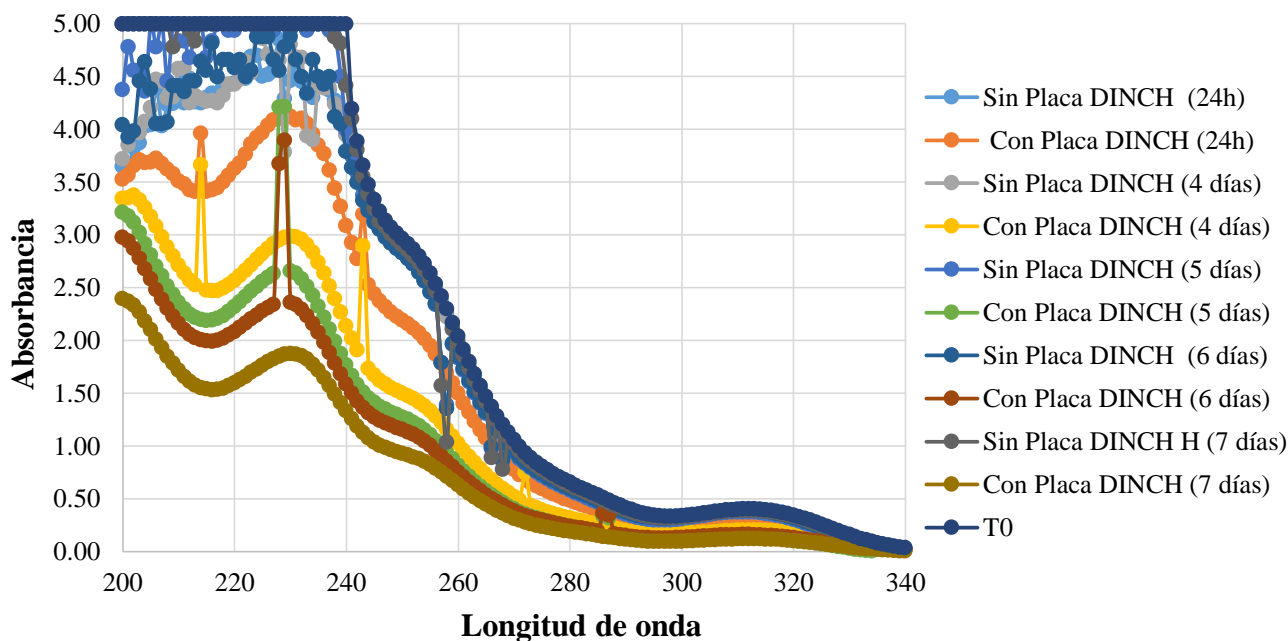


Figura 26. Espectro de 50µg/ml de Diazepam en presencia y ausencia de la placa PVC /DINCH, muestra que las absorbancias del Diazepam en presencia de la placa PVC /DINCH van decreciendo conforme van pasando los días tras su interacción con dicha placa.

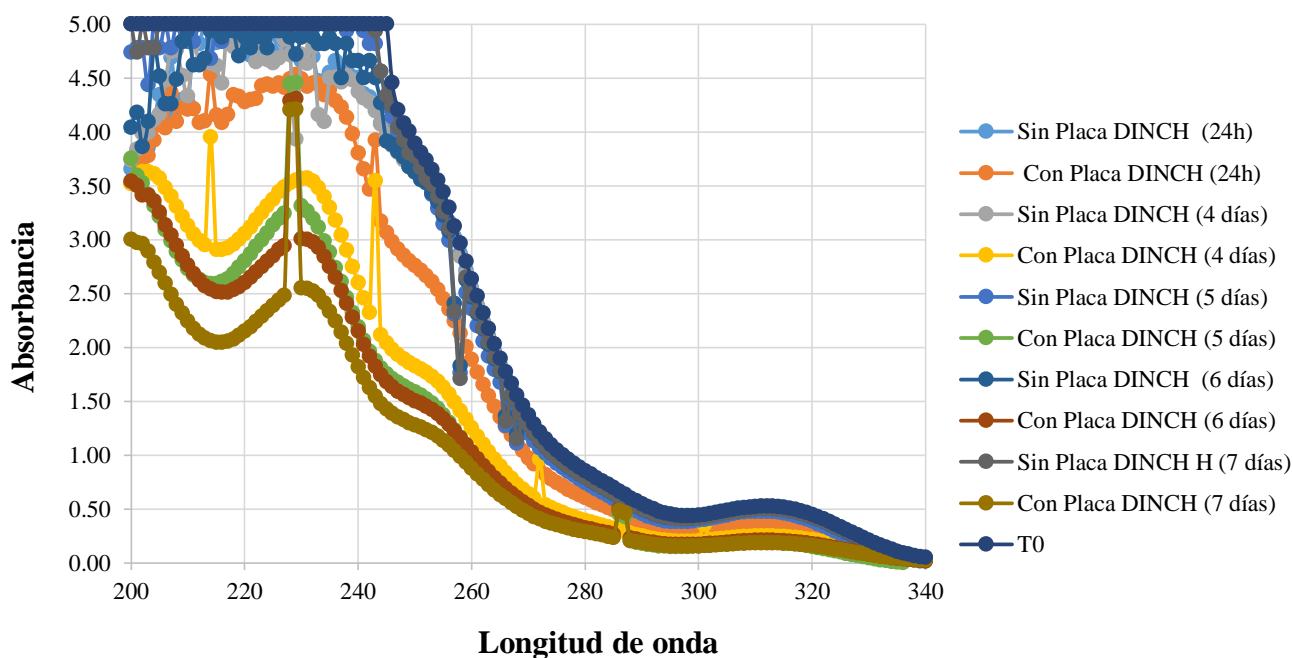


Figura 27. Espectro de 70µg/ml de Diazepam en presencia y ausencia de la placa PVC /DINCH, muestra que las absorbancias del Diazepam en presencia de la placa PVC /DINCH van decreciendo conforme van pasando los días tras su interacción con dicha placa.

En la **Figura 25**, **Figura 26** y **Figura 27**, se muestra el pico de absorbancia del Diazepam coincidiendo la longitud de onda de 314nm, así mismo se aprecia la relación de absorbancias con distintas concentraciones de Diazepam,

Absorción del Diazepam tras 24 horas de exposición

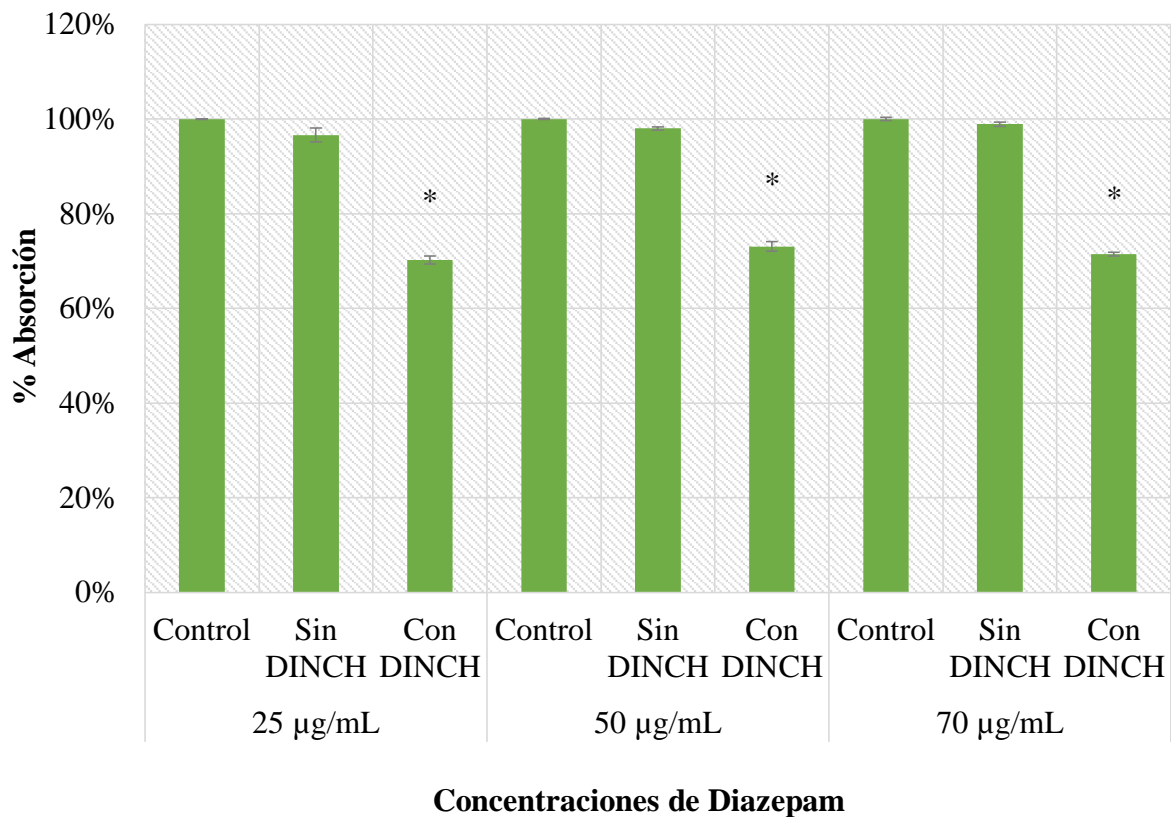


Figura 28. Absorción del Diazepam tras 24 horas de exposición a PVC /DINCH, se utilizaron 03 concentraciones, 25, 50 y 70µg/mL en ausencia y presencia de PVC/DINCH. Los valores representan el promedio \pm S.E.M. * ($p < 0.05$).

La **Figura 28**, muestra que el Diazepam en concentraciones de 25, 50 y 70µg/mL, en ausencia de la placa de PVC/DINCH no tiene diferencia significativa con el grupo control, es decir las absorbancias son semejantes, no hay pérdida de la concentración del Diazepam; sin embargo, las concentraciones que fueron expuestas tras 24 horas en presencia de una placa de PVC/DINCH, si muestran diferencia significativa, es decir hay

perdida de la concentración del Diazepam tras una interacción con la placa o plastificante PVC/DINCH.

Absorción del Diazepam tras 4 días de exposición

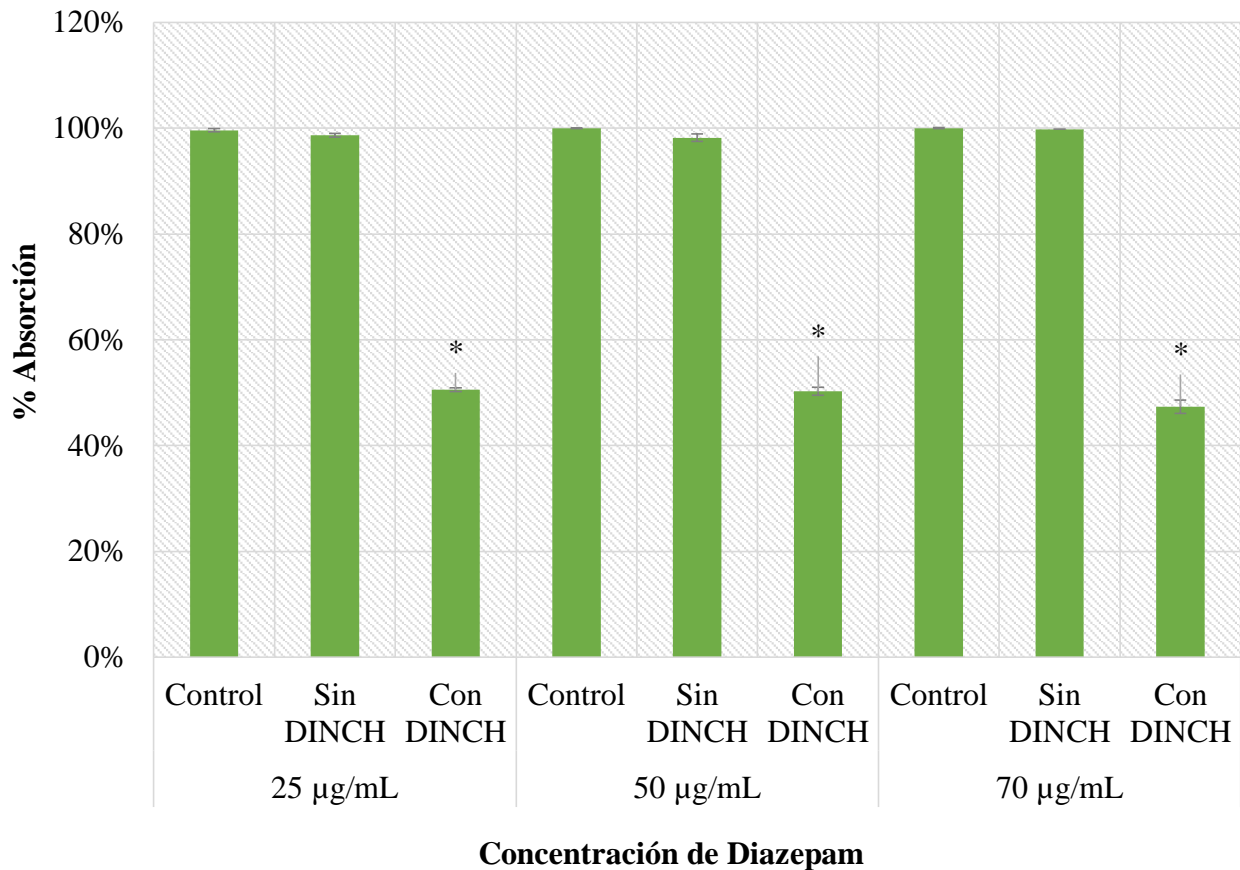


Figura 29. Absorción del Diazepam tras 04 días de exposición a PVC /DINCH, se utilizaron 03 concentraciones, 25, 50 y 70µg/mL en ausencia y presencia de PVC/DINCH. Los valores representan el promedio ± S.E.M. * ($p < 0.05$).

La **Figura 29**, muestra que el Diazepam en concentraciones de 25, 50 y 70µg/mL, en ausencia de la placa de PVC/DINCH no tiene diferencia significativa con el grupo control, es decir las absorbancias son semejantes, no hay pérdida de la concentración del Diazepam; sin embargo, las concentraciones que fueron expuestas tras 04 días en presencia de una placa de PVC/DINCH, si muestran diferencia significativa, es decir hay pérdida de la concentración del Diazepam tras una interacción con la placa de PVC/DINCH.

Absorción del Diazepam tras 05 días de exposición

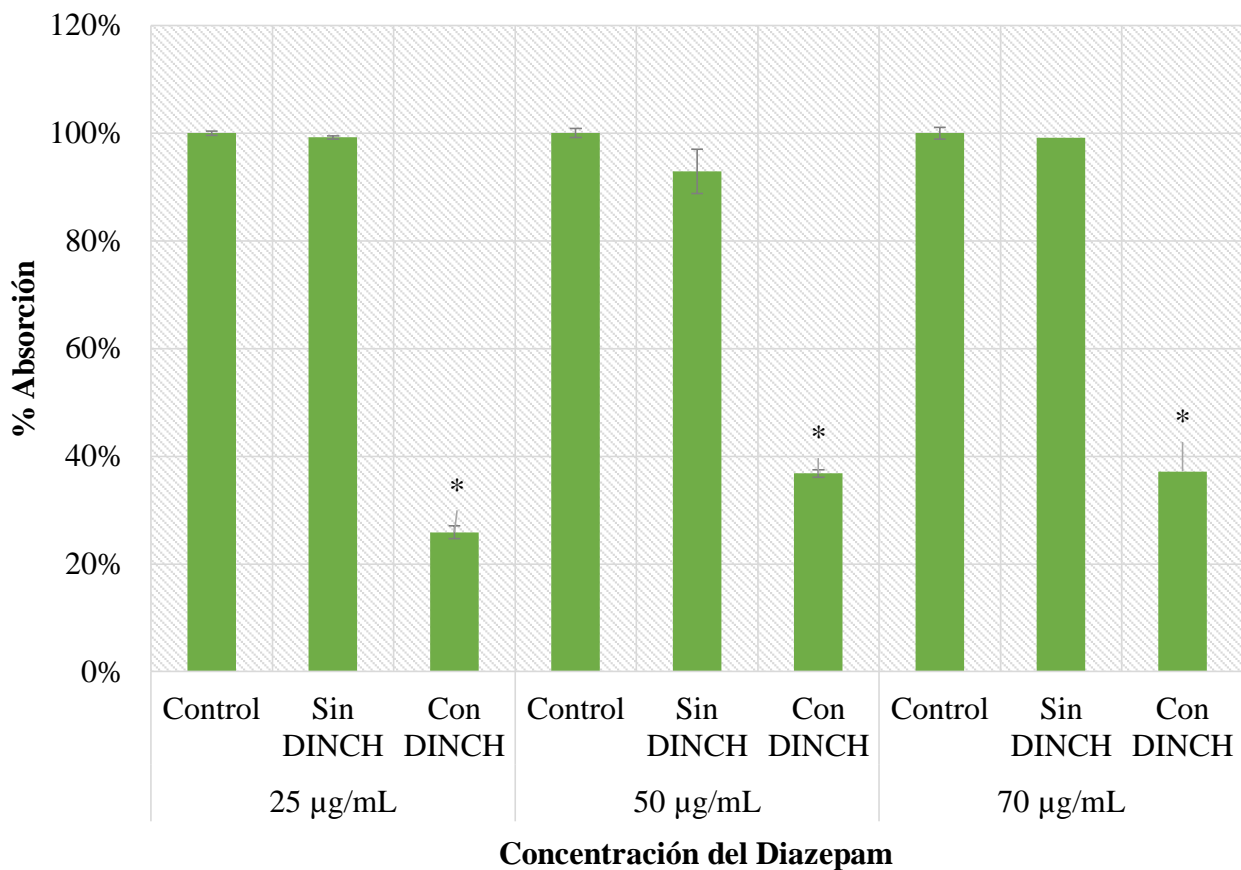


Figura 30. Absorción del Diazepam tras 05 días de exposición a PVC /DINCH, se utilizaron 03 concentraciones, 25, 50 y 70µg/mL en ausencia y presencia de PVC/DINCH. Los valores representan el promedio \pm S.E.M. * ($p < 0.05$).

La **Figura 30**, muestra que el Diazepam en concentraciones de 25, 50 y 70µg/mL, en ausencia de la placa de PVC/DINCH no tiene diferencia significativa con el grupo control, es decir las absorbancias son semejantes, no hay pérdida de la concentración del Diazepam; sin embargo, las concentraciones que fueron expuestas tras 05 días en presencia de una placa de PVC/DINCH, si muestran diferencia significativa, es decir hay pérdida de la concentración del Diazepam tras una interacción con la placa de PVC/DINCH.

Absorción del Diazepam tras 06 días exposición

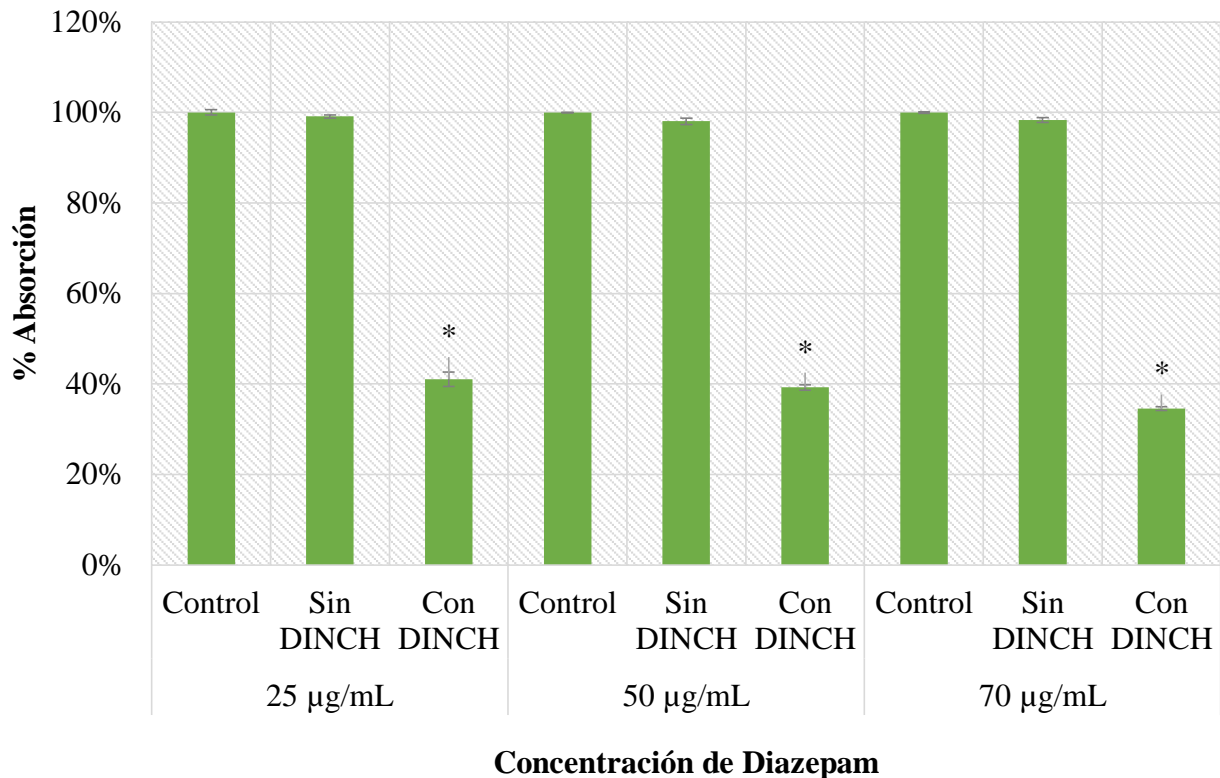


Figura 31. Absorción del Diazepam tras 06 días de exposición a PVC /DINCH, se utilizaron 03 concentraciones, 25, 50 y 70µg/mL en ausencia y presencia de PVC/DINCH. Los valores representan el promedio ± S.E.M. * ($p < 0.05$).

La **Figura 31**, muestra que el Diazepam en concentraciones de 25, 50 y 70µg/mL, en ausencia de la placa de PVC/DINCH no tiene diferencia significativa con el grupo control, es decir las absorbancias son semejantes, no hay pérdida de la concentración del Diazepam; sin embargo, las concentraciones que fueron expuestas tras 06 días en presencia de una placa de PVC/DINCH, si muestran diferencia significativa, es decir hay pérdida de la concentración del Diazepam tras una interacción con la placa de PVC/DINCH.

Absorción del Diazepam tras 07 días de exposición

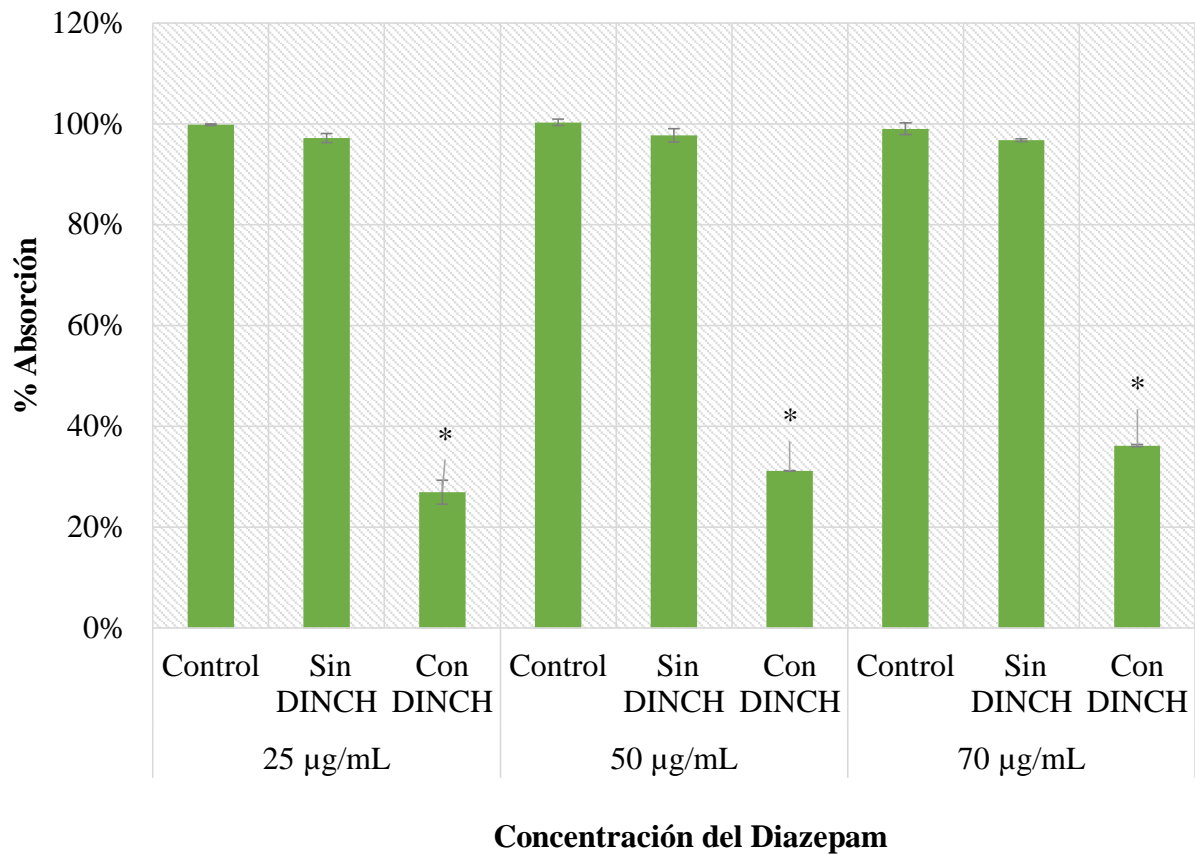


Figura 32. Absorción del Diazepam tras 07 días de exposición a PVC /DINCH, se utilizaron 03 concentraciones, 25, 50 y 70µg/mL en ausencia y presencia de PVC/DINCH. Los valores representan el promedio ± S.E.M. * ($p < 0.05$).

La **Figura 32**, muestra que el Diazepam en concentraciones de 25, 50 y 70µg/mL, en ausencia de la placa de PVC/DINCH no tiene diferencia significativa con el grupo control, es decir las absorbancias son semejantes, no hay pérdida de la concentración del Diazepam; sin embargo, las concentraciones que fueron expuestas tras 07 días en presencia de una placa de PVC/DINCH, si muestran diferencia significativa, es decir hay pérdida de la concentración del Diazepam tras una interacción con la placa de PVC/DINCH.

También se aprecia, que al pasar los días, las concentraciones del Diazepam van aminorándose cada día más que el otro, es decir, se realiza la comparación de concentraciones del Diazepam con respecto a la exposición de la solución con una placa de PVC/DINCH, ello para verificar la existencia de una interacción con tal material utilizado en dispositivos médicos. Las concentraciones de Diazepam que no tuvieron contacto con la placa de PVC/ DINCH mostraron mantener su concentración al paso del tiempo; sin embargo las que fueron expuestas mostraron una disminución de sus concentraciones iniciales al paso de los días, puesto a que la placa PVC/DINCH interactúa con el Diazepam logrando retener parte de la concentración, permitiendo así no lograr una exposición a la dosis real.

4. Interacción del Diazepam según la cantidad de etanol en la solución.

Dada la exposición del Diazepam a la placa de PVC/DINCH y la problemática que hay tras la interacción entre el fármaco y el dispositivo médico para su administración, se decidió comprobar si dicha interacción dependía de la cantidad de Etanol utilizada en la solución con 50µg/mL de Diazepam.

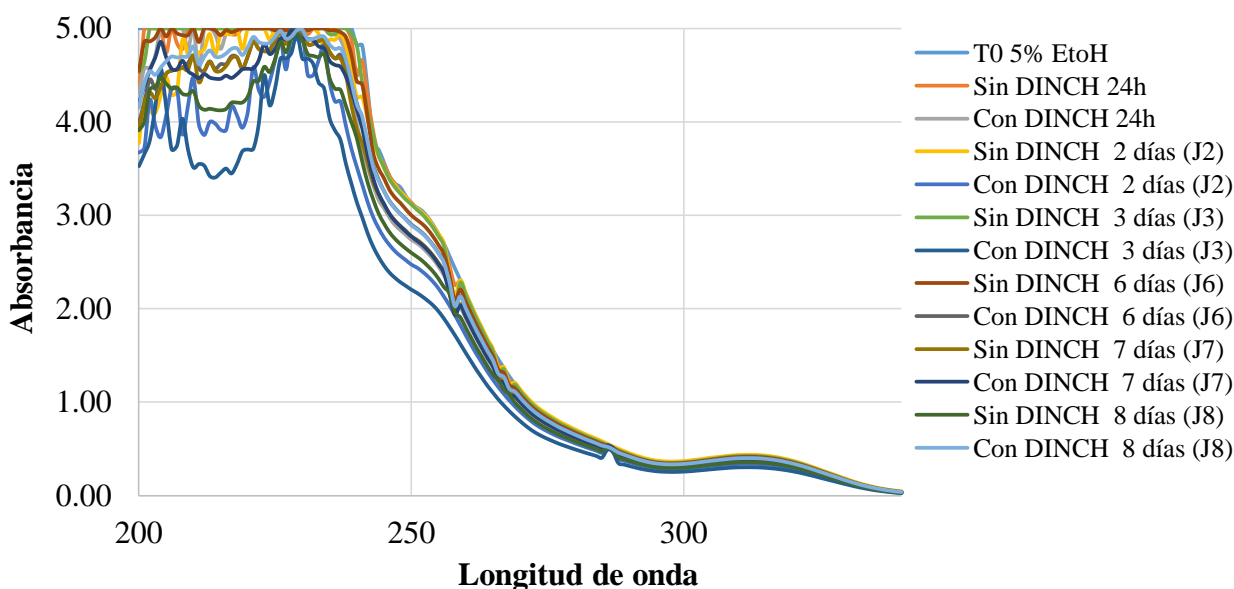


Figura 33. Espectro de 50µg/ml de Diazepam en presencia y ausencia de la placa PVC /DINCH disuelta en 5% de Etanol, muestra que las absorbancias del Diazepam en presencia de la placa PVC /DINCH van decreciendo conforme van pasando los días tras su interacción con dicha placa.

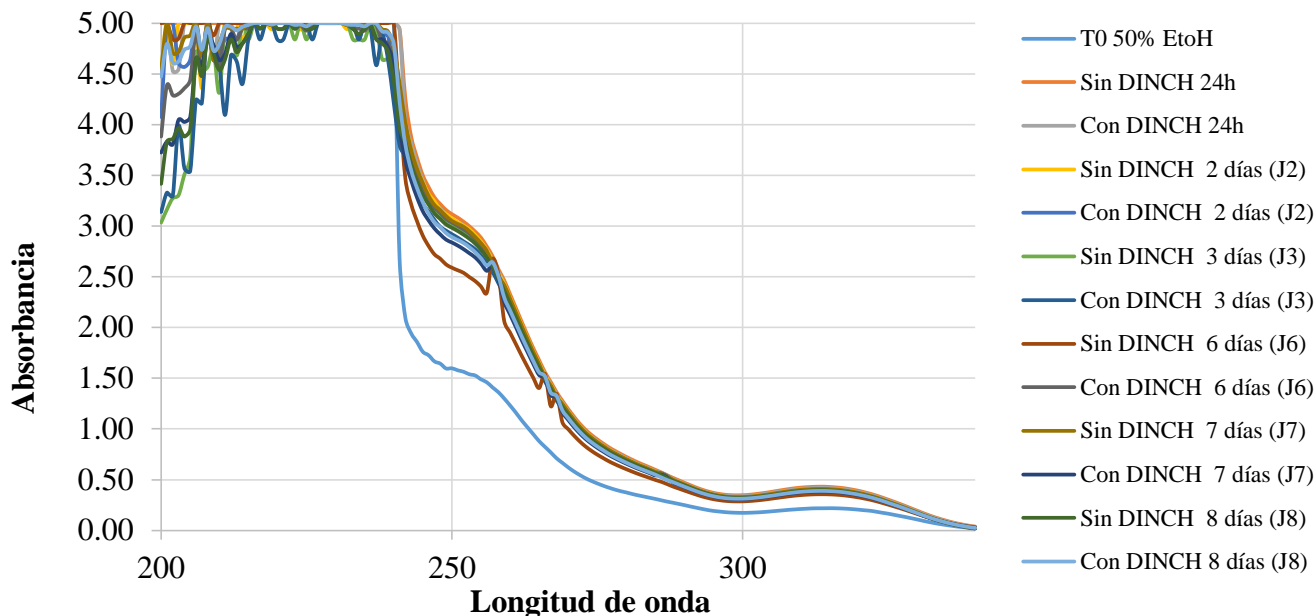


Figura 34. Espectro de 50µg/ml de Diazepam en presencia y ausencia de la placa PVC /DINCH disuelto en Etanol al 50%, muestra que las absorbancias del Diazepam en presencia de la placa PVC /DINCH se mantienen constantes conforme van pasando los días tras su interacción con dicha placa.

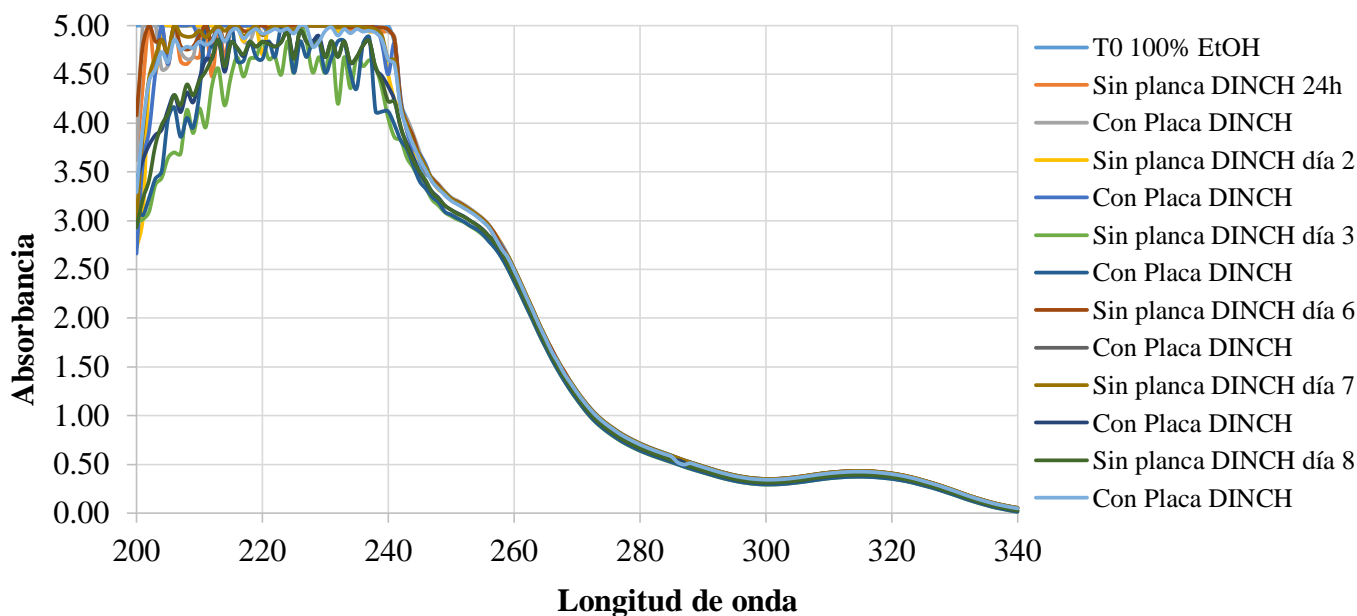


Figura 35. Espectro de 50µg/ml de Diazepam en presencia y ausencia de la placa PVC /DINCH disuelto en Etanol al 100%, muestra que las absorbancias del Diazepam en presencia de la placa PVC /DINCH van decreciendo conforme van pasando los días tras su interacción con dicha placa.

Exposición de 50 µg/mL de Diazepam en concentraciones diferentes de etanol en 24 horas

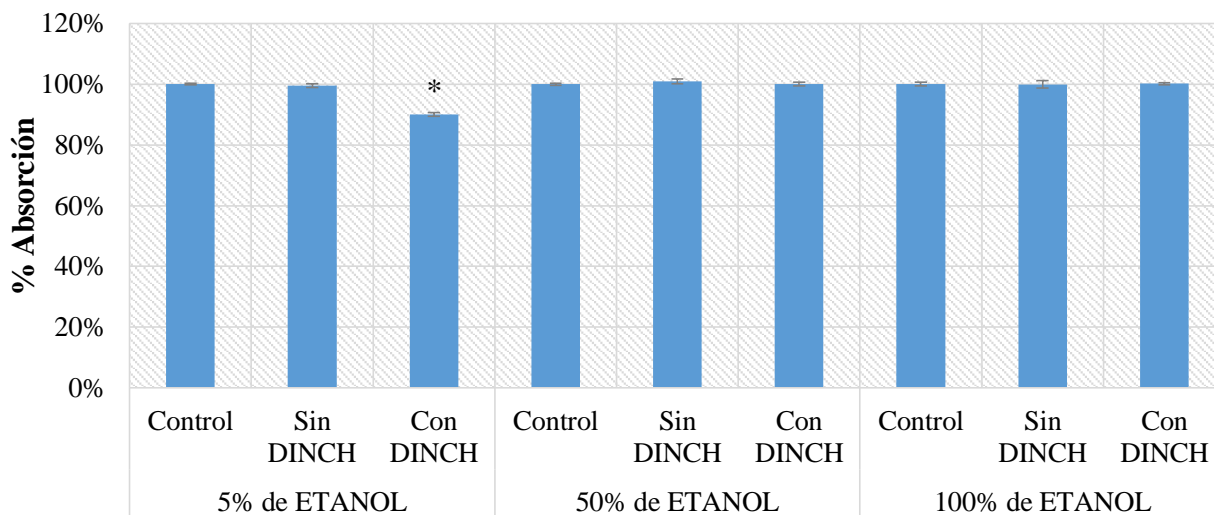


Figura 36. Absorción del Diazepam tras 24 horas de exposición a PVC /DINCH, a una concentración de 50µg/mL, disueltos en 5%, 50% y 100% de Etanol en ausencia y presencia de PVC/DINCH. Los valores representan el promedio \pm S.E.M. * ($p < 0.05$).

La **Figura 36**, muestra que el Diazepam a una concentración de 50µg/mL, disuelto en 5%, 50% y 100% en ausencia de la placa de PVC/DINCH no tiene diferencia significativa con el grupo control, es decir las absorbancias son semejantes, no hay pérdida de la concentración del Diazepam; sin embargo, en presencia de una placa de PVC/DINCH, la solución disuelta con 5% de Etanol si muestra diferencia significativa a las 24 horas de exposición, es decir hay pérdida de la concentración del Diazepam tras una interacción con la placa de PVC/DINCH.

También se aprecia, que las muestras disueltas con 50% y 100% de etanol en presencia de una placa de PVC/DINCH no muestra diferencia significativa con respecto a nuestra muestra control y en las muestras tratadas sin una placa de PVC/ DINCH, esto nos puede demostrar que no existe tal interacción al utilizar concentraciones altas de Etanol por ende la concentración de Diazepam en la dosis utilizada se mantiene constante.

Exposición de 50 µg/mL de Diazepam en concentraciones diferentes de etanol en 2 días

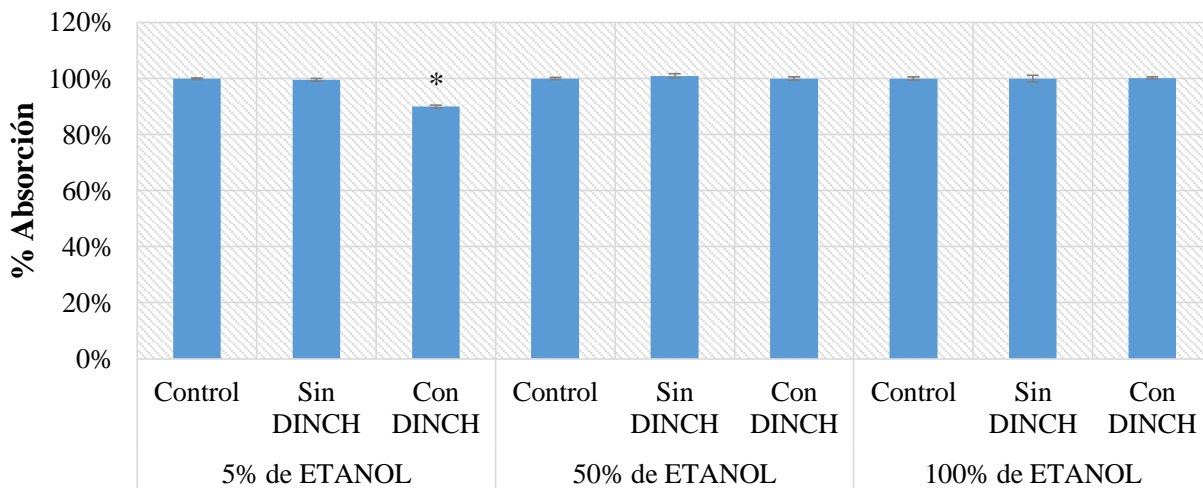


Figura 37. Absorción del Diazepam tras 2 días de exposición a PVC /DINCH, a una concentración de 50µg/mL, disueltos en 5%, 50% y 100% de Etanol en ausencia y presencia de PVC/DINCH. Los valores representan el promedio ± S.E.M. * ($p < 0.05$).

La **Figura 37**, muestra que el Diazepam a una concentración de 50µg/mL, disuelto en 5%, 50% y 100% en ausencia de la placa de PVC/DINCH no tiene diferencia significativa con el grupo control, es decir las absorbancias son semejantes, no hay pérdida de la concentración del Diazepam; sin embargo, en presencia de una placa de PVC/DINCH, la solución disuelta con 5% de Etanol si muestra diferencia significativa a los 3 días de exposición, es decir hay pérdida de la concentración del Diazepam tras una interacción con la placa, en el caso de la solución disuelta en 50% de Etanol también presenta una pequeña diferencia a los 3 días de exposición, mucho menor a las que encontramos con 5% de Etanol, pero aparentemente hubo una disminución de dosis con respecto al control.

También se aprecia, que la muestra disuelta en 100% de etanol en presencia de una placa de PVC/DINCH no muestra diferencia significativa con respecto a nuestra muestra control y las muestras tratadas sin una placa de PVC/ DINCH, esto nos puede demostrar que no existe tal interacción al utilizar concentraciones altas de Etanol por ende la concentración de Diazepam en la dosis se mantiene relativamente constante.

Exposición de 50 µg/mL de Diazepam en concentraciones diferentes de etanol en 3 días

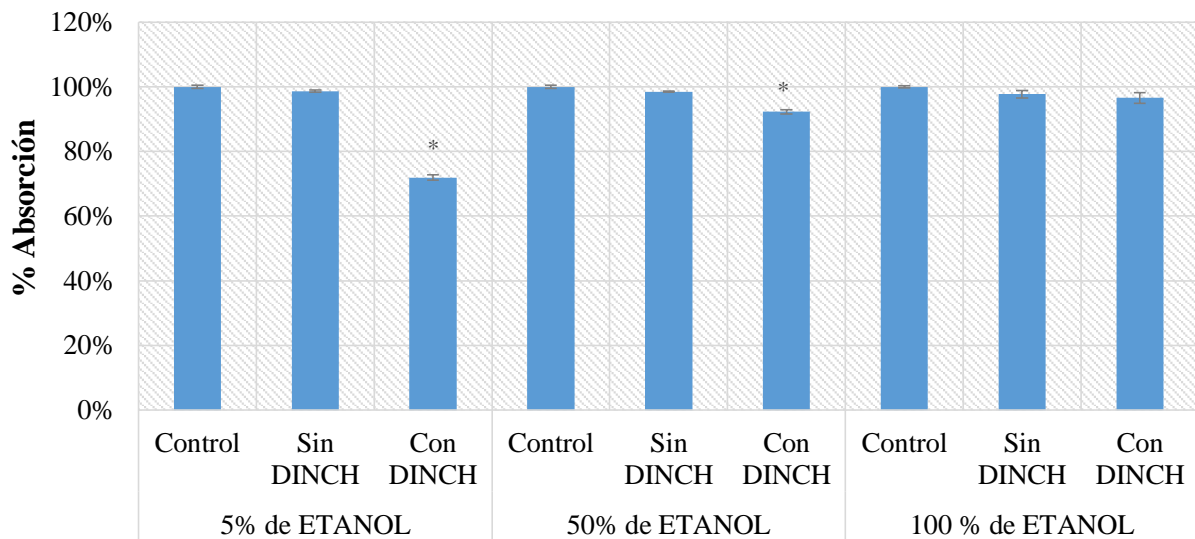


Figura 38. Absorción del Diazepam tras 3 días de exposición a PVC /DINCH, a una concentración de 50µg/mL, disueltos en 5%, 50% y 100% de Etanol en ausencia y presencia de PVC/DINCH. Los valores representan el promedio ± S.E.M. * ($p < 0.05$).

La **Figura 38**, muestra que el Diazepam a una concentración de 50µg/mL, disuelto en 5%, 50% y 100% en ausencia de la placa de PVC/DINCH no tiene diferencia significativa con el grupo control, es decir las absorbancias son semejantes, no hay pérdida de la concentración del Diazepam; sin embargo, en presencia de una placa de PVC/DINCH, la solución disuelta con 5% de Etanol si muestra diferencia significativa a los 3 días de exposición, es decir hay pérdida de la concentración del Diazepam tras una interacción con la placa, en el caso de la solución disuelta en 50% de Etanol también presenta una pequeña diferencia a los 4 días de exposición, mucho menor a las que encontramos con 5% de Etanol, pero aparentemente hubo una disminución de dosis con respecto al control.

También se aprecia, que la muestra disuelta en 100% de etanol en presencia de una placa de PVC/DINCH no muestra diferencia significativa con respecto a nuestra muestra control y las muestras tratadas sin una placa de PVC/ DINCH, esto nos puede demostrar que no existe tal interacción al utilizar concentraciones altas de Etanol por ende la concentración de Diazepam en la dosis se mantiene relativamente constante.

Exposición de 50 µg/mL de Diazepam en concentraciones diferentes de etanol en 6 días

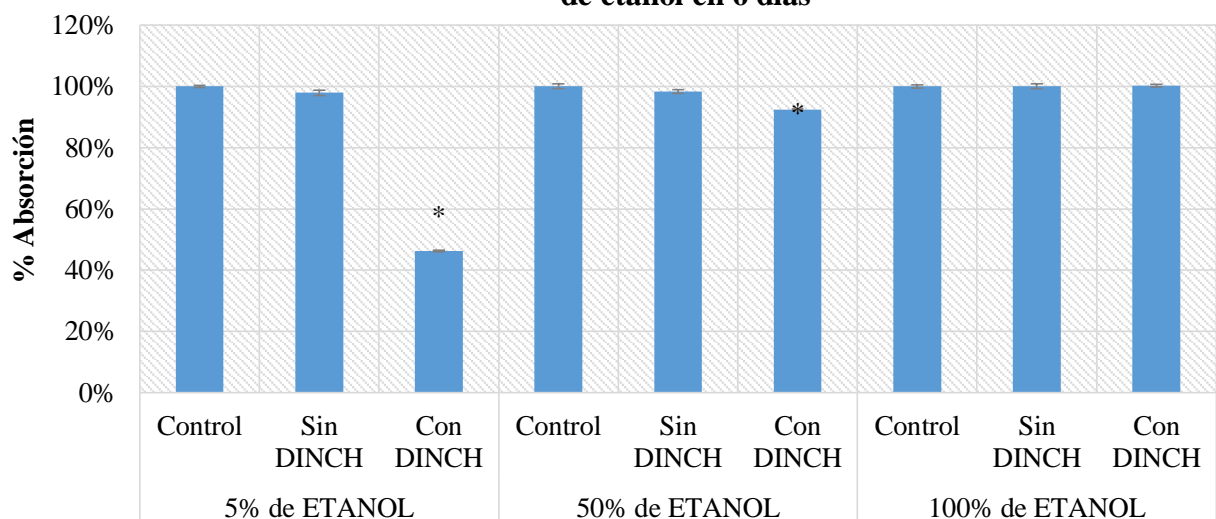


Figura 39. Absorción del Diazepam tras 6 días de exposición a PVC /DINCH, a una concentración de 50µg/mL, disueltos en 5%, 50% y 100% de Etanol en ausencia y presencia de PVC/DINCH. Los valores representan el promedio \pm S.E.M. * ($p < 0.05$).

La **Figura 39**, muestra que el Diazepam a una concentración de 50µg/mL, disuelto en 5%, 50% y 100% en ausencia de la placa de PVC/DINCH no tiene diferencia significativa con el grupo control, es decir las absorbancias son semejantes, no hay pérdida de la concentración del Diazepam; sin embargo, en presencia de una placa de PVC/DINCH, la solución disuelta con 5% de Etanol si muestra diferencia significativa a los 6 días de exposición, es decir hay pérdida de la concentración del Diazepam tras una interacción con la placa, en el caso de la solución disuelta en 50% de Etanol también presenta una pequeña diferencia a los 5 días de exposición, mucho menor a las que encontramos con 5% de Etanol, pero aparentemente hubo una disminución de dosis con respecto al control.

También se aprecia, que la muestra disuelta en 100% de etanol en presencia de una placa de PVC/DINCH no muestra diferencia significativa con respecto a nuestra muestra control y las muestras tratadas sin una placa de PVC/ DINCH, esto nos puede demostrar que no existe tal interacción al utilizar concentraciones altas de Etanol por ende la concentración de Diazepam en la dosis se mantiene relativamente constante.

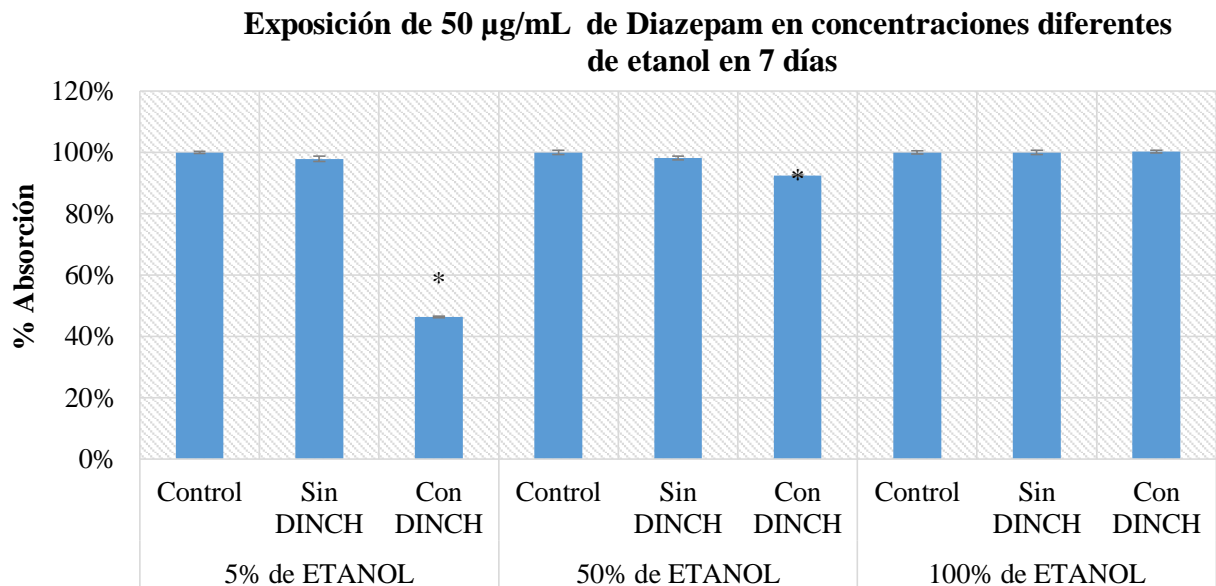


Figura 40. Absorción del Diazepam tras 7 días de exposición a PVC /DINCH, a una concentración de 50µg/mL, disueltos en 5%, 50% y 100% de Etanol en ausencia y presencia de PVC/DINCH. Los valores representan el promedio \pm S.E.M. * ($p < 0.05$).

La **Figura 40**, muestra que el Diazepam a una concentración de 50µg/mL, disuelto en 5%, 50% y 100% en ausencia de la placa de PVC/DINCH no tiene diferencia significativa con el grupo control, es decir las absorbancias son semejantes, no hay pérdida de la concentración del Diazepam; sin embargo, en presencia de una placa de PVC/DINCH, la solución disuelta con 5% de Etanol si muestra diferencia significativa a los 7 días de exposición, es decir hay pérdida de la concentración del Diazepam tras una interacción con la placa, en el caso de la solución disuelta en 50% de Etanol también presenta una pequeña diferencia a los 6 días de exposición, mucho menor a las que encontramos con 5% de Etanol, pero aparentemente hubo una disminución de dosis con respecto al control.

También se aprecia, que la muestra disuelta en 100% de etanol en presencia de una placa de PVC/DINCH no muestra diferencia significativa con respecto a nuestra muestra control y las muestras tratadas sin una placa de PVC/ DINCH, esto nos puede demostrar que no existe tal interacción al utilizar concentraciones altas de Etanol por ende la concentración de Diazepam en la dosis se mantiene relativamente constante.

Exposición de 50 µg/mL de Diazepam en concentraciones diferentes de etanol en 8 días

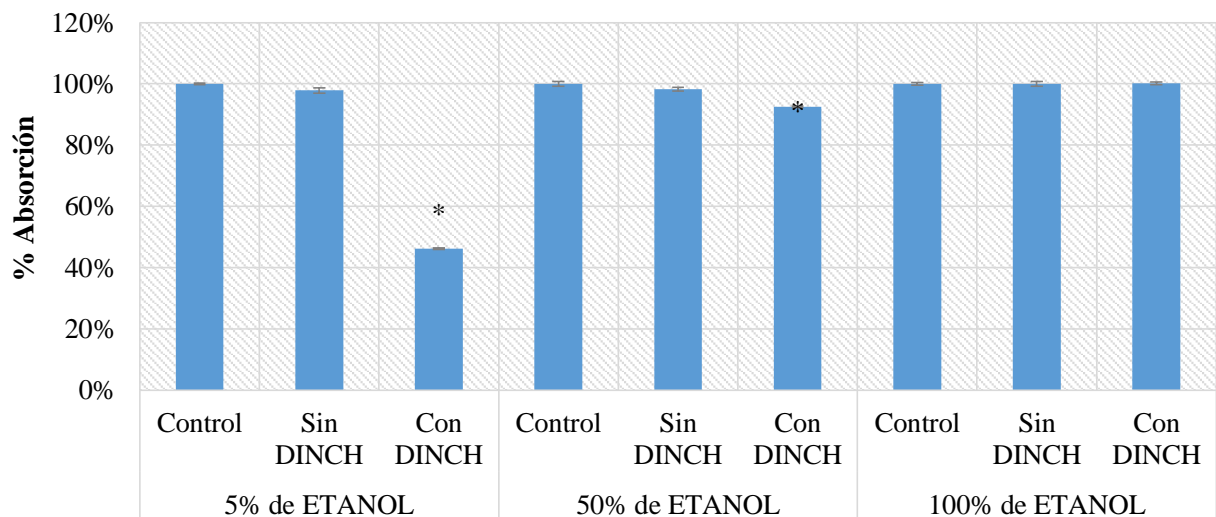


Figura 41. Absorción del Diazepam tras 8 días de exposición a PVC /DINCH, a una concentración de 50µg/mL, disueltos en 5%, 50% y 100% de Etanol en ausencia y presencia de PVC/DINCH. Los valores representan el promedio ± S.E.M. * (p<0.05).

La **Figura 41**, muestra que el Diazepam a una concentración de 50µg/mL, disuelto en 5%, 50% y 100% en ausencia de la placa de PVC/DINCH no tiene diferencia significativa con el grupo control, es decir las absorbancias son semejantes, no hay pérdida de la concentración del Diazepam; sin embargo, en presencia de una placa de PVC/DINCH, la solución disuelta con 5% de Etanol si muestra diferencia significativa a los 8 días de exposición, es decir hay pérdida de la concentración del Diazepam tras una interacción con la placa, en el caso de las soluciones disueltas en 50% y 100% de Etanol también presentan una pequeña diferencia a los 7 días de exposición, mucho menor a las que encontramos con 5% de Etanol, pero aparentemente hubo una disminución de dosis con respecto al control.

Esto demuestra que muy independiente de la cantidad de etanol con la que es disuelto el Diazepam, si existe una interacción, es decir; una reducción de la dosis de Diazepam tras una exposición larga al PVC con plastificante, en este caso el DINCH.

5. Absorbancia de los Plastificantes

Se determinó realizar un estudio para verificar el mejor plastificante a usar y que evite interacción con el fármaco que pase a través de ello.

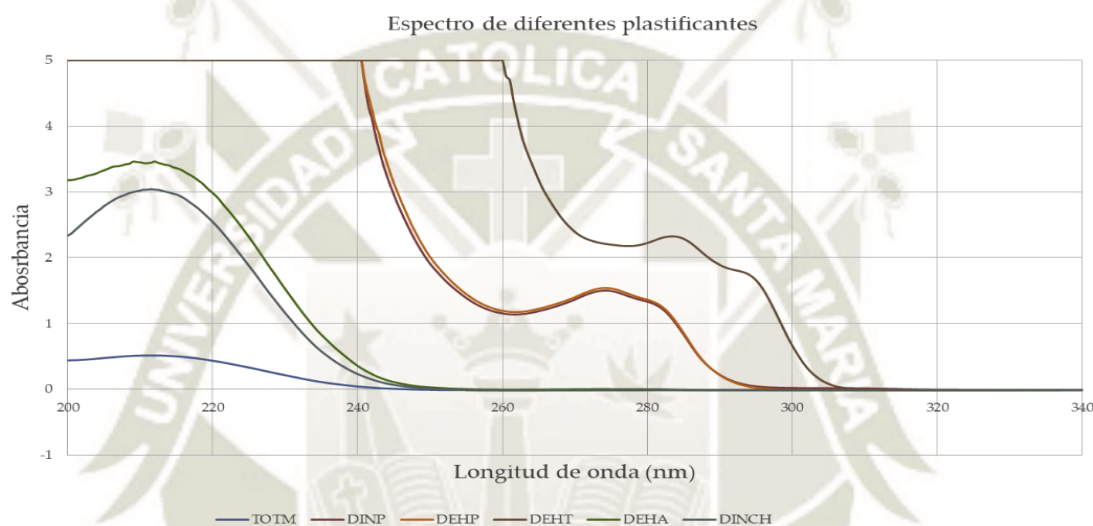


Figura 42. Espectro de diferentes plastificantes, diferentes plastificantes fueron utilizados en la industria para aportar características especiales en la fabricación del PVC.

La **Figura 42**, muestra las absorbancias en las cuáles se manifiestan todos los plastificantes a analizar, notamos que ningún pico es similar al pico de absorbancia del Diazepam, determinamos esto con la finalidad de que dentro de nuestros resultados la concentración del Diazepam sea totalmente independiente de la concentración de plastificante en nuestra solución.

5.1. Interacción de Diazepam en los diferentes plastificantes.

Para verificar y determinar cuál de todos los plastificantes es mejor y presenta mejores condiciones al momento del contacto con el Diazepam, se prepararon soluciones conteniendo 50µg/ml de Diazepam disueltos en 5% de Etanol y se pusieron en contacto con placas conteniendo diferentes plastificantes.

5.1.1. Absorción

Tabla 5: Lectura de Absorbancias de los diferentes plastificante

PLASTIFICANTES	MEDIA	D.S.	SEM
TOTM	97.59%	0.11%	0.07%
DEHT	93.73%	1.00%	0.58%
DINP	94.13%	0.64%	0.37%
DEHP	93.65%	0.87%	0.50%
Essai	86.04%	1.10%	0.64%
ATBC	89.22%	1.09%	0.63%
DINCH	93.85%	0.08%	0.05%
DEHA	80.44%	3.32%	1.92%

Fuente: Elaboración propia

Absorción de Diazepam por diferentes plastificantes tras 24 horas

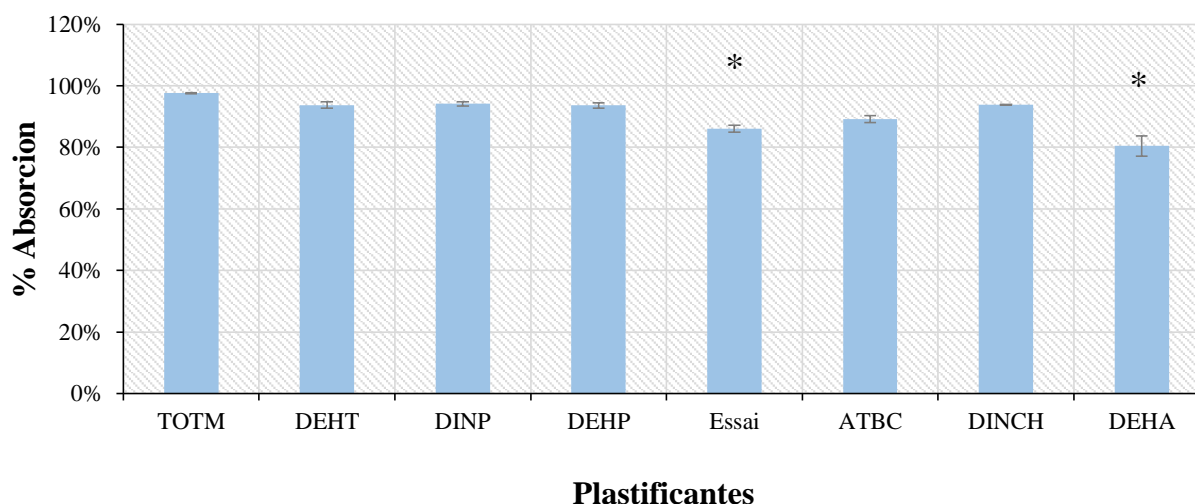


Figura 43. Resultados del porcentaje de concentración de Diazepam a las 24 horas de exposición con las placas de diferentes plastificantes, se utilizó una concentración de 50µg/ml de Diazepam disuelto en 5% de Etanol al 96%, expuesta en diferentes plastificantes por 24 horas. Los valores representan el promedio ± S.E.M. * ($p < 0.05$).

La **Figura 43**, en este gráfico podemos determinar que efectivamente hay una disminución de la concentración de Diazepam al contacto con todos los plastificantes a

las 24 horas de exposición, pero los plastificantes Essai y DEHA si han sufrido una interacción bastante significativa con relación a los demás

Tabla 6: Lectura de Absorbancias de los diferentes plastificantes

PLASTIFICANTE	MEDIA	D.S.	SEM
TOTM	88.31%	1.72%	0.99%
DEHT	85.43%	1.61%	0.93%
DINP	84.78%	1.07%	0.62%
DEHP	83.01%	1.66%	0.96%
Essai	75.77%	2.64%	1.52%
ATBC	81.50%	0.78%	0.45%
DINCH	85.54%	3.96%	2.29%
DEHA	68.98%	1.80%	1.04%

Fuente: Elaboración propia

Absorción de Diazepam por diferentes plastificantes tras 48 horas

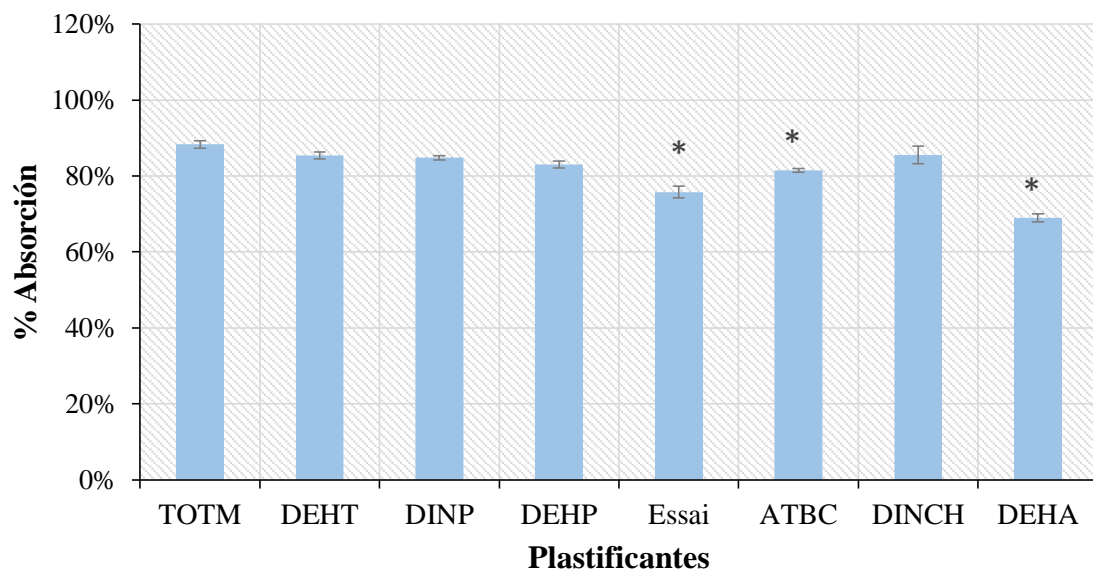


Figura 44. Cuadro comparativo del porcentaje de absorción del Diazepam con diferentes plastificantes, se utilizó una concentración de 50µg/ml de Diazepam disuelto en 5% de Etanol al 96%, expuesta por 48 horas en diferentes plastificantes. Los valores representan el promedio ± S.E.M. * ($p < 0.05$).

La **Figura 44**, En este gráfico podemos determinar que efectivamente hay una disminución de la concentración de Diazepam al contacto con todos los plastificantes a

las 48 horas de exposición, pero los plastificantes Essai, DEHA y ATBC si han sufrido una interacción bastante significativa con relación a los demás

Tabla 7: Lectura de Absorbancias de los diferentes plastificantes

PLASTIFICANTES	MEDIA	D.S.	SEM
TOTM	81.33%	1.97%	1.14%
DEHT	76.86%	1.07%	0.62%
DINP	77.50%	1.72%	1.00%
DEHP	76.35%	1.66%	0.96%
Essai	67.74%	3.76%	2.17%
ATBC	73.14%	1.47%	0.85%
DINCH	77.98%	2.21%	1.28%
DEHA	59.27%	2.54%	1.47%

Fuente: Elaboración propia

Absorción de Diazepam por diferentes plastificantes tras 72 horas

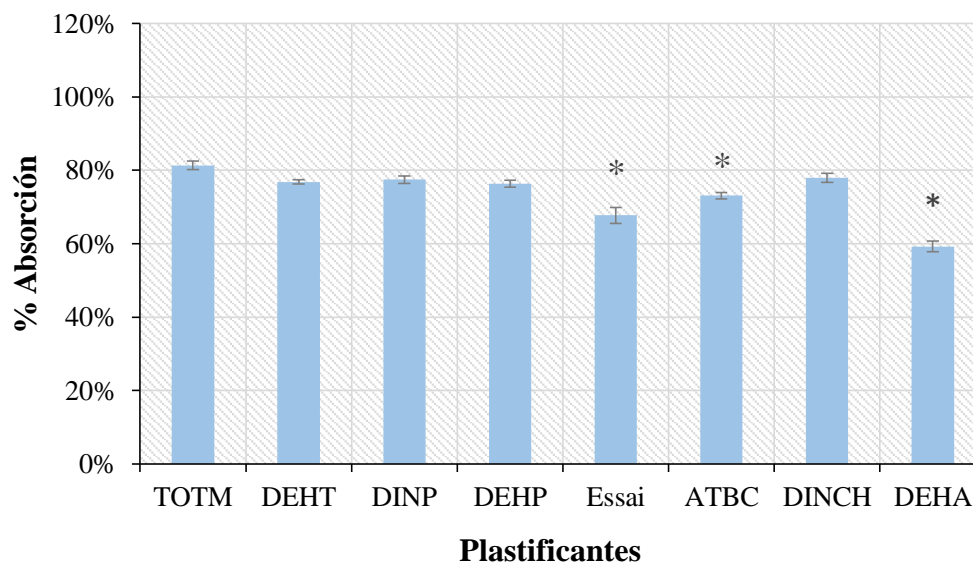


Figura 45. Cuadro comparativo del porcentaje de absorción del Diazepam con diferentes plastificantes, se utilizó una concentración de 50µg/ml de Diazepam disuelto en 5% de etanol al 96%, expuesta por 72 horas en diferentes plastificantes. Los valores representan el promedio ± S.E.M. * ($p < 0.05$).

La **Figura 45**, En este gráfico podemos determinar que efectivamente hay una disminución de la concentración de Diazepam al contacto con todos los plastificantes a

las 72 horas de exposición, pero los plastificantes Essai, DEHA y ATBC si han sufrido una interacción bastante significativa con relación a los demás.

Tabla 8: Lectura de Absorbancias de los diferentes plastificantes

PLASTIFICANTES	MEDIA	D.S.	SEM
TOTM	79.48%	1.48%	0.85%
DEHT	68.74%	0.26%	0.15%
DINP	70.06%	1.85%	1.07%
DEHP	69.53%	2.53%	1.46%
Essai	59.64%	4.66%	2.69%
ATBC	63.89%	1.39%	0.80%
DINCH	75.43%	5.93%	3.43%
DEHA	66.28%	2.54%	1.46%

Fuente: Elaboración propia

Absorción de Diazepam por diferentes plastificantes tras 6 días

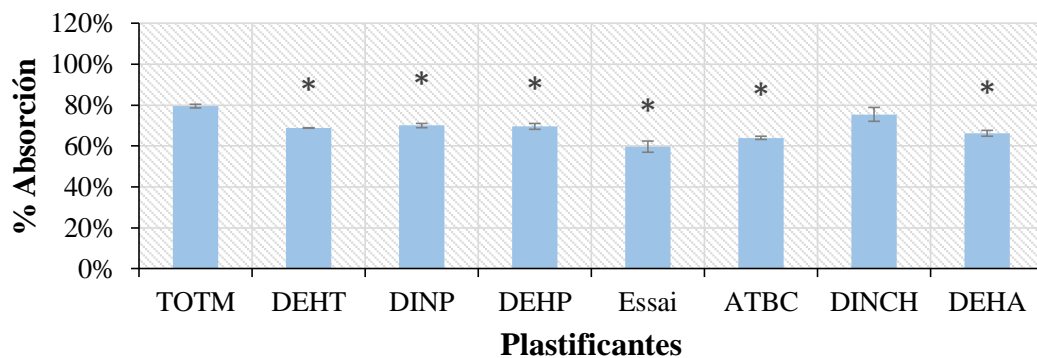


Figura 46. Cuadro comparativo del porcentaje de absorción del Diazepam con diferentes plastificantes, se utilizó una concentración de 50 µg/ml de Diazepam disuelto en 5% de etanol al 96% expuesta por 6 días en diferentes plastificantes. Los valores representan el promedio ± S.E.M. * ($p < 0.05$).

La **Figura 46**, En este gráfico podemos determinar que efectivamente hay una disminución de la concentración de Diazepam al contacto con todos los plastificantes a los 6 días de exposición, pero los plastificantes DEHT, DINP, DEHP, Essai, ATBC y DEHA si han sufrido una interacción bastante significativa con relación a los demás.

Tabla 7: Lectura de Absorbancias de los diferentes plastificantes

PLASTIFICANTES	MEDIA	D.S.	SEM
TOTM	75.28%	2.62%	1.51%
DEHT	64.85%	0.67%	0.38%
DINP	67.27%	0.62%	0.36%
DEHP	66.93%	2.78%	1.61%
Essai	58.76%	4.12%	2.38%
ATBC	64.21%	1.11%	0.64%
DINCH	68.45%	0.50%	0.29%
DEHA	51.66%	4.47%	2.58%

Fuente: Elaboración propia

Absorción de Diazepam por diferentes plastificantes tras 7 días

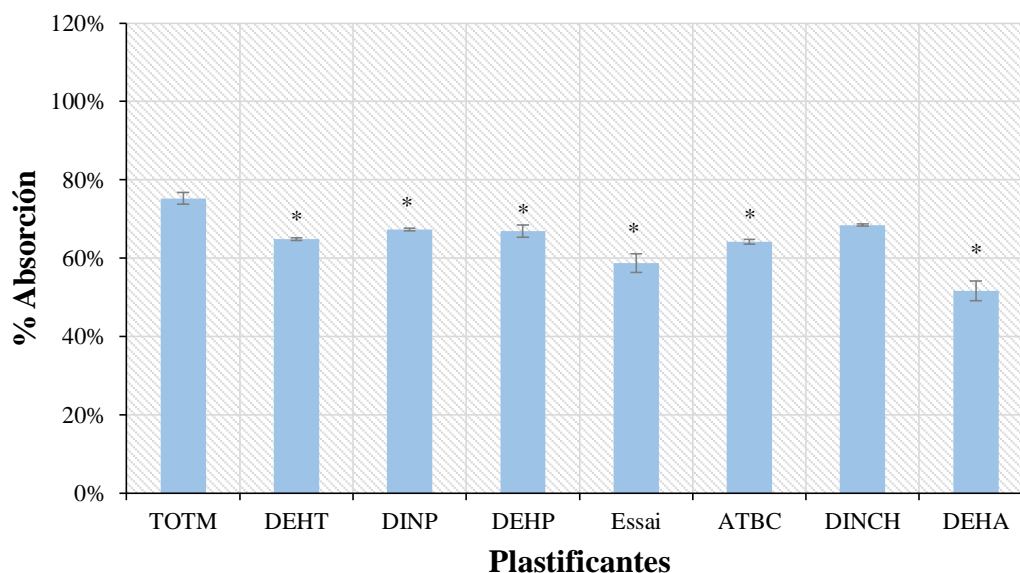


Figura 47. Resultados del porcentaje de concentración de Diazepam a los 7 días con diferentes plastificantes, se utilizó una concentración de 50µg/ml de Diazepam disuelto en 5% de etanol al 96% expuesta por 7 días en diferentes plastificantes. Los valores representan el promedio \pm S.E.M. * ($p < 0.05$).

La Figura 47, En este gráfico podemos determinar que efectivamente hay una disminución de la concentración de Diazepam al contacto con todos los plastificantes a

los 7 días de exposición, pero los plastificantes DEHT, DINP, DEHP, Essai, ATBC y DEHA si han sufrido una interacción bastante significativa con relación a los demás.

Tras este estudio también podemos determinar que el TOTM y el DINCH son los plastificantes los cuales sufren menos pérdida de dosis con relación a los demás.

6. Films tratados con gas plasma

6.1. TOTM

6.1.1. Absorción

Tabla 8: Lectura de Absorbancias de los diferentes plastificantes

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 6	Día 7
PROMEDIO	99.11%	93.71%	91.26%	85.12%	83.58%
D.S.	0.16%	0.75%	0.56%	2.01%	1.09%

Fuente: Elaboración propia.

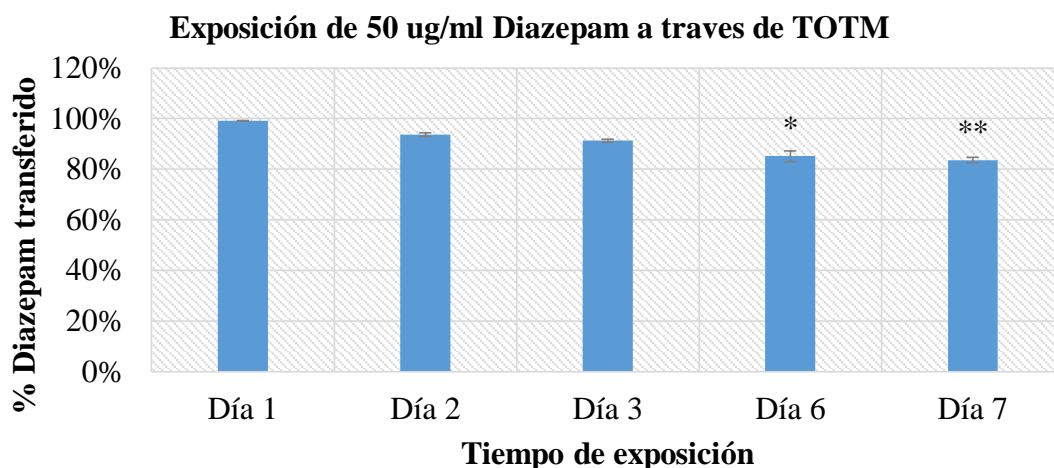


Figura 48. Resultados del porcentaje de concentración de una solución de Diazepam 50ug/ml disueltos en 5% de Etanol, comparando 7 días de exposición con placas de TOTM tratadas con gas plasma.

La Figura 48, En este gráfico podemos determinar positiva la hipótesis de nuestro estudio, observamos que efectivamente, la interacción no es significativa hasta recién el sexto y séptimo día de exposición con la placa de TOTM tratada con gas plasma, Esto quiere decir que hemos logrado mejorar la gran problemática que presentábamos en anteriores estudios en los cuales la disminución de Diazepam era significativa desde el primer día de estudio y la disminución de la dosis era notoria y perjudicial para una terapia o tratamiento.

6.2. DINCH

6.2.1. Absorción

Tabla 9: Lectura de Absorbancias de los diferentes plastificantes

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 6	Día 7
Promedio	93%	87%	77%	70%	66%
D.S.	3.18%	2.01%	2.29%	4.71%	4.56%

Fuente: Elaboración propia

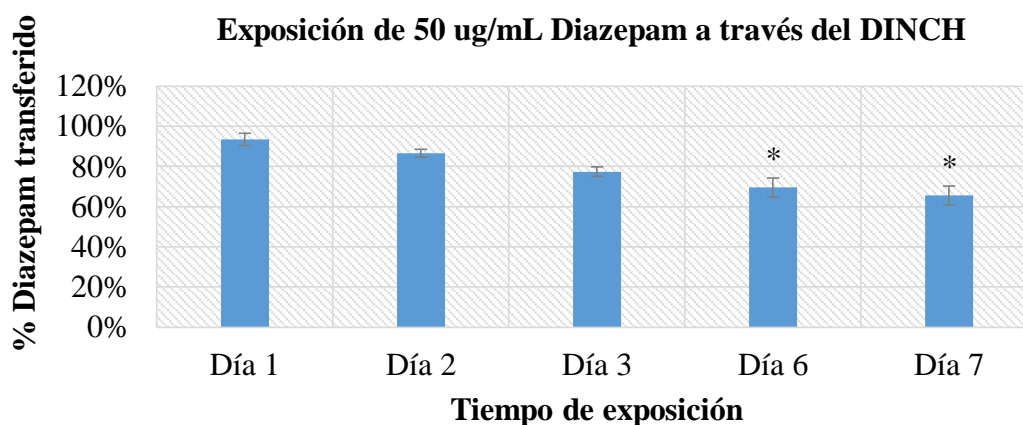


Figura 49. Resultados del porcentaje de concentración de una solución de Diazepam 50ug/ml disueltos en 5% de Etanol, comparando 7 días de exposición con placas de DINCH tratadas con gas plasma.

La **Figura 49**, En este gráfico podemos determinar positiva la hipótesis de nuestro estudio, observamos que efectivamente, la interacción no es significativa hasta recién el sexto y séptimo día de exposición con la placa de DINCH tratada con gas plasma, Esto quiere decir que hemos logrado mejorar la gran problemática que presentábamos en anteriores estudios en los cuales la disminución de Diazepam era significativa desde el primer día de estudio y la disminución de la dosis era notoria y perjudicial para una terapia o tratamiento.

Dentro de la bibliografía se citó distintas investigaciones en las cuales el DZP se detecta en estudios espectrofotométricos UV-visible a una longitud de onda mayor a los 300 nm, es por ello que se efectuó un estudio previo de validación de método, en el cual se halló en un primer paso como pico máximo para la detección de Diazepam una longitud de onda de 314 nm, y se validó a través de una curva de calibración, consiguiendo demostrar la linealidad de nuestro método, esto nos garantizó el acercamiento de nuestro análisis a valores verdaderos y que las diferencias están contenidas bajo límites aceptables, estos procedimientos son de ley obligatorios para el buen control y desarrollo de las técnicas analíticas dentro de la sociedad francesa.⁸⁴

Citan algunos autores que el Diazepam es insoluble en agua y debe disolverse con un mínimo porcentaje de etanol al 96% hablando de un rango aceptable de 0.4% a 1%, las soluciones comerciales, como el Valium utilizan 2ml. como vehículo de disolución del Diazepam, es por ello que se hizo un estudio para demostrar la varianza en nuestro estudio al utilizar diferentes cantidades de etanol utilizando 2, 3, 4 y 5 ml, en la cual se detectó la igualdad en sus resultados, se demostró a través de otro estudio la diferencia entre usar una gran cantidad de etanol utilizando volúmenes grandes al 50 y 100% en el cual se determinó que a mayor cantidad de etanol favorece a evitar la interacción entre el fármaco y plastificante y se estandarizó el estudio utilizando 5% de etanol en cada solución.

La absorción del Diazepam ha sido claramente predominante en un primer estudio utilizando PVC elaborado con una concentración de DINCH (FIG 28-32), mostrando una disminución de su concentración mayor al 20%, esto mismo sucede con cada plastificante

utilizado (FIG 43-47), evidenciando la verdadera problemática dentro de los servicios de salud con éste fármaco, exponiendo a los pacientes a consecuencias perjudiciales para su salud.

Los plastificantes menos tóxicos y más utilizados en la industria son el TOTM y el DINCH, casualmente también se demostró dentro de nuestro análisis que presentan menor porcentaje de absorción que los demás. En el caso del TOTM cabe señalar que se usa generalmente en proporciones más altas (40 a 60 %) debido a su menor capacidad de plastificación y este hecho parece ser favorable a la absorción al tener una estructura más compacta y presentando un mayor grosor.

En la literatura científica pocos trabajos se refieren al injerto o al tratamiento de plasma frío sobre polímeros y se trabajó bajo una investigación propuesta en 1999 para conseguir que una mezcla de Argón/Oxígeno a determinadas condiciones logren cambiar la estructura en la superficie de los polímeros conteniendo los plastificantes y alteren otras características como la receptividad del agua.

Esto permitió demostrar una disminución de la interacción de Diazepam con las placas de polímero utilizado y nos permite pensar en tratamientos a gran escala para un mejor uso de los dispositivos médicos dentro del servicio de salud.

CONCLUSIONES

- Se estableció un procedimiento de funcionalización de superficie PVC, utilizando el tratamiento con gas plasma, consiguiendo así limitar significativamente las interacciones contenidas entre el DZP y el PVC con plastificantes, demostrando ser además un tratamiento óptimo para la esterilización de dispositivos médicos.
- Se determinó que a mayor cantidad de etanol al 96% utilizado para la disolución del Diazepam podría tener menor incidencia la interacción entre el principio activo y los dispositivos médicos.
- Se determinó que los plastificantes DINCH y TOTM, actualmente más utilizados en la preparación de dispositivos médicos, son los más favorables dentro de nuestra investigación para limitar las interacciones entre principios activos y dispositivos médicos tras haber sido sometidos a un tratamiento de gas plasma, tal cual lo refieren antecedentes investigativos.

SUGERENCIAS

- Hacer un estudio con el mismo procedimiento en otras drogas que presenten este mismo problema como: la insulina, el dinitrato de isosorbide, la amiodarona, etc. Para evaluar si el tratamiento actúa efectivamente hacia otros principios activos además del Diazepam.
- Hacer estudios de Desorción, en los cuales podamos demostrar la cantidad de Principio Activo retenido en las placas utilizadas a través de un tratamiento de ultra sonido y hacer lecturas periódicas de la muestras.
- Evaluar dichas interacciones en un sistema de perfusión real para tener una idea exacta de la cantidad droga retenida en el dispositivo médico utilizado según el diámetro y la longitud de la sonda a utilizar.
- Hacer pruebas con otros tipos de características de gas plasma, cambiando el porcentaje de Argón, mezclándolo con cierto porcentaje de Oxígeno, cambiándole el flujo de plasma, la presión, el tiempo de tratamiento, etc.
- Someter el estudio a una mayor cantidad de tiempo, para determinar si las placas de plástico utilizadas llegan a un punto de saturación y determinar después de cuánto tiempo ocurre este efecto.
- Hacer un estudio económico del precio de fabricación que nos ocasionaría someter el dispositivo médico a un tratamiento de gases plasma y si resulta conveniente con respecto a las alternativas utilizadas hoy en día en el servicio de perfusión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chiellini F, Ferri M, Morelli A, Dipaola L, Latini G. Perspectives on alternatives to phthalate plasticized poly (vinyl chloride) in medical devices applications. *Progress in Polymer Science. Prog Polym Sci.* 2013;38(7):1067–88.
2. Friedman L, Furberg C, DeMets D, Reboussin D, Granger C. *Fundamentals of clinical trials.* New York: Springer; 1998.
3. County R. Recommended guidelines for reviewing, reporting, and conducting research on in-hospital resuscitation: the in-hospital “Utstein style”. *Ann Emerg Med.* 1997;29(5):650–79.
4. Bril V, Frcp C, England J, Franklin GM, Backonja M, Cohen J, et al. Evidence-based Guideline: Treatment of Painful Diabetic Neuropathy Report of the American Academy of Neurology , the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine , and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Am Acad Phys Med Rehabil.* 2011;3(4):345–52.
5. Satoskar R, Rege N, Bhandarkar S. *Pharmacology and Pharmacotherapeutics.* Elsevier; 2015.
6. Buzby G, Knox L, Crosby L, Eisenberg J, Haakenson C, Mcneal G, et al. Study protocol: a randomized clinical trial of total parenteral nutrition in malnourished surgical patients. *Am J Clin Nutr.* 1988;47(2):366–81.
7. Nau R, So F. Penetration of Drugs through the Blood-Cerebrospinal Fluid/Blood-Brain Barrier for Treatment of Central Nervous System Infections. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(4):858–83.
8. Esler M, Kaye D. Increased sympathetic nervous system activity and its therapeutic reduction in arterial hypertension, portal hypertension and heart failure. *J Auton Nerv Syst.* 1998;72:210–9.
9. Mingo-Garcia S. Manejo de enfermería en situaciones de acceso vascular periférico impracticable: la vía intraósea. Universidad de Cantabria; 2014.
10. BCcampus. *The Cardiovascular System: Blood Vessels and Circulation.* In: *Anatomy and Physiology.* 2015.

11. Sevick E, Jain R. Viscous resistance to blood flow in solid tumors: effect of hematocrit on intratumor blood viscosity. *Cancer Res.* 1989;49(13):3513–20.
12. Zhu L, Li W, Song P, Zhou Q. Injection device-related risk management toward safe administration of medications: experience in a university teaching hospital in The People's Republic of China. *Ther Clin risk Manag.* 2014;10:165–72.
13. Wagner P, Laravuso R, Uhi R, West J. Continuous distributions of ventilation-perfusion ratios in normal subjects breathing air and 100% O₂. *J Clin Invest.* 1974;54(1):54–68.
14. Voorde J, Vierendeels J, Dick E. Flow simulations in rotary volumetric pumps and compressors with the fictitious domain method. *J Comput Appl Math.* 2004;168(1):491–9.
15. Kim J, Kim D, Choi H. An immersed-boundary finite-volume method for simulations of flow in complex geometries. *J Comput Phys.* 2001;171(1):132–50.
16. Fadlun EA, Verzicco R, Orlandi P. Combined Immersed-Boundary Finite-Difference Methods for Three-Dimensional Complex Flow Simulations. *J Comput Phys.* 2000;161:35–60.
17. Soppimath KS, Aminabhavi TM, Kulkarni AR. Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices. *J Control Release.* 2001;70:1–20.
18. Sealfon A. Negator spring-powered syringe. United States; US5261882A, 1993. p. 1–10.
19. Bronislaw G. Self-propelled automatic syringe. United States; US2627270A, 1953. p. 1–8.
20. Jhuboo N, Rondelet J-C. Method and apparatus for determining pressure and detecting occlusions in a syringe pump. United States; US5242408A, 1992. p. 1–13.
21. Gargano D, Flachbart E, Cowen B, Duh M, Rudser J, Zhen K, et al. Infusion pump for at least one syringe. US5814015A, 1998. p. 1–83.
22. Tribble D, Khan W. Device for reconstituting a drug vial and transferring the contents to a syringe in an automated matter. United States; US7128105B2, 2004.

- p. 1–24.
23. Osborne J, Aven W, Tribble D. Automated means for removing, parking and replacing a syringe tip cap from a syringe. United States; US7017622B2, 2002. p. 1–17.
 24. Chen B, May PJ. The feedback circuit connecting the superior colliculus and central mesencephalic reticular formation: a direct morphological demonstration. *Exp Brain Res.* 2000;131:10–21.
 25. Cosgrove RJ, Smolen VF. System for automatic feedback-controlled administration of drugs. United States; US4280494A, 1981. p. 1–12.
 26. Nyenhuis JA, Member S, Park S, Kamondetdacha R, Amjad A, Shellock FG, et al. MRI and Implanted Medical Devices : Basic Interactions With an Emphasis on Heating. *IEEE Trans device Mater Reliab.* 2005;5(3):467–80.
 27. Powers M, Domansky K, Kaazempur- Mofrad M, Kalezi A, Capitano A, Upadhyaya A, et al. A microfabricated array bioreactor for perfused 3D liver culture. *Biotechnol Bioeng.* 2002;78(3):257–69.
 28. Riff K, Linden G, Smith K. Medical device systems implemented network scheme for remote patient management. United States; US7685005B2, 2010. p. 1–22.
 29. Sagiv J. Process for the production of built-up films by the stepwise adsorption of individual monolayers. United States; US4539061A, 1985. p. 1–13.
 30. Ratner BD. Society for Biomaterials 1992 Presidential Address. *J Biomed Mater Res.* 1993;27:837–50.
 31. Weber N, Pesnell A, Bolikal D, Zeltinger J, Kohn J. Viscoelastic Properties of Fibrinogen Adsorbed to the Surface of Biomaterials Used in Blood-Contacting Medical Devices. *Langmuir.* 2007;23:3298–304.
 32. Tabor D, Winterton R. The direct measurement of normal and retarded van der Waals forces. *Proc R Soc L.* 1969;312(1511):435–50.
 33. Tamayo-Duran A. Desarrollo de recubrimientos antimicrobianos sobre dispositivos médicos. Universidad de Zaragoza; 2014.
 34. Králik M. Adsorption, chemisorption, and catalysis. *Chem Pap.* 2014;1–14.

35. Martín L, Rubio J, Oteo J. Adsorción de n-alcános en vidrio poroso a recubrimientos fínitos. Boletín la Soc Española Cerámica y Vidr. 1992;31(4):352–5.
36. Airaudo CB, Gayte-sorbiert A, Bianchi C. Compatibility of diazepam (Valium @), clorazepate dipotassium salt (Tramenem) and midazolam hydrochloride (Hypnovel @) with Stedim 6 @, a new multilayer polyethylene-lined film for infusion bags : a comparative study with polyvinyl chloride bags. J Clin Pharm Therpcuiics. 1993;18:389–92.
37. Limousin G. Sorption isotherms : A review on physical bases , modeling and measurement. Appl Geochemistry. 2007;22:249–75.
38. Vidal RA, Bonetto F, Riascos VQ, Bonin CJ, Ferrón J. Crecimiento , desorción térmica y daño por bombardeo iónico en films de C 60 depositados sobre Cu (111). An AFA. 2016;27(111):67–73.
39. Vogt L. Estudio de la adsorción e hidrogenación de acetonitrilo sobre un film de platino mediante espectroscopía infrarroja en fase líquida (atr) y modelado teórico. XX Encuentro Jóvenes Investig la Univ Nac del Litoral. 2016;1–4.
40. Paul DR, Robeson LM. Polymer nanotechnology: Nanocomposites. Polymers (Basel) [Internet]. 2008;49(15):3187–204. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.polymer.2008.04.017>
41. Seymour R, Carraher C. Introducción a la química de los polímeros. Reverté; 1995.
42. Sáez V, Hernáez E, Sanz A. Mecanismos de liberación de fármacos desde materiales polímeros. Rev Iberoam Polímeros. 2004;5(1):55–70.
43. Fort R. Polímeros sintéticos para la conservación de materiales pétreos. Inst Geol Económica. 1999;71–82.
44. Henríquez M, Rodríguez O, Montero F, Hernández A. Efecto de acondicionadores naturales y sintéticos sobre los cationes solubles y la infiltración del agua en un Aridisol. Pesq agropec bras. 2003;38(2):311–6.
45. Baeza A. Polimeros conductores inteligentes. Fac Química UNAM. 2015;1–14.
46. Cartaya O, Peniche C. Polímeros naturales recolectores de iones metálicos.

- Polímeros. 2009;10(2):81–94.
47. Lopez-serrano F, Mendizabal E. Introducción a la ciencia de los polímeros. Universidad de Guadalajara; 2015. 1-139 p.
 48. Miravete A, Castejón L. Materiales compuestos. Temas de disseny. 2002;20:123–39.
 49. Sánchez C, Pedraza A. Materiales de resinas compuestas y su polimerización. Rev la Asoc Dent Mex. 2009;66(4):10–7.
 50. Tkach V, Nechyporuk V, Yagodynets P. Descripción matemática de la síntesis electroquímica de polímeros conductores en la presencia de surfactantes. Av en Química. 2013;8(1):54–78.
 51. Perez C. Síntesis de nuevos copolímeros: polímeros altamente rígidos injertados con polímeros elásticos. Centro de Investigación en Química Aplicada; 1999.
 52. Tkach V, Nechyporuk V, Yagodynets P. Estudio matemático de las condiciones de estabilidad en la polimerización electroquímica de compuestos heterocíclicos en presencia de oxidantes. Afinidad. 2013;70:73–7.
 53. Grande C, Zuluaga F. Polimerización por adición, fragmentación y transferencia reversible, RAFT: una revisión del mecanismo y el alcance de la técnica. Rev Iberoam polímeros. 2010;11(5):339–59.
 54. Serna L, Albán F. Ácido Poliláctico (PLA): Propiedades y Aplicaciones. Ing y Compet. 2003;5(1):16–26.
 55. Pinzón J, Martínez J, Espinosa A, Pérez A, Narváez P. Polimerización de ácido (DL) láctico mediante policondensación por fusión directa. Estudio cinético De la etapa de oligomerización. Rev Colomb química. 2006;35(2):125–34.
 56. Cabriales R. Luminiscencia en polímeros semiconductores. Ingenierías. 2004;7(23):12–6.
 57. Aguiar E, Blanco M, Soriano J, Vara T. Influencia de la orientación en la degradación del poli (cloruro de vinilo) plastificado utilizado como geomembrana sintética en la impermeabilización del embalse de La Tabona. Ing Civ.

- 2003;130:95–103.
58. Coutinho F, Mello I, Santa-Maria L. Polietileno : Principais Tipos , Propriedades e Aplicações. *Polímeros ciência e Tecnol.* 2003;13:1–13.
 59. Djenane D, Roncalés P. Revisión: los sistemas antioxidantes para la preservación de la carne. *Alimentaria.* 2004;356:37–51.
 60. Ferrer D, MasPOCH M, Santana O, Martínez A. Caracterización mecánica de filmes de polietileno. *Rev plásticos Mod.* 1997;74(496):369–76.
 61. Kamo M, Sato Y, Matsumoto S, Setaka N. Diamond synthesis from gas phase in microwave plasma. *J Cryst Growth.* 1983;62(3):642–4.
 62. Wade Jr W, Mammone R, Binder M. Surface properties of commercial polymer films following various gas plasma treatments. *J Appl Polym Sci.* 1991;43(9):1589–91.
 63. Chrisey D, Hubler G. Pulsed laser deposition of thin films. 1994;1–13.
 64. Olde Riekerink M, Terlingen J, Engbers G, Feijen J. Selective etching of semicrystalline polymers: CF₄ gas plasma treatment of poly (ethylene). *Langmuir.* 1999;15(14):4847–56.
 65. Kim S, Park J, Kim C, Kim S, Song I, Yin H, et al. High-Performance oxide thin film transistors passivated by various gas plasmas. *Electrochem Soc.* 2008;23(17):1.
 66. Favia P, Agostino R. Plasma treatments and plasma deposition of polymers for biomedical applications. *Surf Coat Technol.* 1998;98:1102–6.
 67. Drummond M, Griffin A, Tarricone R. Economic evaluation for devices and drugs—same or different? *Value Heal.* 2009;12(4):402–4.
 68. Kessler DA. A new approach to reporting medication and device adverse effects and product problems. *J Clin Res Drug Dev.* 1993;269(21):1–3.
 69. Cohn J, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, et al. A comparison of enalapril with hydralazine–isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325(5):303–10.

70. Mdkki Y, Heikonen M, Kiviniemi L, Reinikuinen P, Suortti T. Isosorbide-Preparation, Properties and Chemistry. *Starch- Stärke*. 1986;174(1):26–30.
71. Mehta A, Bachand L, Leonard T, Warner R. Formulations providing three distinct releases. United States; US4904476A, 1990. p. 1–15.
72. Pinchuk L, Nott S, Schwarz M, Kamath K. Drug delivery compositions and medical devices containing block copolymer. United States; US6545097B2. p. 1–22.
73. Elkayam U, Aronow W. Glyceryl trinitrate (nitroglycerin) ointment and isosorbide dinitrate: a review of their pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs*. 1982;23(3):165–94.
74. Mehta A, Bachand L, Leonard T, Warner R. Formulations providing three distinct releases. United States; US4728512A, 1985. p. 1–16.
75. Carrasco N, Galgani F, Reyes J. Síndrome de resistencia a la insulina. Estudio y manejo. *Rev Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 2013;24(5):827–37. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0716-8640\(13\)70230-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0716-8640(13)70230-X)
76. Kawata A, Ong S, Therapontos C, Mavrogenis P, Kulich K, Chen WH, et al. Psychometric properties of the Hypoglycemia Perspectives Questionnaire (HPQ) in type 2 diabetes mellitus. *Value Heal* [Internet]. 2013;16(7):A691. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2013.08.2065>
77. Radcliffe J. Hacking medical devices for fun and insulin: Breaking the human SCADA system. In: Black Hat Conference presentation slides. 2011. p. 1–13.
78. Anaya C, Ariza I. Acción insulínica y resistencia a la insulina: aspectos moleculares. *Rev la Fac Med*. 2005;53(4):235–43.
79. Shibla D, Gardell M, Neale J. The insensitivity of developing benzodiazepine receptors to chronic treatment with diazepam, GABA and muscimol in brain cell cultures. *Brain Res*. 1981;210(1):471–4.
80. Fragen R, Gahl F, Caldwell N. A water-soluble benzodiazepine, Ro 21–3981, for induction of anesthesia. *Anesthesiology*. 1978;49(1):41–2.
81. Barker J. Diazepam and (-)pentobarbital : Fluctuation analysis reveals different

- mechanisms for potentiation of γ -aminobutyric acid responses in cultured central neurons. *Proc Natl Acad Sci.* 1981;78(11):7180–4.
82. Glushankov P, Buldakova S, Skrebetskii V, Saakyan S. Effect of diazepam on reactivity of hippocampal neurons during blockade of the GABA-ergic system. *Bull Exp Biol Med.* 1982;94(4):1360–3.
83. Levy MY, Schutzes W, Fuhrer C, Benitat S. Characterization of diazepam submicron emulsion interface: role of oleic acid. *J Microencapsul.* 1994;11(1):7992
84. Salloum H Al, Saunier J, Barakat H, Yagoubi N. Impact of the nature and concentration of plasticizers on the ability of PVC to sorb drug. *Int J Pharm* [Internet]. 2015;496(2):664–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.11.004>

ANEXOS

ANEXO N°1

Absorción del diazepam tras 24 horas de exposición:

TIEMPO	25 µg/mL			50 µg/mL			70 µg/mL		
	Control	Sin DINCH	Con DINCH	Control	Sin DINCH	Con DINCH	Control	Sin DINCH	Con DINCH
24 horas	100%	98%	69%	100%	99%	74%	100%	99%	72%
	100%	94%	72%	100%	98%	71%	100%	99%	71%
	100%	98%	69%	100%	98%	75%	99%	98%	71%
Promedio	100%	97%	70%	100%	98%	73%	100%	99%	71%
D.S.	0.08%	2.51%	1.42%	0.23%	0.65%	1.78%	0.62%	0.84%	0.78%
SEM	0.04%	1.45%	0.82%	0.13%	0.38%	1.03%	0.36%	0.49%	0.45%

25 µg/mL de Diazepam

Equal Variance Test: Passed (P = 0.375)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
Control	3	0	1.000	0.000752	0.000434
Sin Dinch	3	0	0.966	0.0251	0.0145
Con Dinch	3	0	0.702	0.0142	0.00820

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	0.160	0.0799	287.334	<0.001
Residual	6	0.00167	0.000278		
Total	8	0.162			

The differences in the mean values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = <0.001).

Power of performed test with alpha = 0.050: 1.000

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Tukey Test):

Comparisons for factor:

Comparison	Diff of Means	p	q	P	P<0.050
Control vs. Con Dinch	0.298	3	30.950	<0.001	Yes
Control vs. Sin Dinch	0.0336	3	3.492	0.106	No
Sin Dinch vs. Con Dinch	0.264	3	27.458	<0.001	Yes

50 µg/mL de Diazepam

Normality Test (Shapiro-Wilk) Passed (P = 0.627)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.221)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
Control	3	0	1.000	0.00233	0.00135
Sin Dinch	3	0	0.980	0.00653	0.00377
Con Dinch	3	0	0.731	0.0178	0.0103

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	0.135	0.0675	555.027	<0.001
Residual	6	0.000730	0.000122		
Total	8	0.136			

The differences in the mean values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = <0.001).

Power of performed test with alpha = 0.050: 1.000

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Tukey Test):

Comparisons for factor:

Comparison	Diff of Means	p	q	P	P<0.050
Control vs. Con Dinch	0.269	3	42.279	<0.001	Yes
Control vs. Sin Dinch	0.0199	3	3.127	0.148	No
Sin Dinch vs. Con Dinch	0.249	3	39.152	<0.001	Yes

70 µg/mL de Diazepam

Normality Test (Shapiro-Wilk) Passed (P = 0.292)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.933)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
Control	3	0	1.000	0.00620	0.00358
Sin DINCH	3	0	0.989	0.00840	0.00485
Con DINCH	3	0	0.715	0.00779	0.00450

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	0.157	0.0784	1385.964	<0.001
Residual	6	0.000340	0.0000566		
Total	8	0.157			

The differences in the mean values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = <0.001).

Power of performed test with alpha = 0.050: 1.000

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Tukey Test):

Comparisons for factor:

Comparison	Diff of Means	p	q	P	P<0.050
Control vs. Con DINCH	0.285	3	65.703	<0.001	Yes
Control vs. Sin DINCH	0.0109	3	2.516	0.254	No
Sin DINCH vs. Con DINCH	0.274	3	63.187	<0.001	Yes

ANEXO N°2

Absorción del diazepam tras 4 días de exposición:

Tiempo	25 µg/mL			50 µg/mL			70 µg/mL		
	Control	Sin DINCH	Con DINCH	Control	Sin DINCH	Con DINCH	Control	Sin DINCH	Con DINCH
4 días	99%	98%	51%	100%	98%	50%	100%	100%	48%
	100%	98%	51%	100%	98%	52%	100%	100%	45%
	100%	99%	50%	100%	100%	49%	100%	100%	49%
Promedio	100%	99%	51%	100%	98%	50%	100%	100%	47%
D.S.	0.52%	0.57%	0.61%	0.04%	1.15%	1.28%	0.19%	0.01%	2.22%
SEM	0.30%	0.33%	0.35%	0.02%	0.67%	0.74%	0.11%	0.01%	1.28%

25 µg/ml de Diazepam

Equal Variance Test: Passed (P = 0.503)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
Control	3	0	0.996	0.00521	0.00301
Sin DINCH	3	0	0.986	0.00576	0.00332
Con DINCH	3	0	0.505	0.00605	0.00349

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	0.472	0.236	7308.357	<0.001
Residual	6	0.000194	0.0000323		
Total	8	0.472			

The differences in the mean values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = <0.001).

Power of performed test with alpha = 0.050: 1.000

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Tukey Test):

Comparisons for factor:

Comparison	Diff of Means	p	q	P	P<0.050
Control vs. Con DINCH	0.491	3	149.507	<0.001	Yes
Control vs. Sin DINCH	0.00956	3	2.914	0.179	No
Sin DINCH vs. Con DINCH	0.481	3	146.593	<0.001	Yes

50 µg/ml de Diazepam

Normality Test (Shapiro-Wilk) Passed (P = 0.094)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.140)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
Control	3	0	1.000	0.000382	0.000221
Sin DINCH	3	0	0.982	0.0115	0.00667
Con DINCH	3	0	0.503	0.0128	0.00740

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	0.478	0.239	2407.202	<0.001
Residual	6	0.000595	0.0000992		
Total	8	0.478			

The differences in the mean values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = <0.001).

Power of performed test with alpha = 0.050: 1.000

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Tukey Test):

Comparisons for factor:

Comparison	Diff of Means	p	q	P	P<0.050
Control vs. Con DINCH	0.497	3	86.496	<0.001	Yes
Control vs. Sin DINCH	0.0179	3	3.118	0.149	No
Sin DINCH vs. Con DINCH	0.479	3	83.378	<0.001	Yes

70 µg/ml de Diazepam

Normality Test (Shapiro-Wilk) Failed (P < 0.050)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.333)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
Control	3	0	1.000	0.00192	0.00111
Sin DINCH	3	0	0.998	0.000111	0.0000639
Con DINCH	3	0	0.474	0.0222	0.0128

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	0.552	0.276	1666.449	<0.001
Residual	6	0.000993	0.000166		
Total	8	0.553			

The differences in the mean values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = <0.001).

Power of performed test with alpha = 0.050: 1.000

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Tukey Test):

Comparisons for factor:

Comparison	Diff of Means	p	q	P	P<0.050
Control vs. Con DINCH	0.526	3	70.830	<0.001	Yes
Control vs. Sin DINCH	0.00185	3	0.249	0.983	No
Sin DINCH vs. Con DINCH	0.524	3	70.581	<0.001	Yes

ANEXO N°3

Absorción del Diazepam tras 05 días de exposición:

Tiempo	25 µg/mL			50 µg/mL			70 µg/mL		
	Control	Sin DINCH	Con DINCH	Control	Sin DINCH	Con DINCH	Control	Sin DINCH	Con DINCH
05 Días	101%	99%	27%	101%	89%	36%	102%	97%	38%
	100%	99%	28%	101%	89%	38%	100%	102%	34%
	99%	99%	24%	98%	101%	36%	98%	99%	39%
Promedio	100%	99%	26%	100%	93%	37%	100%	99%	37%
D.S.	1%	0%	2%	1%	7%	1%	2%	2%	3%
SEM	0%	0%	1%	1%	4%	1%	1%	1%	1%

25 µg/ml de Diazepam

Normality Test (Shapiro-Wilk) Passed (P = 0.506)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.296)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
Control	3	0	1.000	0.00677	0.00391
Sin DINCH	3	0	0.992	0.00478	0.00276
Con DINCH	3	0	0.259	0.0208	0.0120

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	1.087	0.544	3240.056	<0.001
Residual	6	0.00101	0.000168		
Total	8	1.088			

The differences in the mean values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = <0.001).

Power of performed test with alpha = 0.050: 1.000

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Tukey Test):

Comparisons for factor:

Comparison	Diff of Means	p	q	P	P<0.050
Control vs. Con DINCH	0.741	3	99.122	<0.001	Yes
Control vs. Sin DINCH	0.00801	3	1.071	0.741	No
Sin DINCH vs. Con DINCH	0.733	3	98.051	<0.001	Yes

50 µg/ml de Diazepam

Normality Test (Shapiro-Wilk) Passed (P = 0.125)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.486)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
Control	3	0	1.000	0.0147	0.00851
Sin DINCH	3	0	0.929	0.0708	0.0409
Con DINCH	3	0	0.368	0.0117	0.00674

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	0.719	0.360	201.157	<0.001
Residual	6	0.0107	0.00179		
Total	8	0.730			

The differences in the mean values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = <0.001).

Power of performed test with alpha = 0.050: 1.000

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Tukey Test):

Comparisons for factor:

Comparison	Diff of Means	p	q	P	P<0.050
Control vs. Con DINCH	0.632	3	25.889	<0.001	Yes
Control vs. Sin DINCH	0.0709	3	2.906	0.180	No
Sin DINCH vs. Con DINCH	0.561	3	22.984	<0.001	Yes

70 µg/ml de Diazepam

Normality Test (Shapiro-Wilk) Passed (P = 0.436)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.953)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
Control	3	0	1.000	0.0186	0.0107
Sin DINCH	3	0	0.992	0.0216	0.0125
Con DINCH	3	0	0.372	0.0256	0.0148

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	0.780	0.390	796.565	<0.001
Residual	6	0.00294	0.000489		
Total	8	0.783			

The differences in the mean values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = <0.001).

Power of performed test with alpha = 0.050: 1.000

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Tukey Test):

Comparisons for factor:

Comparison	Diff of Means	p	q	P	P<0.050
Control vs. Con DINCH	0.628	3	49.203	<0.001	Yes
Control vs. Sin DINCH	0.00821	3	0.643	0.894	No
Sin DINCH vs. Con DINCH	0.620	3	48.560	<0.001	Yes

ANEXO N°4

Absorción del Diazepam tras 06 días de exposición:

Tiempo	25 µg/mL			50 µg/mL			70 µg/mL		
	Control	Sin DINCH	Con DINCH	Control	Sin DINCH	Con DINCH	Control	Sin DINCH	Con DINCH
06 días	100%	99%	43%	100%	99%	38%	100%	98%	34%
	101%	100%	38%	100%	97%	40%	100%	99%	34%
	99%	98%	42%	100%	98%	39%	100%	97%	35%
Promedio	100%	99%	41%	100%	98%	39%	100%	98%	35%
D.S.	1.0%	0.7%	2.8%	0.2%	1.3%	1.0%	0.3%	1.0%	0.7%
SEM	0.6%	0.4%	1.6%	0.1%	0.7%	0.6%	0.2%	0.6%	0.4%

25 µg/ml de Diazepa

Equal Variance Test: Passed (P = 0.608)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
Control	3	0	1.000	0.0103	0.00595
Sin DINCH	3	0	0.991	0.00696	0.00402
Con DINCH	3	0	0.411	0.0276	0.0159

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	0.684	0.342	1122.983	<0.001
Residual	6	0.00183	0.000305		
Total	8	0.686			

The differences in the mean values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = <0.001).

Power of performed test with alpha = 0.050: 1.000

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Tukey Test):

Comparisons for factor:

Comparison	Diff of Means	p	q	P	P<0.050
Control vs. Con DINCH	0.589	3	58.477	<0.001	Yes
Control vs. Sin DINCH	0.00886	3	0.879	0.814	No
Sin DINCH vs. Con DINCH	0.581	3	57.598	<0.001	Yes

50 µg/mL de Diazepam

Equal Variance Test: Passed (P = 0.187)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
Control	3	0	1.000	0.00165	0.000951
Sin DINCH	3	0	0.981	0.0125	0.00725
Con DINCH	3	0	0.393	0.0105	0.00603

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	0.715	0.358	3982.964	<0.001
Residual	6	0.000539	0.0000898		
Total	8	0.716			

The differences in the mean values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = <0.001).

Power of performed test with alpha = 0.050: 1.000

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Tukey Test):

Comparisons for factor:

Comparison	Diff of Means	p	q	P	P<0.050
Control vs. Con DINCH	0.607	3	111.026	<0.001	Yes
Control vs. Sin DINCH	0.0192	3	3.516	0.104	No
Sin DINCH vs. Con DINCH	0.588	3	107.511	<0.001	Yes

70 µg/ml de Diazepam

Normality Test (Shapiro-Wilk) Passed (P = 0.945)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.053)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
Control	3	0	1.000	0.00305	0.00176
Sin DINCH	3	0	0.983	0.0100	0.00578
Con DINCH	3	0	0.346	0.00682	0.00394

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	0.835	0.418	8032.744	<0.001
Residual	6	0.000312	0.0000520		
Total	8	0.836			

The differences in the mean values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = <0.001).

Power of performed test with alpha = 0.050: 1.000

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Tukey Test):

Comparisons for factor:

Comparison	Diff of Means	p	q	P	P<0.050
Control vs. Con DINCH	0.654	3	157.185	<0.001	Yes
Control vs. Sin DINCH	0.0166	3	3.975	0.069	No
Sin DINCH vs. Con DINCH	0.638	3	153.210	<0.001	Yes

ANEXO N°5

Absorción de Diazepam tras 07 días de exposición:

Tiempo	25 µg/mL			50 µg/mL			70 µg/mL		
	Control	Sin DINCH	Con DINCH	Control	Sin DINCH	Con DINCH	Control	Sin DINCH	Con DINCH
	100%	97%	22%	101%	96%	31%	101%	97%	36%
	100%	96%	29%	99%	96%	31%	99%	96%	36%
	100%	99%	30%	101%	100%	31%	97%	97%	37%
Promedio	100%	97%	27%	100%	98%	31%	99%	97%	36%
D.S.	0%	2%	4%	1%	2%	0%	2%	1%	0%
SEM	0%	1%	2%	1%	1%	0%	1%	0%	0%

25 µg/mL de Diazepam

Normality Test (Shapiro-Wilk) Passed (P = 0.395)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.301)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
Control	3	0	0.998	0.00294	0.00170
Sin DINCH	3	0	0.972	0.0158	0.00915
Con DINCH	3	0	0.269	0.0419	0.0242

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	1.026	0.513	762.509	<0.001
Residual	6	0.00404	0.000673		
Total	8	1.030			

The differences in the mean values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = <0.001).

Power of performed test with alpha = 0.050: 1.000

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Tukey Test):

Comparisons for factor:	Diff of Means	p	q	P	P<0.050
Control vs. Con DINCH	0.729	3	48.686	<0.001	Yes
Control vs. Sin DINCH	0.0264	3	1.764	0.471	No
Sin DINCH vs. Con DINCH	0.703	3	46.922	<0.001	Yes

50 µg/mL de Diazepam

Normality Test (Shapiro-Wilk) Passed (P = 0.136)

Equal Variance Test: Passed (P = 1.000)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
Control	3	0	1.003	0.0101	0.00586
Sin DINCH	3	0	0.977	0.0234	0.0135
Con DINCH	3	0	0.311	0.000584	0.000337

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	0.922	0.461	2130.987	<0.001
Residual	6	0.00130	0.000216		
Total	8	0.923			

The differences in the mean values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = <0.001).

Power of performed test with alpha = 0.050: 1.000

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Tukey Test):

Comparisons for factor:

Comparison	Diff of Means	p	q	P	P<0.050
Control vs. Con DINCH	0.692	3	81.445	<0.001	Yes
Control vs. Sin DINCH	0.0260	3	3.067	0.156	No
Sin DINCH vs. Con DINCH	0.665	3	78.378	<0.001	Yes

70 µg/mL de Diazepam

Normality Test (Shapiro-Wilk) Passed (P = 0.312)

Equal Variance Test: Failed (P < 0.050)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
Control	3	0	0.990	0.0203	0.0117
Sin DINCH	3	0	0.968	0.00500	0.00289
Con DINCH	3	0	0.362	0.00339	0.00196

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	0.763	0.381	2554.036	<0.001
Residual	6	0.000896	0.000149		
Total	8	0.763			

The differences in the mean values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = <0.001).

Power of performed test with alpha = 0.050: 1.000

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Tukey Test):

Comparisons for factor:

Comparison	Diff of Means	p	q	P	P<0.050
Control vs. Con DINCH	0.628	3	89.072	<0.001	Yes
Control vs. Sin DINCH	0.0223	3	3.162	0.143	No
Sin DINCH vs. Con DINCH	0.606	3	85.909	<0.001	Yes

ANEXO N°6

Interacción de 50 µg/ml de diazepam con diferentes % de etanol

5% de ETANOL				50% de ETANOL			100% de ETANOL		
Tiempo	Control	Sin DINCH	Con DINCH	Control	Sin DINCH	Con DINCH	Control	Sin DINCH	Con DINCH
	99%	99%	89%	100%	101%	99%	99%	100%	100%
	100%	100%	91%	100%	102%	101%	101%	102%	101%
	100%	100%	90%	101%	100%	100%	100%	98%	100%
Promedio	100%	100%	90%	100%	101%	100%	100%	100%	100%
D.S.	0.5%	0.9%	1.0%	1%	1%	1%	1%	2%	1%
SEM	0.3%	0.5%	0.6%	0%	1%	1%	1%	1%	0%

5% Etanol tras 24 horas de Exposición

Normality Test (Shapiro-Wilk) Passed (P = 0.225)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.576)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
Col 1	3	0	1.000	0.00487	0.00281
Col 2	3	0	0.995	0.00946	0.00546
Col 3	3	0	0.900	0.00974	0.00562

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	0.0190	0.00952	137.298	<0.001
Residual	6	0.000416	0.0000694		
Total	8	0.0195			

The differences in the mean values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = <0.001).

Power of performed test with alpha = 0.050: 1.000

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Tukey Test):

Comparisons for factor:

Comparison	Diff of Means	p	q	P	P<0.050
Col 1 vs. Col 3	0.0998	3	20.764	<0.001	Yes
Col 1 vs. Col 2	0.00468	3	0.973	0.779	No
Col 2 vs. Col 3	0.0952	3	19.791	<0.001	Yes

50 % Etanol tras 24 horas de Exposición

Normality Test (Shapiro-Wilk) Passed (P = 0.665)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.455)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
Col 1	3	0	1.000	0.00630	0.00364
Col 2	3	0	1.010	0.0133	0.00765
Col 3	3	0	1.000	0.0109	0.00630

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	0.000181	0.0000907	0.814	0.487
Residual	6	0.000669	0.000111		
Total	8	0.000850			

The differences in the mean values among the treatment groups are not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.487).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.050

The power of the performed test (0.050) is below the desired power of 0.800.

Less than desired power indicates you are less likely to detect a difference when one actually exists. Negative results should be interpreted cautiously.

100% Etanol tras 24 horas de Exposición

Data source: Data 1 in Notebook1

Normality Test (Shapiro-Wilk) Passed (P = 0.981)

Equal Variance Test: Failed (P < 0.050)

Test execution ended by user request, ANOVA on Ranks begun

Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks martes, septiembre 18, 2018, 10:10:27 p.m.

Data source: Data 1 in Notebook1

Group	N	Missing	Median	25%	75%
Control	3	0	0.999	0.990	1.011
Sin DINCJ	3	0	0.999	0.978	1.020
Con DINCH	3	0	0.999	0.997	1.008

H = 0.000 with 2 degrees of freedom. P(est)= 1.000 P(exact)= 1.000

The differences in the median values among the treatment groups are not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 1.000)

ANEXO N°7

Interacción de 50 µg/ml de diazepam con diferentes % de etanol tras dos días de exposición

5% de ETANOL				50% de ETANOL			100% de ETANOL		
TIEMPO	Control	Sin DINCH	Con DINCH	Control	Sin DINCH	Con DINCH	Control	Sin DINCH	Con DINCH
	100%	100%	80%	99%	98%	92%	99%	99%	100%
	100%	99%	82%	100%	100%	95%	100%	100%	100%
	100%	99%	75%	101%	101%	94%	101%	100%	100%
PROMEDIO	100%	99%	79%	100%	100%	94%	100%	100%	100%
D.S.	0.3%	0.4%	3.3%	1.2%	1.3%	1.3%	1.2%	0.6%	0.2%
SEM	0.2%	0.2%	1.9%	0.7%	0.7%	0.7%	0.7%	0.4%	0.1%

5% Etanol tras 2 días de Exposición

Normality Test (Shapiro-Wilk) Passed (P = 0.068)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.185)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
Control	3	0	1.000	0.00271	0.00157
Sin DINCH	3	0	0.994	0.00359	0.00207
Con DINCH	3	0	0.792	0.0329	0.0190

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	0.0844	0.0422	114.487	<0.001
Residual	6	0.00221	0.000369		
Total	8	0.0866			

The differences in the mean values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = <0.001).

Power of performed test with alpha = 0.050: 1.000

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Tukey Test):

Comparisons for factor:	Diff of Means	p	q	P	P<0.050
Control vs. Con DINCH	0.208	3	18.809	<0.001	Yes
Control vs. Sin DINCH	0.00627	3	0.566	0.917	No
Sin DINCH vs. Con DINCH	0.202	3	18.243	<0.001	Yes

50% Etanol tras 2 días de Exposición

Normality Test (Shapiro-Wilk) Passed (P = 0.140)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.979)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
Control	3	0	1.000	0.0122	0.00707
Sin DINCH	3	0	0.996	0.0127	0.00736
Con DINCH	3	0	0.935	0.0129	0.00744

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	0.00793	0.00397	24.854	0.001
Residual	6	0.000957	0.000160		
Total	8	0.00889			

The differences in the mean values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = 0.001).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.998

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Tukey Test):

Comparisons for factor:

Comparison	Diff of Means	p	q	P	P<0.050
Control vs. Con DINCH	0.0648	3	8.887	0.002	Yes
Control vs. Sin DINCH	0.00386	3	0.529	0.927	No
Sin DINCH vs. Con DINCH	0.0610	3	8.358	0.003	Yes

100% Etanol tras 2 días de Exposición

Data source: Data 1 in Notebook1

Normality Test (Shapiro-Wilk) Passed (P = 0.514)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.441)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
Control	3	0	1.000	0.0122	0.00707
Sin DINCH	3	0	0.998	0.00612	0.00354
Con DINCH	3	0	1.000	0.00231	0.00134

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	0.0000107	0.00000536	0.0833	0.921
Residual	6	0.000386	0.0000643		
Total	8	0.000397			

The differences in the mean values among the treatment groups are not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.921).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.050

The power of the performed test (0.050) is below the desired power of 0.800.

Less than desired power indicates you are less likely to detect a difference when one actually exists. Negative results should be interpreted cautiously.

ANEXO N°8

Interacción de 50 µg/ml de diazepam con diferentes % de etanol tras tres días de exposición

5% de ETANOL				50% de ETANOL			100% de ETANOL		
TIEMPO	Control	Sin DINCH	Con DINCH	Control	Sin DINCH	Con DINCH	Control	Sin DINCH	Con DINCH
		99%	99%	72%	100%	99%	94%	100%	99%
	100%	99%	73%	101%	98%	91%	101%	99%	95%
	101%	98%	70%	99%	99%	92%	100%	95%	95%
PROMEDIO	100%	99%	72%	100%	99%	92%	100%	98%	97%
D.S.	1%	1%	1%	1%	0%	1%	0%	2%	3%
SEM	1%	0%	1%	0%	0%	1%	0%	1%	2%

5% Etanol tras 3 días de Exposición

Normality Test (Shapiro-Wilk) Passed (P = 0.904)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.431)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
Control	3	0	1.000	0.00974	0.00562
Sin DINCH	3	0	0.987	0.00540	0.00312
Con DINCH	3	0	0.719	0.0141	0.00814

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	0.151	0.0753	699.260	<0.001
Residual	6	0.000646	0.000108		
Total	8	0.151			

The differences in the mean values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = <0.001).

Power of performed test with alpha = 0.050: 1.000

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Tukey Test):

Comparisons for factor:

Comparison	Diff of Means	p	q	P	P<0.050
Control vs. Con DINCH	0.281	3	46.868	<0.001	Yes
Control vs. Sin DINCH	0.0133	3	2.213	0.329	No

50 % Etanol tras 3 días de Exposición

Normality Test (Shapiro-Wilk) Passed (P = 0.601)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.382)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
Control	3	0	0.985	0.00235	0.00136
Sin DINCH	3	0	0.923	0.0111	0.00641
Con DINCH	3	0	1.000	0.00487	0.00281

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	0.00995	0.00498	97.793	<0.001
Residual	6	0.000305	0.0000509		
Total	8	0.0103			

The differences in the mean values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = <0.001).

Power of performed test with alpha = 0.050: 1.000

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Tukey Test):

Comparisons for factor:

Comparison	Diff of Means	p	q	P	P<0.050
Con DINCH vs. Sin DINCH	0.0768	3	18.647	<0.001	Yes
Con DINCH vs. Control	0.0149	3	3.615	0.095	No
Control vs. Sin DINCH	0.0619	3	15.032	<0.001	Yes

100% Etanol tras 3 días de Exposición

Data source: Data 1 in Notebook3 días

Normality Test (Shapiro-Wilk) Passed (P = 0.881)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.633)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
Control	3	0	1.000	0.00487	0.00281
Sin DINCH	3	0	0.977	0.0204	0.0118
Con DINCH	3	0	0.966	0.0284	0.0164

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	0.00182	0.000912	2.191	0.193
Residual	6	0.00250	0.000416		
Total	8	0.00432			

The differences in the mean values among the treatment groups are not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.193).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.172

The power of the performed test (0.172) is below the desired power of 0.800.

Less than desired power indicates you are less likely to detect a difference when one actually exists.

Negative results should be interpreted cautiously.

ANEXO N°9

Interacción de 50 µg/ml de diazepam con diferentes % de etanol tras seis días de exposición

	5% de ETANOL			50% de ETANOL			100% de ETANOL		
	Control	Sin DINCH	Con DINCH	Control	Sin DINCH	Con DINCH	Control	Sin DINCH	Con DINCH
TIEMPO									
	99%	98%	46%	99%	97%	92%	100%	99%	101%
	100%	99%	47%	101%	99%	92%	99%	100%	100%
	100%	96%	46%	100%	98%	93%	101%	101%	100%
PROMEDIO	100%	98%	46%	100%	98%	92%	100%	100%	100%
D.S.	0.54%	1.52%	0.49%	1.31%	1.06%	0.46%	0.88%	1.28%	0.71%
SEM	0.31%	0.88%	0.28%	0.76%	0.61%	0.27%	0.51%	0.74%	0.41%

5% Etanol tras 6 días de Exposición

Normality Test (Shapiro-Wilk) Passed (P = 0.566)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.056)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
Control	3	0	1.000	0.00541	0.00312
Sin DINCH	3	0	0.979	0.0152	0.00880
Con DINCH	3	0	0.462	0.00488	0.00282

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	0.556	0.278	2919.853	<0.001
Residual	6	0.000571	0.0000952		
Total	8	0.557			

The differences in the mean values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = <0.001).

Power of performed test with alpha = 0.050: 1.000

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Tukey Test):

Comparisons for factor:	Diff of Means	p	q	P	P<0.050
Control vs. Con DINCH	0.538	3	95.408	<0.001	Yes
Control vs. Sin DINCH	0.0211	3	3.744	0.085	No
Sin DINCH vs. Con DINCH	0.516	3	91.664	<0.001	Yes

50% Etanol tras 6 días de Exposición

Normality Test (Shapiro-Wilk) Passed (P = 0.865)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.427)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
Control	3	0	1.000	0.0131	0.00759
Sin DINCH	3	0	0.982	0.0106	0.00611
Con DINCH	3	0	0.924	0.00462	0.00267

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	0.00935	0.00468	45.808	<0.001
Residual	6	0.000613	0.000102		
Total	8	0.00997			

The differences in the mean values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = <0.001).

Power of performed test with alpha = 0.050: 1.000

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Tukey Test):

Comparisons for factor:

Comparison	Diff of Means	p	q	P	P<0.050
Control vs. Con DINCH	0.0755	3	12.943	<0.001	Yes
Control vs. Sin DINCH	0.0177	3	3.038	0.160	No
Sin DINCH vs. Con DINCH	0.0578	3	9.905	0.001	Yes

100% Etanol tras 6 días de Exposición

Data source: Data 1 in Notebook1

Normality Test (Shapiro-Wilk) Passed (P = 0.680)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.563)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
Control	3	0	1.000	0.00883	0.00510
Sin DINCH	3	0	1.000	0.0128	0.00742
Con DINCH	3	0	1.002	0.00713	0.00411

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	0.0000109	0.00000544	0.0556	0.946
Residual	6	0.000588	0.0000980		
Total	8	0.000599			

The differences in the mean values among the treatment groups are not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.946).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.050

The power of the performed test (0.050) is below the desired power of 0.800.

Less than desired power indicates you are less likely to detect a difference when one actually exists. Negative results should be interpreted cautiously.

ANEXO N°10

Interacción de 50 µg/ml de diazepam con diferentes % de etanol tras siete días de exposición

	5% de Etanol			50% de Etanol			100% de Etanol		
	Control	Sin DINCH	Con DINCH	Control	Sin DINCH	Con DINCH	Control	Sin DINCH	Con DINCH
	100%	100%	45%	98%	99%	85%	100%	100%	100%
	101%	100%	47%	101%	99%	87%	100%	101%	102%
	99%	99%	42%	101%	101%	92%	100%	101%	101%
PROMEDIO	100%	100%	45%	100%	100%	88%	100%	101%	101%
D.S.	0.59%	0.14%	2.16%	1.43%	0.82%	3.20%	0.14%	0.23%	1.16%
SEM	0.34%	0.08%	1.25%	0.83%	0.47%	1.85%	0.08%	0.14%	0.67%

5% Etanol tras 7 días de Exposición

Normality Test (Shapiro-Wilk) Passed (P = 0.281)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.125)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
Control	3	0	1.000	0.00593	0.00342
Sin DINCH	3	0	0.996	0.00136	0.000786
Con DINCH	3	0	0.448	0.0216	0.0125

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	0.606	0.303	1804.114	<0.001
Residual	6	0.00101	0.000168		
Total	8	0.607			

The differences in the mean values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = <0.001).

Power of performed test with alpha = 0.050: 1.000

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Tukey Test):

Comparisons for factor:

Comparison	Diff of Means	p	q	P	P<0.050
Control vs. Con DINCH	0.552	3	73.830	<0.001	Yes
Control vs. Sin DINCH	0.00393	3	0.525	0.928	No
Sin DINCH vs. Con DINCH	0.548	3	73.305	<0.001	Yes

50% Etanol tras 7 días de Exposición

Normality Test (Shapiro-Wilk) Passed (P = 0.219)

Equal Variance Test: Passed (P = 1.000)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
Control	3	0	0.998	0.00815	0.00471
Sin DINCH	3	0	0.879	0.0320	0.0185
Con DINCH	3	0	1.000	0.00135	0.000781

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	0.0286	0.0143	39.230	<0.001
Residual	6	0.00219	0.000365		
Total	8	0.0308			

The differences in the mean values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = <0.001).

Power of performed test with alpha = 0.050: 1.000

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Tukey Test):

Comparisons for factor:

Comparison	Diff of Means	p	q	P	P<0.050
Con DINCH vs. Sin DINCH	0.121	3	10.954	<0.001	Yes
Con DINCH vs. Control	0.00235	3	0.213	0.988	No
Control vs. Sin DINCH	0.118	3	10.740	<0.001	Yes

100 % Etanol tras 7 días de Exposición

Data source: Data 1 in Notebook1

Normality Test (Shapiro-Wilk) Passed (P = 0.178)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.388)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
Control	3	0	1.000	0.00135	0.000781
Sin DINCH	3	0	1.005	0.00234	0.00135
Con DINCH	3	0	1.009	0.0116	0.00668

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	0.000133	0.0000665	1.416	0.314
Residual	6	0.000282	0.0000470		
Total	8	0.000415			

The differences in the mean values among the treatment groups are not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.314).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.090

The power of the performed test (0.090) is below the desired power of 0.800.

Less than desired power indicates you are less likely to detect a difference when one actually exists. Negative results should be interpreted cautiously.

ANEXO N°11

Interacción de 50 µg/ml de diazepam con diferentes % de etanol tras ocho días de exposición

	5% de Etanol			50% de Etanol			100% de Etanol		
	Control	Sin DINCH	Con DINCH	Control	Sin DINCH	Con DINCH	Control	Sin DINCH	Con DINCH
	98%	101%	41%	99%	98%	90%	100%	102%	87%
	100%	100%	45%	100%	98%	90%	100%	99%	94%
	102%	99%	39%	101%	102%	90%	100%	100%	95%
Promedio	100%	100%	42%	100%	99%	90%	100%	100%	92%
D.S.	1.6%	0.9%	3.3%	0.6%	2.3%	0.4%	0.3%	1.2%	4.3%
SEM	0.9%	0.5%	1.9%	0.3%	1.4%	0.2%	0.2%	0.7%	2.5%

5 % Etanol tras 8 días de Exposición

Normality Test (Shapiro-Wilk) Passed (P = 0.952)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.104)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
Control	3	0	1.000	0.0163	0.00940
Sin DINCH	3	0	1.001	0.00878	0.00507
Con DINCH	3	0	0.420	0.0327	0.0189

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	0.675	0.337	716.692	<0.001
Residual	6	0.00282	0.000471		
Total	8	0.677			

The differences in the mean values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = <0.001).

Power of performed test with alpha = 0.050: 1.000

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Tukey Test):

Comparisons for factor:

Comparison	Diff of Means	p	q	P	P<0.050
Sin DINCH vs. Con DINCH	0.581	3	46.400	<0.001	Yes
Sin DINCH vs. Control	0.000773	3	0.0617	0.999	No
Control vs. Con DINCH	0.580	3	46.338	<0.001	Yes

50 % Etanol tras 8 días de Exposición

Equal Variance Test: Passed (P = 0.426)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
Control	3	0	1.000	0.00599	0.00346
Sin DINCH	3	0	0.994	0.0235	0.0136
Con DINCH	3	0	0.899	0.00412	0.00238

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	0.0191	0.00954	47.428	<0.001
Residual	6	0.00121	0.000201		
Total	8	0.0203			

The differences in the mean values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = <0.001).

Power of performed test with alpha = 0.050: 1.000

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Tukey Test):

Comparisons for factor:

Comparison	Diff of Means	p	q	P	P<0.050
Control vs. Con DINCH	0.101	3	12.297	<0.001	Yes
Control vs. Sin DINCH	0.00634	3	0.775	0.851	No
Sin DINCH vs. Con DINCH	0.0944	3	11.522	<0.001	Yes

100 % Etanol tras 8 días de Exposición

Normality Test (Shapiro-Wilk) Passed (P = 0.213)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.387)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
Control	3	0	1.000	0.00270	0.00156
Sin DINCH	3	0	1.005	0.0120	0.00693
Con DINCH	3	0	0.916	0.0435	0.0251

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	0.0150	0.00751	11.035	0.010
Residual	6	0.00409	0.000681		
Total	8	0.0191			

The differences in the mean values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = 0.010).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.875

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Tukey Test):

Comparisons for factor:

Comparison	Diff of Means	p	q	P	P<0.050
Sin DINCH vs. Con DINCH	0.0889	3	5.903	0.014	Yes
Sin DINCH vs. Control	0.00468	3	0.311	0.974	No
Control vs. Con DINCH	0.0842	3	5.592	0.018	Yes

ANEXO N°12

Absorción de diferentes plastificantes tras 24 horas de exposición

Plastificantes	Abs	Conc	%/t0	MEDIA	D.S.	SEM
TOTM	0.391	49.2267516	97.48%	97.59%	0.00113746	0.00065672
	0.3914	49.277707	97.58%			
	0.3919	49.3414013	97.70%			
DEHT	0.36	45.277707	94.17%	93.73%	0.01003084	0.00579131
	0.361	45.4050955	94.44%			
	0.354	44.5133758	92.58%			
DINP	0.3851	48.4751592	93.40%	94.13%	0.00639561	0.00369251
	0.3898	49.0738854	94.55%			
	0.3894	49.0229299	94.45%			
DEHP	0.414	52.1566879	94.03%	93.65%	0.00869471	0.00501989
	0.408	51.3923567	92.65%			
	0.415	52.2840764	94.26%			
Essai	0.366	46.0420382	87.00%	86.04%	0.01103092	0.00636871
	0.357	44.8955414	84.83%			
	0.363	45.6598726	86.28%			
ATBC	0.374	47.0611465	89.14%	89.22%	0.01088061	0.00628192
	0.379	47.6980892	90.35%			
	0.37	46.5515924	88.18%			
DINCH	0.398	50.1184713	93.80%	93.85%	0.00082591	0.00047684
	0.398	50.1184713	93.80%			
	0.3986	50.1949045	93.94%			
DEHA	0.3292	41.3541401	82.30%	80.44%	0.03323119	0.01918603
	0.3296	41.4050955	82.40%			
	0.3067	38.4878981	76.60%			

Normality Test (Shapiro-Wilk) Failed ($P < 0.050$)

Test execution ended by user request, ANOVA on Ranks begun

Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks viernes, octubre 05, 2018, 07:01:03 p.m.

Data source: Data 1 in Notebook1

Group	N	Missing	Median	25%	75%
TOTM	3	0	0.976	0.975	0.977
DEHT	3	0	0.942	0.926	0.944
DINP	3	0	0.945	0.934	0.946
DEHP	3	0	0.940	0.927	0.943
Essai	3	0	0.863	0.848	0.870
ATBC	3	0	0.891	0.882	0.903
DINCH	3	0	0.938	0.938	0.939
DEHA	3	0	0.823	0.766	0.824

$H = 20.422$ with 7 degrees of freedom. ($P = 0.005$)

The differences in the median values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference ($P = 0.005$)

To isolate the group or groups that differ from the others use a multiple comparison procedure.

Comparison	Diff of Ranks	q	P<0.05
TOTM vs DEHA	63.000	5.144	Yes
TOTM vs Essai	54.000	4.409	Yes
TOTM vs ATBC	45.000	3.674	No
TOTM vs DINCH	27.000	2.205	Do Not Test
TOTM vs DEHP	24.000	1.960	Do Not Test
TOTM vs DEHT	23.000	1.878	Do Not Test
TOTM vs DINP	16.000	1.306	Do Not Test
DINP vs DEHA	47.000	3.838	No
DINP vs Essai	38.000	3.103	Do Not Test
DINP vs ATBC	29.000	2.368	Do Not Test
DINP vs DINCH	11.000	0.898	Do Not Test
DINP vs DEHP	8.000	0.653	Do Not Test
DINP vs DEHT	7.000	0.572	Do Not Test
DEHT vs DEHA	40.000	3.266	Do Not Test
DEHT vs Essai	31.000	2.531	Do Not Test
DEHT vs ATBC	22.000	1.796	Do Not Test
DEHT vs DINCH	4.000	0.327	Do Not Test
DEHT vs DEHP	1.000	0.0816	Do Not Test
DEHP vs DEHA	39.000	3.184	Do Not Test
DEHP vs Essai	30.000	2.449	Do Not Test
DEHP vs ATBC	21.000	1.715	Do Not Test
DEHP vs DINCH	3.000	0.245	Do Not Test
DINCH vs DEHA	36.000	2.939	Do Not Test
DINCH vs Essai	27.000	2.205	Do Not Test
DINCH vs ATBC	18.000	1.470	Do Not Test
ATBC vs DEHA	18.000	1.470	Do Not Test

ATBC vs Essai	9.000	0.735	Do Not Test
Essai vs DEHA	9.000	0.735	Do Not Test

Note: The multiple comparisons on ranks do not include an adjustment for ties.

A result of "Do Not Test" occurs for a comparison when no significant difference is found between the two rank sums that enclose that comparison. For example, if you had four rank sums sorted in order, and found no significant difference between rank sums 4 vs. 2, then you would not test 4 vs. 3 and 3 vs. 2, but still test 4 vs. 1 and 3 vs. 1 (4 vs. 3 and 3 vs. 2 are enclosed by 4 vs. 2: 4 3 2 1). Note that not testing the enclosed rank sums is a procedural rule, and a result of Do Not Test should be treated as if there is no significant difference between the rank sums, even though one may appear to exist.

ANEXO N°13

Absorción de diferentes plastificantes tras 2 días de exposición

Plastificantes	Abs	Conc	%/t0	MEDIA	D.S.	SEM
TOTM	0.347	43.6216561	0.86378427	88.31%	1.72%	0.99%
	0.36	45.277707	0.89657695			
	0.357	44.8955414	0.88900941			
DEHT	0.32	40.1821656	0.83573113	85.43%	1.61%	0.93%
	0.331	41.5834395	0.86487561			
	0.33	41.456051	0.86222611			
DINP	0.345	43.366879	0.83555457	84.78%	1.07%	0.62%
	0.353	44.3859873	0.85518985			
	0.352	44.2585987	0.85273544			
DEHP	0.364	45.7872611	0.82545989	83.01%	1.66%	0.96%
	0.36	45.277707	0.81627357			
	0.374	47.0611465	0.84842569			
Essai	0.323	40.5643312	0.76650699	75.77%	2.64%	1.52%
	0.307	38.5261146	0.72799268			
	0.328	41.2012739	0.77854271			
ATBC	0.34	42.7299363	0.80937673	81.50%	0.78%	0.45%
	0.341	42.8573248	0.81178969			
	0.346	43.4942675	0.82385445			
DINCH	0.361	45.4050955	0.84979615	85.54%	3.96%	2.29%
	0.348	43.7490446	0.81880171			
	0.381	47.9528662	0.89747991			
DEHA	0.269	33.6853503	0.67041047	68.98%	1.80%	1.04%
	0.278	34.8318471	0.6932282			
	0.283	35.4687898	0.70590472			

Data source: Data 1 in Notebook 24 horas

Normality Test (Shapiro-Wilk) Passed (P = 0.818)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.352)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
TOTM	3	0	0.883	0.0172	0.00991
DEHT	3	0	0.854	0.0161	0.00930
DINP	3	0	0.848	0.0107	0.00618
DEHP	3	0	0.830	0.0166	0.00956
Essai	3	0	0.758	0.0264	0.0152
ATBC	3	0	0.815	0.00776	0.00448
DINCH	3	0	0.855	0.0396	0.0229
DEHA	3	0	0.690	0.0180	0.0104

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	7	0.0841	0.0120	26.745	<0.001
Residual	16	0.00719	0.000449		
Total	23	0.0913			

The differences in the mean values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = <0.001).

Power of performed test with alpha = 0.050: 1.000

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Tukey Test):

Comparisons for factor:

Comparison	Diff of Means	p	q	P	P<0.050
TOTM vs. DEHA	0.193	8	15.792	<0.001	Yes
TOTM vs. Essai	0.125	8	10.249	<0.001	Yes
TOTM vs. ATBC	0.0681	8	5.566	0.020	Yes
TOTM vs. DEHP	0.0531	8	4.336	0.103	No
TOTM vs. DINP	0.0353	8	2.884	0.488	Do Not Test
TOTM vs. DEHT	0.0288	8	2.357	0.707	Do Not Test
TOTM vs. DINCH	0.0278	8	2.269	0.742	Do Not Test
DINCH vs. DEHA	0.166	8	13.523	<0.001	Yes
DINCH vs. Essai	0.0977	8	7.981	<0.001	Yes
DINCH vs. ATBC	0.0404	8	3.297	0.335	No
DINCH vs. DEHP	0.0253	8	2.068	0.816	Do Not Test
DINCH vs. DINP	0.00753	8	0.615	1.000	Do Not Test
DINCH vs. DEHT	0.00108	8	0.0884	1.000	Do Not Test
DEHT vs. DEHA	0.164	8	13.435	<0.001	Yes
DEHT vs. Essai	0.0966	8	7.893	<0.001	Yes
DEHT vs. ATBC	0.0393	8	3.209	0.365	Do Not Test
DEHT vs. DEHP	0.0242	8	1.979	0.845	Do Not Test
DEHT vs. DINP	0.00645	8	0.527	1.000	Do Not Test
DINP vs. DEHA	0.158	8	12.908	<0.001	Yes
DINP vs. Essai	0.0901	8	7.365	0.002	Yes
DINP vs. ATBC	0.0328	8	2.682	0.572	Do Not Test
DINP vs. DEHP	0.0178	8	1.452	0.963	Do Not Test
DEHP vs. DEHA	0.140	8	11.456	<0.001	Yes
DEHP vs. Essai	0.0724	8	5.913	0.013	Yes
DEHP vs. ATBC	0.0150	8	1.229	0.985	Do Not Test
ATBC vs. DEHA	0.125	8	10.226	<0.001	Yes
ATBC vs. Essai	0.0573	8	4.684	0.066	No
Essai vs. DEHA	0.0678	8	5.542	0.021	Yes

ANEXO N°14

Absorción de diferentes plastificantes tras 03 días de exposición

Plastificantes	Abs	Conc	%/t0	Media	D.S.	SEM
TOTM	0.318	39.9273885	79.06%	81.33%	1.97%	1.14%
	0.331	41.5834395	82.34%			
	0.332	41.710828	82.59%			
DEHT	0.29	36.3605096	75.62%	76.86%	1.07%	0.62%
	0.297	37.2522293	77.48%			
	0.297	37.2522293	77.48%			
DINP	0.313	39.2904459	75.70%	77.50%	1.72%	1.00%
	0.327	41.0738854	79.14%			
	0.321	40.3095541	77.66%			
DEHP	0.335	42.0929936	75.89%	76.35%	1.66%	0.96%
	0.331	41.5834395	74.97%			
	0.345	43.366879	78.18%			
Essai	0.294	36.8700637	69.67%	67.74%	3.76%	2.17%
	0.268	33.5579618	63.41%			
	0.296	37.1248408	70.15%			
ATBC	0.301	37.7617834	71.53%	73.14%	1.47%	0.85%
	0.309	38.7808917	73.46%			
	0.313	39.2904459	74.42%			
DINCH	0.3308	41.5579618	77.78%	77.98%	2.21%	1.28%
	0.3413	42.8955414	80.28%			
	0.3228	40.5388535	75.87%			
DEHA	0.227	28.3350318	56.39%	59.27%	2.54%	1.47%
	0.246	30.755414	61.21%			
	0.242	30.2458599	60.20%			

Normality Test (Shapiro-Wilk) Passed (P = 0.160)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.953)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
TOTM	3	0	0.813	0.0197	0.0114
DEHT	3	0	0.769	0.0107	0.00618
DINP	3	0	0.775	0.0172	0.00995
DEHP	3	0	0.763	0.0166	0.00956
Essai	3	0	0.677	0.0376	0.0217
ATBC	3	0	0.731	0.0147	0.00851
DINCH	3	0	0.780	0.0221	0.0128
DEHA	3	0	0.593	0.0254	0.0147

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	7	0.106	0.0151	31.440	<0.001
Residual	16	0.00768	0.000480		
Total	23	0.113			

The differences in the mean values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = <0.001).

Power of performed test with alpha = 0.050: 1.000

Comparison	Diff of Means	p	q	P	P<0.050
TOTM vs. DEHA	0.221	8	17.446	<0.001	Yes
TOTM vs. Essai	0.136	8	10.744	<0.001	Yes
TOTM vs. ATBC	0.0820	8	6.481	0.006	Yes
TOTM vs. DEHP	0.0499	8	3.944	0.166	No
TOTM vs. DEHT	0.0447	8	3.536	0.262	Do Not Test
TOTM vs. DINP	0.0383	8	3.030	0.431	Do Not Test
TOTM vs. DINCH	0.0336	8	2.653	0.584	Do Not Test
DINCH vs. DEHA	0.187	8	14.794	<0.001	Yes
DINCH vs. Essai	0.102	8	8.091	<0.001	Yes
DINCH vs. ATBC	0.0484	8	3.828	0.190	No
DINCH vs. DEHP	0.0163	8	1.291	0.980	Do Not Test
DINCH vs. DEHT	0.0112	8	0.883	0.998	Do Not Test
DINCH vs. DINP	0.00477	8	0.377	1.000	Do Not Test
DINP vs. DEHA	0.182	8	14.417	<0.001	Yes
DINP vs. Essai	0.0976	8	7.714	0.001	Yes
DINP vs. ATBC	0.0437	8	3.451	0.287	Do Not Test
DINP vs. DEHP	0.0116	8	0.914	0.997	Do Not Test
DINP vs. DEHT	0.00640	8	0.506	1.000	Do Not Test
DEHT vs. DEHA	0.176	8	13.911	<0.001	Yes
DEHT vs. Essai	0.0912	8	7.208	0.002	Yes
DEHT vs. ATBC	0.0373	8	2.945	0.464	Do Not Test
DEHT vs. DEHP	0.00516	8	0.408	1.000	Do Not Test
DEHP vs. DEHA	0.171	8	13.503	<0.001	Yes
DEHP vs. Essai	0.0860	8	6.800	0.004	Yes
DEHP vs. ATBC	0.0321	8	2.537	0.632	Do Not Test
ATBC vs. DEHA	0.139	8	10.965	<0.001	Yes
ATBC vs. Essai	0.0539	8	4.263	0.113	No
Essai vs. DEHA	0.0848	8	6.703	0.004	Yes

ANEXO N°15

Absorción de diferentes plastificantes |tras 6 días de exposición

Plastificantes	Abs	Conc	%/t0	Media	D.S.	SEM
TOTM	0.313	39.2904459	0.77801882	0.79483557	0.01478058	0.008533572
	0.324	40.6917197	0.80576647			
	0.322	40.4369427	0.80072144			
DEHT	0.265	33.1757962	0.69000874	0.68735925	0.002649498	0.001529688
	0.264	33.0484076	0.68735925			
	0.263	32.9210191	0.68470975			
DINP	0.282	35.3414013	0.68092678	0.70056206	0.018530384	0.010698522
	0.297	37.2522293	0.71774293			
	0.291	36.4878981	0.70301647			
DEHP	0.302	37.889172	0.68307191	0.69532033	0.025297157	0.01460532
	0.3	37.6343949	0.67847875			
	0.32	40.1821656	0.72441035			
Essai	0.264	33.0484076	0.62448547	0.59640212	0.046572698	0.02688876
	0.23	28.7171975	0.54264256			
	0.263	32.9210191	0.62207833			
ATBC	0.266	33.3031847	0.63081823	0.63886141	0.013931189	0.008043176
	0.276	34.5770701	0.65494776			
	0.266	33.3031847	0.63081823			
DINCH	0.3066	38.4751592	0.72009632	0.70451963	0.013498239	0.007793212
	0.2966	37.2012739	0.69625444			
	0.297	37.2522293	0.69720812			
DEHA	0.266	33.3031847	0.66280455	0.66280455	0.025353041	0.014637585
	0.256	32.0292994	0.63745151			
	0.276	34.5770701	0.68815759			

Data source: Data 1 in Notebook 48 horas

Normality Test (Shapiro-Wilk) Passed (P = 0.806)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.152)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
TOTM	3	0	0.795	0.0148	0.00853
DEHT	3	0	0.687	0.00265	0.00153
DINP	3	0	0.701	0.0185	0.0107
DEHP	3	0	0.695	0.0253	0.0146
Essai	3	0	0.596	0.0466	0.0269
ATBC	3	0	0.639	0.0139	0.00804
DINCH	3	0	0.754	0.0593	0.0343
DEHA	3	0	0.663	0.0254	0.0146

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	7	0.0821	0.0117	12.137	<0.001
Residual	16	0.0155	0.000967		
Total	23	0.0976			

The differences in the mean values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = <0.001).

Power of performed test with alpha = 0.050: 1.000

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Tukey Test):

Comparisons for factor:

Comparison	Diff of Means	p	q	P	P<0.050
TOTM vs. Essai	0.198	8	11.054	<0.001	Yes
TOTM vs. ATBC	0.156	8	8.688	<0.001	Yes
TOTM vs. DEHA	0.132	8	7.355	0.002	Yes
TOTM vs. DEHT	0.107	8	5.987	0.011	Yes
TOTM vs. DEHP	0.0995	8	5.543	0.021	Yes
TOTM vs. DINP	0.0943	8	5.251	0.031	Yes
TOTM vs. DINCH	0.0405	8	2.255	0.747	No
DINCH vs. Essai	0.158	8	8.798	<0.001	Yes
DINCH vs. ATBC	0.115	8	6.433	0.006	Yes
DINCH vs. DEHA	0.0915	8	5.099	0.038	Yes
DINCH vs. DEHT	0.0670	8	3.732	0.212	No
DINCH vs. DEHP	0.0590	8	3.288	0.338	Do Not Test
DINCH vs. DINP	0.0538	8	2.996	0.444	Do Not Test
DINP vs. Essai	0.104	8	5.802	0.015	Yes
DINP vs. ATBC	0.0617	8	3.437	0.291	No
DINP vs. DEHA	0.0378	8	2.103	0.803	Do Not Test
DINP vs. DEHT	0.0132	8	0.735	0.999	Do Not Test
DINP vs. DEHP	0.00524	8	0.292	1.000	Do Not Test
DEHP vs. Essai	0.0989	8	5.510	0.022	Yes
DEHP vs. ATBC	0.0565	8	3.145	0.388	Do Not Test
DEHP vs. DEHA	0.0325	8	1.811	0.893	Do Not Test
DEHP vs. DEHT	0.00796	8	0.443	1.000	Do Not Test
DEHT vs. Essai	0.0910	8	5.067	0.040	Yes
DEHT vs. ATBC	0.0485	8	2.702	0.563	Do Not Test
DEHT vs. DEHA	0.0246	8	1.368	0.973	Do Not Test
DEHA vs. Essai	0.0664	8	3.699	0.220	No

ANEXO N°16

Absorción de diferentes plastificantes tras 7 días de exposición

Plastificantes	Abs	Conc	%/t0	Media	D.S.	SEM
TOTM	0.291	36.4878981	0.72252352	0.75279368	0.02621473	0.01513508
	0.309	38.7808917	0.76792876			
	0.309	38.7808917	0.76792876			
DEHT	0.249	31.1375796	0.64761678	0.64849994	0.00666776	0.00384963
	0.247	30.8828025	0.64231778			
	0.252	31.5197452	0.65556527			
DINP	0.279	34.9592357	0.67356356	0.67274542	0.00617679	0.00356617
	0.276	34.5770701	0.66620033			
	0.281	35.2140127	0.67847238			
DEHP	0.294	36.8700637	0.66469926	0.66929242	0.02784456	0.01607606
	0.285	35.7235669	0.64403004			
	0.309	38.7808917	0.69914797			
Essai	0.26	32.5388535	0.6148569	0.58757593	0.04115677	0.02376187
	0.229	28.5898089	0.54023542			
	0.257	32.1566879	0.60763546			
ATBC	0.268	33.5579618	0.63564414	0.64207868	0.01114495	0.00643454
	0.276	34.5770701	0.65494776			
	0.268	33.5579618	0.63564414			
DINCH	0.29	36.3605096	0.6805188	0.68449245	0.00496308	0.00286544
	0.291	36.4878981	0.68290299			
	0.294	36.8700637	0.69005555			
DEHA	0.188	23.366879	0.46505083	0.51660202	0.04466263	0.02578598
	0.218	27.188535	0.54110996			
	0.219	27.3159236	0.54364526			

Normality Test (Shapiro-Wilk) Passed (P = 0.051)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.564)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
TOTM	3	0	0.753	0.0262	0.0151
DEHT	3	0	0.648	0.00667	0.00385
DINP	3	0	0.673	0.00618	0.00357
DEHP	3	0	0.669	0.0278	0.0161
Essai	3	0	0.588	0.0412	0.0238
ATBC	3	0	0.642	0.0111	0.00643
DINCH	3	0	0.684	0.00496	0.00287
DEHA	3	0	0.517	0.0447	0.0258

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	7	0.103	0.0147	21.860	<0.001
Residual	16	0.0108	0.000673		
Total	23	0.114			

The differences in the mean values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = <0.001).

Power of performed test with alpha = 0.050: 1.000

Comparisons for factor:

Comparison	Diff of Means	p	q	P	P<0.050
TOTM vs. DEHA	0.236	8	15.772	<0.001	Yes
TOTM vs. Essai	0.165	8	11.032	<0.001	Yes
TOTM vs. ATBC	0.111	8	7.393	0.002	Yes
TOTM vs. DEHT	0.104	8	6.964	0.003	Yes
TOTM vs. DEHP	0.0835	8	5.576	0.020	Yes
TOTM vs. DINP	0.0800	8	5.345	0.027	Yes
TOTM vs. DINCH	0.0683	8	4.561	0.078	No
DINCH vs. DEHA	0.168	8	11.211	<0.001	Yes
DINCH vs. Essai	0.0969	8	6.472	0.006	Yes
DINCH vs. ATBC	0.0424	8	2.832	0.509	No
DINCH vs. DEHT	0.0360	8	2.403	0.688	Do Not Test
DINCH vs. DEHP	0.0152	8	1.015	0.995	Do Not Test
DINCH vs. DINP	0.0117	8	0.784	0.999	Do Not Test
DINP vs. DEHA	0.156	8	10.426	<0.001	Yes
DINP vs. Essai	0.0852	8	5.687	0.017	Yes
DINP vs. ATBC	0.0307	8	2.048	0.823	Do Not Test
DINP vs. DEHT	0.0242	8	1.619	0.936	Do Not Test
DINP vs. DEHP	0.00345	8	0.231	1.000	Do Not Test
DEHP vs. DEHA	0.153	8	10.196	<0.001	Yes
DEHP vs. Essai	0.0817	8	5.457	0.024	Yes
DEHP vs. ATBC	0.0272	8	1.817	0.892	Do Not Test
DEHP vs. DEHT	0.0208	8	1.388	0.971	Do Not Test
DEHT vs. DEHA	0.132	8	8.807	<0.001	Yes
DEHT vs. Essai	0.0609	8	4.068	0.143	No
DEHT vs. ATBC	0.00642	8	0.429	1.000	Do Not Test
ATBC vs. DEHA	0.125	8	8.379	<0.001	Yes
ATBC vs. Essai	0.0545	8	3.639	0.235	Do Not Test
Essai vs. DEHA	0.0710	8	4.739	0.062	No

ANEXO N°17

TOTM tras tratamiento con gas plasma

Día 1	Día 2	Día 3	Día 6	Día 7
98.91%	94.11%	91.84%	86.80%	84.70%
99.23%	93.36%	91.26%	83.02%	83.35%
99.24%	92.85%	90.50%	83.77%	82.17%
99.08%	94.53%	91.42%	86.88%	84.11%

Normality Test (Shapiro-Wilk) Passed (P = 0.908)

Equal Variance Test: Failed (P < 0.050)

Test execution ended by user request, ANOVA on Ranks begun

Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks sábado, octubre 20, 2018, 04:07:37 p.m.

Data source: Data 1 in Notebook1

Group	N	Missing	Median	25%	75%
Día 1	4	0	0.992	0.989	0.992
Día 2	4	0	0.937	0.930	0.944
Día 3	4	0	0.913	0.907	0.917
Día 6	4	0	0.853	0.832	0.869
Día 7	4	0	0.837	0.825	0.845

H = 17.500 with 4 degrees of freedom. (P = 0.002)

The differences in the median values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = 0.002)

To isolate the group or groups that differ from the others use a multiple comparison procedure.

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Tukey Test):

Comparison	Diff of Ranks	q	P<0.05
Día 1 vs Día 7	59.000	4.986	Yes
Día 1 vs Día 6	53.000	4.479	Yes
Día 1 vs Día 3	32.000	2.704	No
Día 1 vs Día 2	16.000	1.352	Do Not Test
Día 2 vs Día 7	43.000	3.634	No
Día 2 vs Día 6	37.000	3.127	Do Not Test
Día 2 vs Día 3	16.000	1.352	Do Not Test
Día 3 vs Día 7	27.000	2.282	Do Not Test
Día 3 vs Día 6	21.000	1.775	Do Not Test
Día 6 vs Día 7	6.000	0.507	Do Not Test

Note: The multiple comparisons on ranks do not include an adjustment for ties.

A result of "Do Not Test" occurs for a comparison when no significant difference is found between the two rank sums that enclose that comparison. For example, if you had four rank sums sorted in order, and found no significant difference between rank sums 4 vs. 2, then you would not test 4 vs. 3 and 3 vs. 2, but still test 4 vs. 1 and 3 vs. 1 (4 vs. 3 and 3 vs. 2 are enclosed by 4 vs. 2: 4 3 2 1). Note that not testing the enclosed rank sums is a procedural rule, and a result of Do Not Test should be treated as if there is no significant difference between the rank sums, even though one may appear to exist.

ANEXO N°18

DINCH tras tratamiento con gas plasma

Día 1	Día 2	Día 3	Día 6	Día 7
96.10%	88.90%	80.02%	73.82%	70.37%
91.12%	84.00%	75.20%	65.25%	61.80%
90.35%	86.30%	75.81%	66.16%	63.41%
96.33%	86.83%	78.64%	72.82%	67.01%

Normality Test (Shapiro-Wilk) Passed (P = 0.122)

Equal Variance Test: Failed (P < 0.050)

Test execution ended by user request, ANOVA on Ranks begun

Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks sábado, octubre 20, 2018, 04:18:36 p.m.

Data source: Data 1 in Notebook2

Group	N	Missing	Median	25%	75%
Día 1	4	0	0.936	0.905	0.963
Día 2	4	0	0.866	0.846	0.884
Día 3	4	0	0.772	0.754	0.797
Día 6	4	0	0.695	0.655	0.736
Día 7	4	0	0.652	0.622	0.695

H = 17.600 with 4 degrees of freedom. (P = 0.001)

The differences in the median values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = 0.001)

To isolate the group or groups that differ from the others use a multiple comparison procedure.

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Tukey Test):

Comparison	Diff of Ranks	q	P<0.05
Día 1 vs Día 7	60.000	5.071	Yes
Día 1 vs Día 6	52.000	4.395	Yes
Día 1 vs Día 3	32.000	2.704	No
Día 1 vs Día 2	16.000	1.352	Do Not Test
Día 2 vs Día 7	44.000	3.719	No
Día 2 vs Día 6	36.000	3.043	Do Not Test
Día 2 vs Día 3	16.000	1.352	Do Not Test
Día 3 vs Día 7	28.000	2.366	Do Not Test
Día 3 vs Día 6	20.000	1.690	Do Not Test
Día 6 vs Día 7	8.000	0.676	Do Not Test

Note: The multiple comparisons on ranks do not include an adjustment for ties.

A result of "Do Not Test" occurs for a comparison when no significant difference is found between the two rank sums that enclose that comparison. For example, if you had four rank sums sorted in order, and found no significant difference between rank sums 4 vs. 2, then you would not test 4 vs. 3 and 3 vs. 2, but still test 4 vs. 1 and 3 vs. 1 (4 vs. 3 and 3 vs. 2 are enclosed by 4 vs. 2: 4 3 2 1). Note that not testing the enclosed rank sums is a procedural rule, and a result of Do Not Test should be treated as if there is no significant difference between the rank sums, even though one may appear to exist.