



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

“EVALUACIÓN DE LA EQUIVALENCIA FARMACÉUTICA IN VITRO EN COMPRIMIDOS DE PARACETAMOL (500mg) DE TRES INDUSTRIAS FARMACÉUTICAS MULTINACIONALES Y TRES INDUSTRIAS FARMACÉUTICAS ECUATORIANAS.”

TRABAJO DE TITULACIÓN

TIPO: TRABAJO EXPERIMENTAL

Presentado para optar al grado académico de:

BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

AUTOR: GEOCONDA MARIBEL QUIROZ SANI

TUTOR: BQF. AIDA ADRIANA MIRANDA BARROS MSc.

**Riobamba - Ecuador
2019**

®2019, Geoconda Maribel Quiroz Sani

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

ESCUELA SUPERIOR POLITECNICA DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

El Tribunal de Trabajo de Titulación certifica que: El trabajo de investigación: tipo trabajo experimental **“EVALUACIÓN DE LA EQUIVALENCIA FARMACÉUTICA IN VITRO EN COMPRIMIDOS DE PARACETAMOL (500mg) DE TRES INDUSTRIAS FARMACÉUTICAS MULTINACIONALES Y TRES INDUSTRIAS FARMACÉUTICAS ECUATORIANAS.”** de responsabilidad de la señorita egresada Geoconda Maribel Quiroz Sani, ha sido prolijamente revisado por los Miembros del Tribunal del Trabajo de Titulación, quedando autorizado su presentación.

	FIRMA	FECHA
BQF. Aida Adriana Miranda Barros, M.Sc. DIRECTORA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN		2019-07-10
Dr. Fabián Ernesto Arias Arias, PhD. MIEMBRO DEL TRIBUNAL		2019-07-10

Yo, Geoconda Maribel Quiroz Sani soy responsable de las ideas, doctrinas y resultados expuestos en este trabajo titulación y el patrimonio intelectual del trabajo de titulación pertenece a la: Escuela Superior Politécnica De Chimborazo.



Geoconda Maribel Quiroz Sani

C.I: 060397165-6

DEDICATORIA

Este trabajo de investigación dedico con profundo amor a Dios por haberme concedido la vida y la dicha de tener la familia que tengo, por brindarme la sabiduría para poder cumplir esta meta, de manera especial dedico con profundo amor a mi madre Alicia Sani por ser mi luz, mi guía y mi inspiración, por apoyarme de forma incondicional en mi formación académica, por cuidar de mi salud, protegerme y darme sus consejos.

A mis amados hermanos Alvaro, Jessica y Erika por ser mi mayor alegría desde el momento que nacieron, con quienes he compartido tantas alegrías, por la paciencia que me tienen y los consejos que me brindan para ser mejor cada día.

A mis abuelitos por ser como mis segundos padres; quienes me cuidaron y me guiaron. A mis amigos y amigas por brindarme una amistad sincera y poder compartir buenos y malos momentos juntos.

GEOCONDA MARIBEL

AGRADECIMIENTO

Agradezco de forma infinita a Dios y a mis padres por guiarme, cuidarme y permitirme llegar a ser una Bioquímica Farmacéutica cumpliendo así mi anhelada meta.

También agradezco a mi noble institución de formación Escuela Superior Politécnica de Chimborazo y a todos los docentes que impartieron sus conocimientos, para enseñarme y poder ser una profesional llena de valores éticos.

A mi tutora y amiga BQF. Aida Miranda por su valiosa asesoría y colaboración brinda para el cumplimiento de este trabajo de titulación.

De igual manera expreso mi agradecimiento al Dr. Fabián Arias y BQF. Diego Vinuesa, por su amabilidad, gentileza y tiempo empleado en la colaboración teórico-práctica del presente trabajo de investigación.

Al BQF. Benjamín Román y Tec. Fausto Tapia por haberme brindado todas las facilidades en los laboratorios de Tecnología Farmacéutica y Análisis instrumental para la ejecución de este trabajo.

GEOCONDA MARIBEL

ABREVIATURAS

OMS	Organización Mundial de la Salud
FDA	Food and Drug Administration.
EMA	European Medicine Agence
USP	Farmacopea de los Estados Unidos
CNMB	Cuadro Nacional Básico de Medicamentos
AINES	Antiinflamatorios no esteroideos
PG	Prostaglandinas
EAM	Efectos adversos medicamentosos
FFS	Formas farmacéuticas solidas
DCI	Denominación común internacional
COX	Enzima ciclooxigenasa
BSC	Sistema de clasificación biofarmacéutica.
GSMS	Sistema mundial de vigilancia y monitoreo de productos médicos de calidad subestándar y falsificados

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	xv
ABSTRACT	xvi
CAPÍTULO I	
1. MARCO TEÓRICO REFERENCIAL	5
1.1. Antecedentes de la investigación.....	5
1.2. Marco conceptual.....	7
1.2.1. Medicamento.....	7
1.2.2. Principio activo o droga farmacéutica.....	7
1.2.3. Excipiente.....	7
1.2.4. Forma farmacéutica.....	7
1.2.5. Alternativa farmacéutica.....	8
1.2.6. Medicamento genérico.....	8
1.2.7. Medicamento Comercial.....	8
1.2.8. Sustancia de referencia (estándar).....	9
1.2. Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES).....	9
1.3.1. Características generales.....	9
1.3.2. Mecanismo de acción.....	9
1.3.3. Clasificación de los AINES.....	10
1.3.4. Paracetamol.....	10
1.3.3.1. Propiedades físicas.....	10
1.3.3.2. Farmacocinética.....	11
1.3.3.3. Indicación terapéutica.....	11
1.3.3.4. Contraindicaciones.....	12
1.3.3.5. Precauciones.....	12
1.3.3.6. Efectos adversos:.....	12
1.3.3.7. Disminución de la eficacia.....	12
1.3.3.8. Dosificación.....	12
1.4. Equivalencia farmacéutica y Bioexención.....	13
1.4.1. Equivalencia Farmacéutica.....	13
1.4.2. Bioexención.....	13
1.5. Sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB) y su relación con la exención de estudios de bioequivalencia.....	13
1.6. Control de Calidad.....	15

1.6.1. Concepto de Calidad:	15
1.6.1.1. Comparación de las Pruebas no Farmacopéicas para la detección de la equivalencia farmacéutica del Paracetamol.	15
1.6.1.2. Pruebas Farmacopéicas	16

CAPÍTULO II

2. METODOLOGÍA.....	18
2.1. Lugar de la investigación:	18
2.2. Tipo y diseño de la investigación.....	18
2.3. Población de estudio.....	18
2.4. Muestra.....	18
2.5. Selección de la muestra.....	19
2.6. Técnica de Recolección de datos.....	19
2.6.1. Técnicas no Farmacopéicas.....	19
2.6.2. Técnicas Farmacopéicas.....	19
2.7. Materiales y Equipos.....	19
2.7.1. Equipos.....	19
2.7.2. Materiales.....	20
2.7.3. Reactivos.....	21
2.8. Metodología.....	21
2.8.1. Pruebas Físicas no Farmacopéicas	21
2.8.1.1. Prueba de Apariencia en comprimidos de Paracetamol de 500 mg.	21
2.8.1.2. Prueba de Color y Forma en comprimidos de paracetamol de 500 mg.	22
2.8.1.3. Prueba de uniformidad de Peso en comprimidos de Paracetamol de 500 mg.....	23
2.8.1.4. Prueba de Dimensiones: Diámetro y espesor.....	24
2.8.1.5. Prueba de Dureza.	25
2.8.2. Pruebas Farmacopéicas	25
2.8.2.1. Ensayo de Contenido de Principio Activo	25
2.8.2.2. Ensayo del perfil de Disolución de los comprimidos de Paracetamol 500 mg.	27
2.8.1.3. Ensayo de Uniformidad de unidades de Dosis en comprimidos de Paracetamol de 500 mg.....	30
2.8.2.4. Friabilidad.....	31
2.8.2.5. Ensayo de desintegración de los comprimidos de Paracetamol de 500 mg.	32

CAPÍTULO III

3. MARCO DE RESULTADOS, DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	33
3.1. Propiedades físicas de los Comprimidos de Paracetamol.....	33

3.2. Uniformidad de peso	36
3.3. Pruebas de dimensión:	37
3.3.1. Diámetro.....	37
3.3.2. Espesor	38
3.4. Dureza	39
3.5. Elaboración de la curva de calibración para el estándar.	40
3.6. Uniformidad de dosis	41
3.7. Determinación de principio activo	42
3.1.8. Porcentaje de friabilidad	43
3.9. Perfil de disolución de paracetamol de 500 mg.	44
3.10. Prueba de hipótesis	46
3.11. Prueba T equivalencia de medias	46
CONCLUSIONES.....	51
RECOMENDACIONES.....	52
BIBLIOGRAFÍA	
ANEXOS	

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1-3: Condiciones de operación para el test de disolución.....	28
Tabla 2-3: Propiedades físicas de los Comprimidos de Paracetamol (500mg).....	33
Tabla 3-3: Especificaciones Técnicas de los comprimidos de Paracetamol de 500 mg	34
Tabla 4-3: Resultado de Ensayos de los comprimidos de Paracetamol de 500 mg	35
Tabla 5-3: Prueba de uniformidad de peso	36
Tabla 6-3: Resultados de la prueba de diámetro	37
Tabla 7-3: Resultados de la prueba de espesor	38
Tabla 8-3 : Resultados de la prueba de dureza.....	39
Tabla 9-3: Curva de calibración del estándar de Paracetamol	40
Tabla 10-3: Resultados de la prueba de uniformidad de dosis.....	41
Tabla 11-3: Resultados de la prueba de Cantidad de Principio activo.....	42
Tabla 12-3: Resultados de la prueba de friabilidad.....	43
Tabla 13-3: Porcentaje de Principio Activo Liberado.....	44
Tabla 14-3: Prueba T de estadística de grupo	46
Tabla 15-3: Prueba de muestras independientes	48

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1-2: Esquema de dilución de la solución Estándar de Paracetamol.....	26
Gráfico 2-2: Preparación del Estándar de Acetaminofén.....	29
Gráfico 3-3: Uniformidad de peso de los comprimidos de Paracetamol	36
Gráfico 4-3: Diámetro de los comprimidos de Paracetamol.....	37
Gráfico 5-3: Espesor de los comprimidos de Paracetamol	38
Gráfico 6-3: Dureza de los comprimidos de Paracetamol	39
Gráfico 7-3: Validación de la linealidad del estándar de Paracetamol	40
Gráfico 8-3: Uniformidad de dosis de los comprimidos de Paracetamol	41
Gráfico 9-3: Cantidad de principio activo de los comprimidos de Paracetamol.....	42
Gráfico 10-3: Porcentaje de friabilidad de los comprimidos de Paracetamol.....	43
Gráfico 11-3: Porcentaje de Fármaco liberado	44

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1-2: Mecanismo de acción de los AINES.....	9
Figura 2-2: N-(4-hidroxifenil) acetamida	10
Figura 3-2: Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.....	14
Figura 4- 2: Procedimiento de la prueba de apariencia.....	21
Figura 5-2: Procedimiento de la prueba del Color.	22
Figura 6-2: Procedimiento de la prueba de Pesaje.....	23
Figura 7-2: Procedimiento de la prueba de Dimensiones.	24
Figura 8-2: Procedimiento de la prueba de Dureza.....	25
Figura 9-2: Procedimiento para la determinación de Principio Activo.	27
Figura 10-2: Procedimiento para la determinación de la Uniformidad de unidades de Dosificación	30
Figura 11-2: Procedimiento para la prueba de Friabilidad	31
Figura 12-2: Procedimiento del ensayo de Desintegración.....	32
Figura 13-3: Campana de Gauss para toma de decisión	50

LISTA DE ANEXOS

- Anexo A:** Codificación de los comprimidos de paracetamol de 500 mg.
- Anexo B:** Prueba de Disolución
- Anexo C:** Prueba de uniformidad de Dosis.
- Anexo D:** Tolerancia para variación de Peso
- Anexo E:** Marcas comerciales de Paracetamol de 500 mg
- Anexo F:** Realización de la prueba de pesaje
- Anexo G:** Elaboración de la curva de calibración
- Anexo H:** Realización de la prueba de dimensiones
- Anexo I:** Realización de la prueba de dureza
- Anexo J:** Realización de la prueba de desintegración
- Anexo K:** Preparación de la solución de buffer fosfato de potasio
- Anexo L:** Realización de la prueba de perfil de disolución
- Anexo M:** Realización de la prueba de Uniformidad de Dosis
- Anexo N:** Realización de la prueba de determinación de principio activo
- Anexo O:** Prueba de friabilidad
- Anexo P:** Determinación para toma de decisión de los grados de libertad

RESUMEN

La investigación se fundamenta en comprobar la equivalencia farmacéutica “*in vitro*” en los comprimidos de Paracetamol de 500 mg, de tres Industrias Farmacéuticas Nacionales y tres Industrias Farmacéuticas Multinacionales. La metodología que se aplicó fue de carácter experimental, descriptivo comparativo, observacional, transversal y prospectivo, en formas farmacéuticas sólidas obtenidas en las diferentes farmacias de Ecuador. Para este análisis de equivalencia los comprimidos fueron sometidos a ensayos fisicoquímicos de apariencia, color, olor, peso, dimensiones, dureza, uniformidad de dosis, desintegración, perfil de disolución, determinación de principio activo y friabilidad, todos estos parámetros fueron determinados mediante la normativa Farmacopéica de los Estados Unidos (USP 30). Los resultados evaluados demostraron que los comprimidos Nacionales tuvieron 489,64 mg de principio activo y los comprimidos Multinacionales presentaron 491,96 mg de principio activo, pudiendo así confirmar que todas las formas farmacéuticas sólidas sometidas a estudio tienen una igual concentración, además se puede constatar que todos estos fármacos a los 15 minutos obtuvieron un 85% de liberación del fármaco en las pruebas de bioexención, cumpliendo así con los requisitos establecidos por la farmacopea. Mediante la aplicación del test de equivalencia de medias (t-student), referente a las variables en estudio en diámetro, tiempo de desintegración, uniformidad de dosis, cantidad de principio activo, perfil de disolución y friabilidad las medias y la desviación estándar son equivalentes, debido a que el valor “p” de todos estos ensayos fue $< 0,05$ lo que nos permitió determinar que todos los comprimidos de Paracetamol de 500 mg de las seis casas comerciales en estudio son equivalentes farmacéuticos, estos estudios permitirán dar a conocer la calidad de los fármacos distribuidos a nivel del Ecuador lo que brindará mayor satisfacción y tranquilidad al cliente.

Palabras clave:

< BIOQUÍMICA >, < EQUIVALENCIA FARMACÉUTICA > < IN VITRO (TÉCNICA) >
< BIOEXENCIÓN > < CALIDAD DEL MEDICAMENTO > < PARACETAMOL >.

ESPOCH - DBRAI
PROCESOS TÉCNICOS Y ANÁLISIS
BIBLIOGRÁFICO Y DOCUMENTAL



11 JUL 2019

REVISIÓN DE RESUMEN Y BIBLIOGRAFÍA

Por: ve Hora: 17:04

ABSTRACT

The research is based on the pharmaceutical equivalence "in vitro" in the paracetamol 500 mg tablets, the National Pharmaceutical Industries and the Multinational Pharmaceutical Industry. The information that was applied was experimental, descriptive, comparative, observational, transversal and prospective, in the pharmaceutical forms, in the different pharmacies of Ecuador. weight, dimensions, hardness, dose uniformity, disintegration, profile of production, determination of active principle and friability, all the parameters of the agricultural policy of the United States (USP30). The evaluable results showed that the National comprises passed 489.64 mg of active principle and the Multinationals tablets published 491.96 mg of active principle, as well as all the solid dosage forms subjected to a study have an equal as it was found that all these drugs at 15 minutes obtained an 85% release of the drug in the bio-exemption tests, thus fulfilling the requirements of the pharmacopoeia. Through the application of the test of equivalence of means (t-student), referring to the variables Study time, disintegration time, dose uniformity, activity principle, work profile and friability, means of communication and the standard deviation are equivalent, calculated at the "p" value of all these tests was <math><0.05</math>. It is important for us to determine all the 500mg paracetamol tablets of the six commercial houses under study are pharmaceutical equivalents. The quality of the drugs distributed at the level of Ecuador will be made known, which will provide greater satisfaction and tranquility to the client.

Keywords:

<BIOQUIMICA>, <PHARMACEUTICAL EQUIVALENCE>, <IN VITRO (TECHNICAL)>, <BIOEXENTION>, <QUALITY OF MEDICATION>, <PARACETAMOL>.

Reviewed by: Profesor Jaime Tapia



INTRODUCCIÓN

Los medicamentos cumplen una función importante en el mantenimiento de la salud, debido a que cubren las necesidades asistenciales y prioritarias en población. La adquisición de estos fármacos se realiza de acuerdo a la prevalencia de las enfermedades, su seguridad, eficacia y costoeficacia comparativa; lo que ayudara a brindar una cobertura homogénea y equitativa en la dispensación del sistema de salud, en cantidades adecuadas, formas farmacéuticas apropiadas y con una excelente calidad. (OPS/OMS, 2016).

La industria Farmacéutica está comprometida con la elaboración y producción de fármacos mediante procedimientos de investigación, adaptación de políticas y estrategias que garanticen medicamentos de calidad para mantener una vida sana (Ortiz, 2019,p 1). En la elaboración de los fármacos estas empresas se acogen a entidades como la Food and Drug Administration (FDA), Organización Mundial de la Salud (OMS) y European Medicines Agency (EMA), que manejan protocolos de control de calidad que los productos farmacéuticos deben de cumplir para que salgan a la venta. Una de las pruebas utilizadas para garantizar que los comprimidos cumplan su efecto farmacológico en el organismo es la realización de los perfiles de disolución, el mismo que determina la velocidad a la cual el fármaco se libera de la forma de dosificación (Plasencia et al. 2013, p.28).

El ensayo de perfil de disolución en las últimas treinta décadas se ha convertido en una herramienta muy útil y eficaz en el control de calidad para formas farmacéuticas sólidas que son sometidas a pruebas de equivalencia. Para la realización de este análisis se deberá guiar del sistema de clasificación biofarmacéutica (BSC), la cual se basa en la solubilidad del agua y la permeabilidad intestinal del medicamento, lo que permite clasificar al principio activo en cuatro categorías, siendo estas las de alta permeabilidad y solubilidad, las de baja solubilidad y alta permeabilidad, alta solubilidad y baja permeabilidad y las de baja solubilidad y baja permeabilidad (ARCISA, 2018, pp. 49 -50).

A nivel nacional tanto los medicamentos ecuatorianos y multinacionales son sometidos a pruebas de equivalencia farmacéutica, debido a que actualmente en el país operan 243 empresas farmacéuticas, de las cuales 177 son industrias multinacionales y el resto son nacionales; para así constatar que los fármacos comercializados tengan una buena eficacia y seguros al momento de ser administrados. (Jarrin ,2013,p.55).

En el Ecuador el medicamento más consumido es el paracetamol, donde estudios aducen que el 69.6% de los habitantes de la Parroquia de San Blas, ubicada en la ciudad de Cuenca, consumen

paracetamol para sus dolencias musculares, debido a su fácil acceso y venta libre, además de ser altamente dispensado en subcentro de esta parroquia y en todos los hospitales públicos del país (Jara et a, 2011, p 1).

Por ello el presente estudio tuvo como objetivo principal el determinar la equivalencia farmacéutica “in vitro” en comprimidos de Paracetamol (500 mg) que se encuentran comercializados en el País.

JUSTIFICACIÓN

Según el sistema Mundial de Vigilancia y Monitoreo de productos médicos de calidad "subestándar" y falsificados (GSMS) organismo creado por la OMS, indica que uno de cada diez productos comercializados en los países en vía de desarrollo son falsificados y de calidad inferior debido a que suspenden las pruebas y son medicamentos subestándar o imitados, según este sistema en los últimos cuatro años se han recibido denuncias de este problema que cada vez va en aumento, por la comercialización de medicamentos de mala calidad en todas las categorías terapéuticas(Diario el Comercio, 2018).

En el Ecuador se comercializan medicamentos exportados e importados por lo que el presente trabajo de investigación tiene como objetivo demostrar que los comprimidos de Paracetamol (500 mg) dispensados en el país, tienen una buena calidad, mediante la realización de pruebas de equivalencia "in vitro" las cuales aseguran si el medicamento cumple o no cumple con los estándares de calidad.

La selección de este medicamento se realizó en base a que el paracetamol es un medicamento altamente consumido tanto a nivel mundial como nacional, por lo que queremos comprobar la eficacia y seguridad del medicamento mediante la realización de las pruebas de Bioexención y poder brindar a los pacientes confianza y seguridad del fármaco que está siendo utilizado.

Se realizará esta investigación debido a que en Ecuador no existen estudios trascendentales referentes a la equivalencia farmacéutica del paracetamol, pudiendo así contribuir en un futuro a posibles investigaciones, además de poder ofrecer información a la población de cuales de los comprimidos de Paracetamol que se encuentran comercializan en el Ecuador son equivalentes y así poder asegurar que no haya complicaciones en la salud.

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Evaluar la equivalencia farmacéutica in vitro en comprimidos de paracetamol (500mg) de tres industrias farmacéuticas multinacionales y tres industrias farmacéuticas ecuatoriana

Objetivos Específicos:

- Realizar el perfil de disolución de los comprimidos de paracetamol de 500 mg de las industrias farmacéuticas Ecuatorianas y Multinacionales.
- Cuantificar la cantidad de principio activo presente en los comprimidos de Paracetamol de 500mg de liberación rápida.
- Determinar los parámetros de desintegración y dureza en comprimidos de Paracetamol de 500 mg.
- Examinar las propiedades físicas y organolépticas en los comprimidos de Paracetamol de 500 mg.

CAPÍTULO I

1. MARCO TEÓRICO REFERENCIAL

1.1. Antecedentes de la investigación

Los medicamentos están constituidos por principios activos de alta eficacia cuya finalidad es ayudar al organismo a la recuperación de los desequilibrios producidos por las enfermedades o a protegerse de ellos (CIM CedimCat, 2007).

La Bioexención es una prueba físico-química “in vitro” utilizada para estimar la liberación del principio activo a partir de la forma dosificada, esta prueba evalúa la variabilidad inter lote en cuanto a características de liberación del fármaco, para lo cual se basa en normativas establecidas por agencias regulatorias como la (FDA), (EMA), etc; que establecen los criterios del sistema de clasificación biofarmacéutica (BSC) bajo el cual el ensayo de disolución debe realizarse, siendo posible la sustitución del ensayo de Bioequivalencia (Adrados, 2018).

Se realizó estudios de Bioequivalencia in vitro en tabletas de Propranolol 40 mg, con el objetivo de determinar la equivalencia entre el producto multifuente y el innovador Inderal®. Para ello se llevó a cabo la cuantificación del clorhidrato de Propranolol, mediante perfiles de disolución en tres medios de disolución a diferente pH (1,2; 4,5 y 6,8); encontrándose un factor de similitud por debajo del rango en los tres medios, pudiendo así concluir que las tabletas de Propranolol 40 mg multifuente e innovador no son bioequivalentes in vitro (Plasencia et al., 2013, pp.1-6).

Un estudio de investigación realizado en Lima Metropolitana por Grande et al. (2019, pp.1-4), es determinar la equivalencia in vitro de cuatro marcas de medicamentos que conteniendo amoxicilina, doxiciclina y fluconazol para ello se emplea un método validado de espectrofotometría UV-VIS para la determinación del perfil de disolución, cuya finalidad de este estudio fue determinar el factor de similitud entre el medicamento de referencia y los medicamentos multifuente para poder realizar su intercambiabilidad. Mediante la ejecución y la obtención de datos en el análisis, se concluye que los medicamentos que contenían amoxicilina y fluconazol no presentan equivalencia terapéutica por lo que no pueden ser intercambiables.

En Colombia se realizó un estudio comparativo de once marcas de comprimidos de Acetaminofén de 500mg distribuidos en farmacias de las ciudades de Bogotá, Cali, Medellín, Barranquilla y

Cartagena. Las tabletas fueron sometidos a ensayos físicos, químicos y de bioexención, permitiendo evaluar la calidad del medicamento, para la realización de los ensayos Farmacopéicos (variación de peso, dureza, perfil de disolución, uniformidad de dosis, desintegración, valoración de principio activo) se utiliza las técnicas establecidas por la USP 37, este ensayo comparativo permite evidenciar que algunas marcas presentan marcadas diferencia en cuanto a su liberación de principio activo in vitro a determinados tiempos , pero al final cumplen con los estándares de calidad (León et al.,2015).

Un estudio realizado en Chile por Bavestrello (2017,pp.1-3), propone que se debe exigir la bioequivalencia in vitro de antimicrobianos de marca genérica ,debido al incremento de ventas en al año 2000,ya que este incremento se dio por la copias de los productos farmacéuticos registrados inicialmente mas no por la aparición de nuevos fármacos, por lo sugieren que se realice estudios de Bioequivalencia para determinar la eficacia y seguridad de estos fármacos, actuando así como una herramienta de comparación que nos permitan demostrar que un medicamento genérico tiene la misma eficacia terapéutica que el medicamento de referencia.

El Real Decreto en España(1910/1984), permite la prescripción ambulatoria de un medicamento tipo genérico, que autoriza explícitamente al farmacéutico para sustituir un medicamento por otro con igual composición, dosis, forma farmacéutica y vía de administración, los mismos que son clasificados en dos grandes categorías de equivalencia terapéutica (A y B) y en subdivisiones como medicamentos genéricos, con un mismo principio activo, que están registrados por diferentes laboratorios (Boix y Barrera, 1996: p.2).

La Organización Mundial de la Salud (OMS), redactó unas guías para unificar los estándares en todas las organizaciones que llevan a cabo estudios de Bioequivalencia in vivo e in vitro, por problemas generados en el año de 1970 donde existió problemas de biodisponibilidad en algunos medicamentos, lo que exigiendo desde entonces la demostración de la intercambiabilidad de medicamentos genéricos por un medicamento comercial siempre y cuando este cumpla con los estándares de calidad y el factor de similitud(Estévez et al.,2012: p. 1).

La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (2018, p.49), establecen que dos productos farmacéuticos son “bioequivalentes” si son farmacéuticamente equivalentes es decir que deben contener la misma cantidad molar de los mismos principios activo, en la misma forma farmacéutica y la misma vía de administración cumpliendo así con los estándares de comparación, para su determinación esta agencia reguladora establece ensayos de estudios de equivalencia in vitro para formas farmacéuticas orales mediante perfiles de disolución que permiten determinar la caracterización de calidad de los medicamentos.

1.2. Marco conceptual

1.2.1. Medicamento

Es un producto o preparación farmacéutico combinado con otras sustancias farmacológicamente inactivas denominadas excipientes, sustancias responsables de generar el volumen adecuado en las diferentes presentaciones farmacéuticas, debiendo brindar absoluta seguridad, eficacia y calidad (OMS, 2017).

El medicamento es utilizado en la prevención, diagnóstico y tratamiento de una patología; un medicamento es identificado por su nombre genérico o denominación común internacional (DCI) o mediante un nombre comercial que es designado por su casa farmacéutica (Farmacopea Argentina, p. 19).

1.2.2. Principio activo o droga farmacéutica

Sustancia química de origen animal o sintético, capaz de generar efecto farmacológico específico sobre una determinada propiedad fisiológica que se emplea en medicina humana, un fármaco debe ser exactamente dosificado para generar propiedades benéficas y no perjudiciales (Farmacopea Argentina, pg 19).

1.2.3. Excipiente

Sustancia de origen natural o sintético de carácter inerte diferente del principio activo, sustancia que sirve para proporcionar el volumen adecuado al medicamento, facilitando el proceso de producción, transporte, almacenamiento, dispensación y administración del mismo; entre los ejemplos de excipientes están los saborizantes, conservantes, sustancias aromatizantes, colorantes, diluyentes etc.

Actualmente se requiere de un control de medicamentos, por lo que se exige una declaración obligatoria de algunos excipientes en el etiquetado, prospecto y ficha técnica del medicamento para evitar posibles problemas en la salud. Sobre el prospecto se detallara de forma completa el excipiente, en denominación común internacional, su número y seguido de una letra E (CEDIMCAT, 2018,pp 2-3).

1.2.4. Forma farmacéutica

Son productos provenientes de los preparados farmacéuticos, formas medicamentosas o de transformación de un principio activo que contenga una o varias drogas las mismas que estarán, dosificadas mediante procedimientos fármacotécnicos, con el fin de proveer características físicas y morfológicas que faciliten la vía de administración y su acción farmacológica.

Los fármacos se clasifican según su estado físico en:

- formas farmacéuticas de estado sólido (Polvos, granulados, comprimidos, tabletas cápsulas, óvulos, supositorios, ect).
- formas farmacéuticas semisólido: como pomadas, cremas, geles y pastas.
- formas farmacéuticas líquidas: como los jarabes, soluciones, suspensiones elixires, inyectables, etc.
- formas farmacéuticas gaseosas: como el oxígeno, el óxido nitroso y los aerosoles.

Los preparados farmacéuticos pueden ser nombrados mediante su nombre químico, nombre genérico y nombre registrado o comercial (Organización Panamericana de la Salud /OPS, 2011).

1.2.5. Alternativa farmacéutica

Existe alternativa farmacéutica cuando dos o más medicamentos sometidos a estudio que contienen la misma cantidad molar de fracción activa, por la misma vía de administración, pudiendo diferir en su forma farmacéutica o en la forma química; pueden ser o no ser bioequivalentes o terapéuticamente equivalentes al medicamento de comparación (ARCSA,2017).

1.2.6. Medicamento genérico

Es una forma farmacéutica denominada generalmente por el nombre del laboratorio que lo produce, su precio suele ser hasta un 30% menor que el medicamento innovador, el cual contiene el mismo principio activo, misma dosis, misma forma farmacéutica y mismas características farmacocinéticas, farmacodinámicas y farmacotécnicas, es comercializado una vez que ha vencido la patente del medicamento innovador y que ha demostrado ser bioequivalente con el mismo. (ANMAT, 2002, p 19).

1.2.7. Medicamento Comercial

Son fármacos que surgen de un derechos exclusivos de una investigación profunda que realiza un laboratorio en un nuevo producto Farmacéutico, con la intención de sanar un padecimiento específico, susceptible de ser explotado comercialmente dentro de un periodo de vigencia que goza del derecho exclusivo de fabricar el producto, comercializarlo, licenciarlo, importarlo y exportarlo dado que la patente protege todas las inversiones en todos los campos de la tecnología siempre que se cumpla con todos los requisitos de patentabilidad(Comas y Mira ,2000:p.53) .

1.2.8. Sustancia de referencia (estándar)

Es una sustancia química desarrollada a través de ensayos colaborativos avalados, de uniformidad comprobada, cuya monografía ha sido incluida en cualquier farmacopea, cuyo empleo se reserva a ensayos químicos y físicos específicos en los que se comparan sus propiedades con las de un producto problema y que posee un grado de pureza adecuado para el uso al que se destina (Farmacopea Argentina, pp.19- 24).

1.2. Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES).

1.3.1. Características generales.

Los AINES tradicionales o también denominados, Analgésicos no Opioides (ANOP), representan uno de los grupos farmacológicos muy utilizados en la práctica clínica por reiteradas ocasiones, provocando un abuso. Estos fármacos presentan un conjunto de actividades terapéuticas (analgésicas, antipiréticas, antiinflamatorias).

La eficacia analgésica de los AINES es limitada a un efecto máximo o de techo y no es dosis dependiente para la mejoría terapéutica ya que el incremento de dosis puede provocar toxicidad, y aumentar incidentalmente los efectos secundarios gastrointestinales, cardiovasculares, renales, etc; por lo que se recomienda no hacer uso de un incremento de dosis (Prieto .2007,pp. 1-10).

1.3.2. Mecanismo de acción

Los antiinflamatorios no esteroideos actúan bloqueando a la enzima ciclooxigenasa (COX), la misma que está constituida por dos isoformas las (COX 1) y la (COX 2), que actúan a nivel del Ácido Araquidónico liberado por las lesiones tisulares que inhiben la síntesis de eicosanoides (tromboxanos, prostaglandinas, prostaciclina) (Rivera ,2006,pp. 36-40).

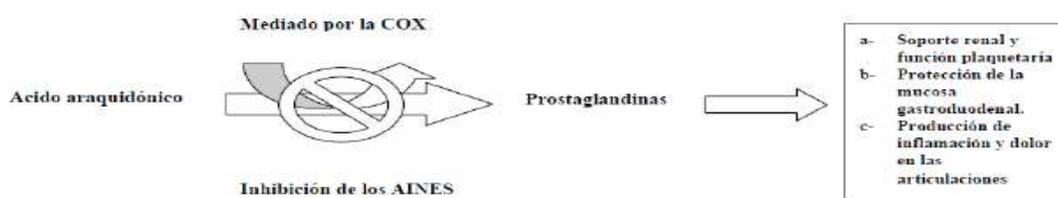


Figura 1-2: Mecanismo de acción de los AINES

Fuente: (Rivera, 2006,p.5)

1.3.3. Clasificación de los AINES

Los AINES se clasifican en dos grupos:

- inhibidores de la ciclooxigenasa no selectiva
- inhibidores de la ciclooxigenasa selectiva.

Pertencen al grupo de inhibidores no selectivos los diferentes derivados de:

- Salicilatos (aspirina).
- para-aminofenol (paracetamol o tylenol)
- pirazolonas (dipirona o metamizol)
- ácido propiónico (naproxeno, ibuprofeno, ketoprofeno, oxaprozina, fenoprofeno).
- ácido acético(indometacina,glucametacina, sulindaco)
- enolicos (piroxicam,meloxicam, tenoxicam)

En el grupo de Inhibidores selectivos que actúan a nivel de la COX-2 está

- derivados enólicos (meloxicam, piroxicam, tenoxicam).
- Coxibs (celecoxib, rofecoxi)
- La nimesulida, Sulfoanilida
- Indolaceticos y pirrolpirrólicos (etodolaco, ketoroloca) (Velázquez, 2009,pp. 13-14).

1.3.4. Paracetamol.

El Paracetamol es derivado de la acetanilida, su nombre de sustancia o principio activo es Acetaminofeno, es un medicamento que se utiliza como antiinflamatorias débiles para afecciones articulares, cefaleas, procedimientos quirúrgicos, etc y también se utiliza como antipiréticas en infecciones virales y posvacunación; su código ATC es N02BE01 (Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos/Red de Datos de Toxicología NIH/TOXNET).

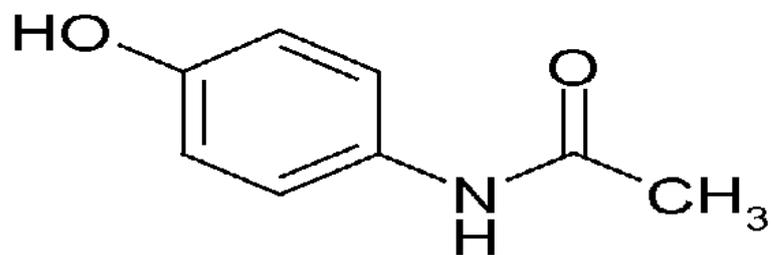


Figura 2-2: N-(4-hidroxifenil) acetamida

Fuente: (Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos/Red de Datos de Toxicología NIH/TOXNET).

1.3.3.1. Propiedades físicas.

- El paracetamol presenta un peso molecular de 151,163 g/mol.
- Punto de fusión de 169 °C.

Es polvo cristalino blanco, inodoro, fácilmente soluble en alcohol y agua; su solubilidad acuosa es de 14,7 mg/ml a 20°C, presenta una solubilidad alta en 70 partes de agua a temperatura ambiente y en 20 partes de agua a ebullición (Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos/Red de Datos de Toxicología NIH/TOXNET).

Entre las formas farmacéuticas más comunes dispensadas en el mercado están:

- Tableta 500 mg – 1000mg.
- Jarabe 120 mg – 160 mg/5 ml.
- Solución oral gotas 100 mg/ml.
- Supositorio 100 mg) (CNM, 2014, pp.503).

1.3.3.2. Farmacocinética

La absorción del Paracetamol se realiza rápidamente por el intestino delgado, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas de (15min- 2 hr) después de su administración. La velocidad de absorción depende del vaciado gástrico, el Paracetamol tiene una biodisponibilidad del 60 a 98 % la cual es bien difundida por todos los tejidos y atraviesa la barrera hematoencefalica, presenta un volumen de distribución uniforme de 1 a 2 L/kg en los fluidos corporales, se encuentra unido a proteína plasmática 10 – 30 %.

La depuración corporal total del Paracetamol es 5ml/min/kg, es metabolizada principalmente en el hígado y excretada por la orina en las primeras 24 horas, presenta una vida media de 2 horas, en una sobre dosis se presenta la acumulación de un metabolito hidroxilado (N- acetil-p-benzoquinoneimida) que sobrepasa la concentración de glutatión y estas al encontrarse libres se une a las proteínas intracelulares del hepatocito, lo que generara daño hepático (Velázquez, 2009, p. 24).

1.3.3.3. Indicación terapéutica

El paracetamol es utilizado como analgésico y antipirético, para aliviar dolencias leves a moderadas y es de primera elección para los niños cuando presentan Fiebre, además no genera muchos efectos colaterales, como otros AINES es un analgésico común al ser de venta libre.

Es particularmente útil en el tratamiento de elección en pacientes contraindicados por otros AINES, como es en el caso de no poder utilizar la aspirina debido a que el paciente tenga ulcera gástrica, alergia, gastritis, tratamiento con anticoagulantes, etc. (Velázquez, 2009,pp.24-25).

1.3.3.4. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al medicamento o a sus componentes.

1.3.3.5. Precauciones

Se debe tener precauciones en pacientes que tengan:

- Alcoholismo crónico.
- Alteraciones hepáticas o renales. (Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos y Registro Terapéutico, 2014, pp.502-514).

1.3.3.6. Efectos adversos:

Los efectos adversos del paracetamol se dan de manera:

- Frecuentes: Exantemas, urticaria, prurito. Náusea.
- Poco frecuente: Fiebre medicamentosa, lesiones de mucosas.
- Raros: Hepatotoxicidad, ictericia colestática, necrosis hepática. Neutropenia, trombocitopenia, pancitopenia, anemia hemolítica, Necrosis tubular renal aguda. Anafilaxia, angioedema. (Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos y Registro Terapéutico, 2014, pp.506-508).

1.3.3.7. Disminución de la eficacia

El paracetamol presenta disminución en su eficacia al ser combinado con otros medicamentos como:

- Carbamazepina, fenitoína: inducción de metabolismo hepático y formación de metabolitos tóxicos.

1.3.3.8. Dosificación

- Para los Neonatos de 28-32 semanas de edad gestacional: 10-12 mg/kg/dosis cada 6-8 horas
Dosis máxima diaria: 40 mg/kg/día.
- Para los neonatos de 33-37 semanas de edad gestacional o recién nacidos a término < 10 años: 15 mg/kg/6 h o 10 mg/kg/4 h.
Dosis máxima diaria: 60 mg/kg/día.
- Niños a partir de los 10 años: 500-650 mg/4-6 h.
- **Dosis máxima:** 4 g/día.
- En adultos y con fiebre: 500 – 1000 mg /4-6 h.

Dosis máxima: 4000 mg en 24 horas (Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos y Registro Terapéutico, 2014, pp.509-514).

1.4. Equivalencia farmacéutica y Bioexención.

1.4.1. Equivalencia Farmacéutica

Son estudios de Biodisponibilidad relativa in vitro, en la cual se comparan dos especialidades medicinales de un mismo fármaco de distintas casas comerciales, siendo administrados a la misma dosis y por la misma vía de administración y como resultado se obtiene que presentan la misma eficacia y seguridad.

Se calcula de la siguiente manera: $ABCT/ABCR$

T= medicamento de prueba

R =medicamento de referencia.

Si el cociente de $ABCT/ABCR = 1$ se concluye que ambas formulaciones se absorben en la misma medida y son equivalentes. (Formentini, 2004,pp 8-13).

1.4.2. Bioexención.

La bioexención son estudio de biodisponibilidad in vitro que demuestran la bioequivalencia de dos fórmulas farmacéuticas orales de liberación inmediata que tengan un mismo principio activo, la misma vía de administración, este ensayo se realiza mediante un método comparativo de perfiles de disolución que determina la liberación del principio activo a partir de la forma dosificada.

Diferentes normativas, entre ellas, la Food and Drug Administration (FDA), EMA y la OMS, establecieron las características que debe tener el ensayo de disolución, para ello se basan en los criterios dados por el Sistema de clasificación Biofarmacéutica (BSC) sobre la permeabilidad del agua y la solubilidad del fármaco simulado en el estómago

1.5. Sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB) y su relación con la exención de estudios de bioequivalencia.

Es un marco científico que fue propuesto por Amidon en 1995, para catalogar principios activos en base a su solubilidad acuosa y permeabilidad intestinal, para lo cual divide a los fármacos en cuatro categorías.



Figura 3-2: Sistema de Clasificación Biofarmacéutica

Fuente: (Storpirtis, 2009, pp. 3-4).

- **Alta Solubilidad:** La European Medicine Agency (EMA, 2010), menciona que un fármaco es considerado alta solubilidad “si la dosis más alta es soluble en un volumen ≤ 250 mL en el rango de pH 1.0 -6.8 a $37 \pm 1^\circ$ C”.
- **Alta Permeabilidad:** La guía EMA, define que si la magnitud de medida de la absorción con base a biodisponibilidad absoluta o estudios del balance de masa es mayor al 85% de la dosis oral administrada se absorbe en el intestino delgado.
- **Disolución Muy Rápida:** Un producto Farmacéutico de liberación inmediata se considera de muy rápida disolución cuando más del 85% de la cantidad declarada de Principio Activo se disuelve dentro de los 15 min, haciendo uso del aparato I (100 rpm) o del aparato II (75 rpm), en medio de estándar a pH 1.0, 4.5 y 6.8.
- **Disolución Rápida:** Es considerado un fármaco de disolución rápida si más del 85% de la cantidad declarada de principio activo se disuelve dentro de los 30 min. en medio estándar a pH 1.2, 4.5 y 6.8 y haciendo usando el aparato II (75 rpm) o alternativamente el aparato I (100 rpm).

La Organización Mundial de la Salud, FDA y La EMA establecen que algunos fármacos que estaban en la Clase III se incluyan ahora en la Clase I, como son “paracetamol, ácido acetilsalicílico, alopurinol, lamivudina y promethazina”.

1.6. Control de Calidad.

1.6.1. Concepto de Calidad:

La calidad consiste en realizar mediciones de parámetros de un producto (medicamento, alimento) para determinar si es apto o no para su uso. En los medicamentos el control de calidad está determinado por sus características de pureza, contenido, potencia y estabilidad lo que garantiza su eficacia y seguridad.

1.6.1.1. Comparación de las Pruebas no Farmacopéicas para la detección de la equivalencia farmacéutica del Paracetamol.

La FDA (20012), realiza la publicación de una serie de guías para disminuir los errores de medicación, asociados al aspecto externo y poder normalizar estos atributos en formas farmacéuticas orales como capsulas y comprimidos. En efecto, el color, la forma o el tamaño, así como el acondicionamiento secundario tienen importancia especialmente en algunos subgrupos de poblacional que hacen frente a la sustitución de los medicamentos genéricos para lo cual se establecen las siguientes pruebas.

- **Prueba de Apariencia:**

Especificaciones: Los comprimidos deberán presentar una brillante uniforme a nivel de toda la superficie, no deben existir irregularidades en los bordes, ni presencia de grietas, hendiduras o alguna deformación.

- **Prueba de color y forma:** Según dosis de la droga, densidad de la granulación y peso del comprimido, es esencial para la aceptación del consumidor.

Especificaciones del Color: El comprimido deberá ser homogéneo, sin presencia de manchas o puntos, ranura y el logotipo del fabricante.

Especificaciones de la Forma: Los comprimidos deberán tener la misma forma entre si y estas formas pueden ser (redondas, cuadas y triangulares); una superficie cóncava o convexa.

- **Prueba de dimensiones**

Especificaciones: El rango establecido como válido para esta prueba en cada dimensión es de $\pm 10\%$ del espesor promedio; y $\pm 2\%$ del diámetro promedio.

- **Prueba de dureza:** Este ensayo sirve para determinar, la fuerza que se aplica diametralmente a la tableta hasta fracturarla, bajo condiciones definidas, cabe indicar que la dureza va en relación al diámetro de los comprimidos

Especificaciones: los comprimidos que presentan un diámetro de 8- 10 mm tendrán una dureza (no < 3 kp); 11-13 mm (7 a 14 Kp) y los comprimidos bucales tendrán una dureza de (15- 20 kp).

Ningún comprimido debe requerir menos de 3 Kgf para su ruptura.

1.6.1.2. Pruebas Farmacopéicas

La Farmacopea de los Estado Unidos manifiesta que todo fármaco después de su proceso de elaborados debe ser sometido a pruebas de acondicionamiento como lo son pruebas de biodisponibilidad, desintegración, etc. Lo que garantizara que estos medicamentos lleguen a los pacientes en condiciones óptimas de estabilidad, seguridad y eficacia.

- **Perfil de Disolución:** Prueba utilizada para evaluar la calidad del producto, biodisponibilidad y bioequivalencia pueden documentarse usando enfoques *in vitro* por perfiles de disolución en productos farmacéuticos orales de Liberación inmediata, altamente solubles, altamente permeables. Para esta prueba se recomienda presentar los perfiles de disolución en puntos múltiples usando el método de la USP apropiado. Si no hay ningún método de la USP disponible, puede usarse el método de la autoridad reguladora. Si no hay disponible de métodos de la USP y/o métodos de la autoridad reguladora, un informe del desarrollo del método de disolución puede presentarse con la validación adecuada de todos los métodos usados (FDA, 2000).

Componentes de los equipos de disolución

1.-Medio de disolución

La desintegración de una forma farmacéutica solida (FFS) se realiza preferentemente en el estómago, el medio de disolución ideal para estos ensayos es el jugo gástrico, pero existe una enorme variedad de medios de disolución como el agua destilada, HCl, fosfato en diferentes concentraciones y pH, para realizarse esta prueba se debe hacer uso del medio de disolución establecido en una farmacopea. (Cid Cárcamo, 1992, p 25).

2.-Temperatura

La temperatura empleada para la realización de esta prueba es de 37 °C.

3.-Recipiente de disolución

El recipiente para realizar esta prueba es de vital importancia por su tamaño y forma, en cuanto a su tamaño debe ser un recipiente de capacidad de 900 ml y su fondo debe ser redondo en el cual el comprimido siempre queda en la posición central.

4.-Sistema de agitación

La farmacopea de los Estados Unidos (USP), establece dos aparatos para la realización de esta prueba que son:

Aparato 1

También conocido como método del canastillo, donde el canastillo es de acero inoxidable con paredes y fondo con malla del mismo material, con una abertura de 0,42 mm. Este canastillo va unido en su parte superior a un vástago de acero inoxidable conectado a un motor que genere una velocidad que fluctúe entre (25 - 200 rpm). Dentro del canastillo se introduce la Formas Farmacéuticas.

Aparato 2

También denominado método de la paleta, muy semejante al Aparato 1, pero cambia la canastilla por una paleta como medio de agitación (Cid Cárcamo, 1992, p26).

- **Desintegración:**

Es el proceso por el cual el comprimido se deshace en unidades menores cuando se pone en contacto con un fluido (agua, líquidos de la boca, estómago o intestino), método dado por la USP, este ensayo es generalmente <1 min en el tiempo actual.

- **Espectrofotómetro Uv-Vis:**

Los espectrofotómetros UV-VIS son instrumentos de laboratorio utilizados en algunas industrias químicas, petroquímicas, farmacéuticas etc. Que se emplean para llevar a cabo un análisis de tipo cualitativo y cuantitativo de los compuestos químicos, entre su primordial utilidad que presenta este instrumento es que tiene la capacidad de proyectar un haz de luz monocromática a través de una muestra y medir la cantidad de luz que es absorbida por un elemento o molécula que ocasiona los desplazamientos electrónicos a capas superiores, estas transiciones determinan la región del espectro en la que tiene lugar la absorción.

Los métodos espectrofotométricos se fundamentan en la ley de Lambert – Beer, la cual establece que existe una relación lineal entre la absorbancia, la concentración y el camino óptico. El espectrofotómetro está compuesto por una fase luminosa o fuente de radiación, un monocromador que es el selector de la longitud de onda, recipiente de muestra (que es una cubeta de cuarzo), elementos fotodetectores o multiplicadores, un amplificador de la señal y un sistema de registro (Martínez & Pérez, 2009).

CAPÍTULO II

2. METODOLOGÍA

2.1. Lugar de la investigación:

La investigación se llevó a cabo en los laboratorios de Tecnología Farmacéutica, Análisis Instrumental y Productos Naturales de la Facultad de Ciencias de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

2.2. Tipo y diseño de la investigación.

El presente trabajo de investigación en los comprimidos de paracetamol es carácter experimental, transversal y prospectivo.

Experimental: La investigación científica fue de carácter descriptivo – comparativo, al momento que se realizó los ensayos paramétricos de control fisicoquímico en los comprimidos de Paracetamol de 500 mg.

Transversal: Porque el estudio fue ejecutado dentro de un periodo determinado y no se realizará un seguimiento.

Prospectivo: El presente trabajo de investigación puede servir como antecedente para futuras investigaciones realizadas.

2.3. Población de estudio

El universo de estudio para el presente trabajo de investigación, son los comprimidos de Paracetamol de 500 mg de tres Industrias Farmacéuticas Multinacionales y tres Industrias Farmacéuticas Ecuatorianas.

2.4. Muestra

Se analizaron seis marcas distintas de (comprimidos de Paracetamol 500 mg), los cuales fueron obtenidos en las diferentes farmacias del Ecuador, los cuales serán analizados mediante parámetros Farmacopéicos y parámetros físicos no farmacopéicos.

2.5. Selección de la muestra

La selección de muestra para el presente estudio se realizó de acuerdo a los siguientes criterios.

Criterios de Inclusión:

- Comprimidos que tengan el mismo principio activo, concentración y forma farmacéutica.

Criterios Exclusión:

- Comprimidos que presenten rupturas o desquebrajamiento.
- Mal sellado.
- Diferente dosis.
- Diferente forma farmacéutica de la requerida para el estudio.

2.6. Técnica de Recolección de datos

2.6.1. Técnicas no Farmacopéicas

- Apariencia
- Color
- Olor
- Uniformidad de Peso
- Prueba de dimensiones.
- Dureza.

2.6.2. Técnicas Farmacopéicas

- Perfil de disolución
- Determinación de cantidad de principio activo
- Uniformidad de dosis.
- Friabilización
- Desintegración

2.7. Materiales y Equipos

2.7.1. Equipos

- Balanza Analítica HDM
- Durómetro PHARMATES PTB411
- Disolutor VANDERKEAMP

- Desintegrador HANSON RESEARCH QC-21
- Espectrofotómetro UV- VIS.
- pH - metro
- Desgasificador
- Friabilizador ERWEKA

2.7.2. Materiales

- Pipeta volumétrica de 1ml
- Pipeta volumétrica de 5ml
- Pipeta volumétrica de 10 ml
- Pipeta volumétrica de 20 ml
- Balón de aforo de 50 ml
- Balón de aforo de 100 ml
- Balón de aforo de 200 ml
- Una gradilla
- Tubos de ensayo
- Termómetro
- Embudo
- Mortero y pistilo
- Papel filtro
- Espátula
- Jeringuillas de 10 ml
- Vaso de precipitación de 100ml
- Vaso de precipitación de 500 ml
- Vaso de precipitación de 1000 ml
- Barrilla de agitación
- Probeta de 1000 ml
- Vidrio reloj
- Jabón líquido
- Toallas Descartables
- Cepillo de tubos
- Caneca
- Libreta de apuntes
- Bolígrafo

2.7.3. Reactivos

- Paracetamol (comprimidos de 500 mg)
- Agua destilada
- Alcohol etílico al 96%
- Fosfato monobásico de Potasio
- Hidróxido de Sodio

2.8. Metodología

Para el presente estudio las muestras de los medicamentos seleccionados se codificarán con letras mayúsculas A, B, C, D, E, F respectivamente para cada casa comercial (ANEXO 1).

2.8.1. Pruebas Físicas no Farmacopéicas

Fueron adquiridos comprimidos de Paracetamol de 500 mg, correspondientes a seis marcas comerciales disponibles en el mercado, se incluyeron productos con denominación genérica y comercial.

2.8.1.1. Prueba de Apariencia en comprimidos de Paracetamol de 500 mg.

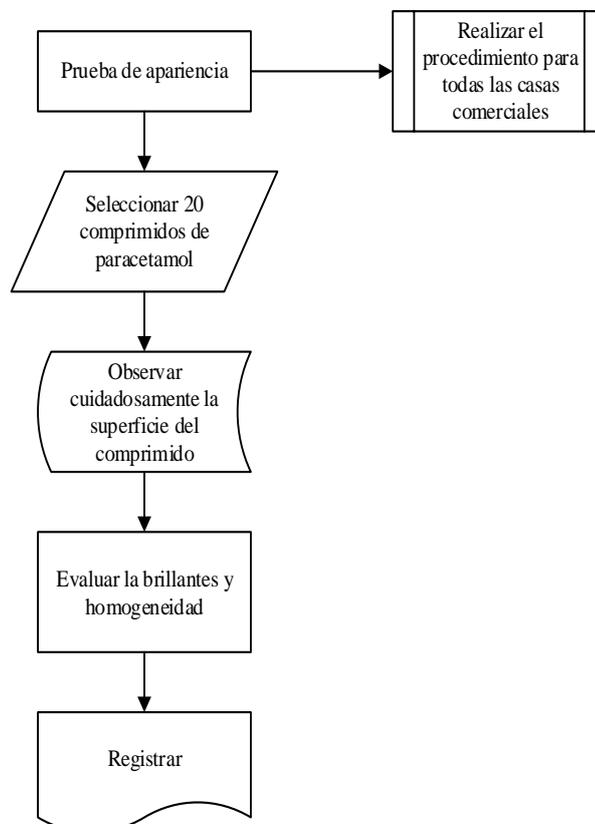


Figura 4- 2: Procedimiento de la prueba de apariencia.

Fuente: (León et al., 2015: 1 A)

2.8.1.2. Prueba de Color y Forma en comprimidos de paracetamol de 500 mg.

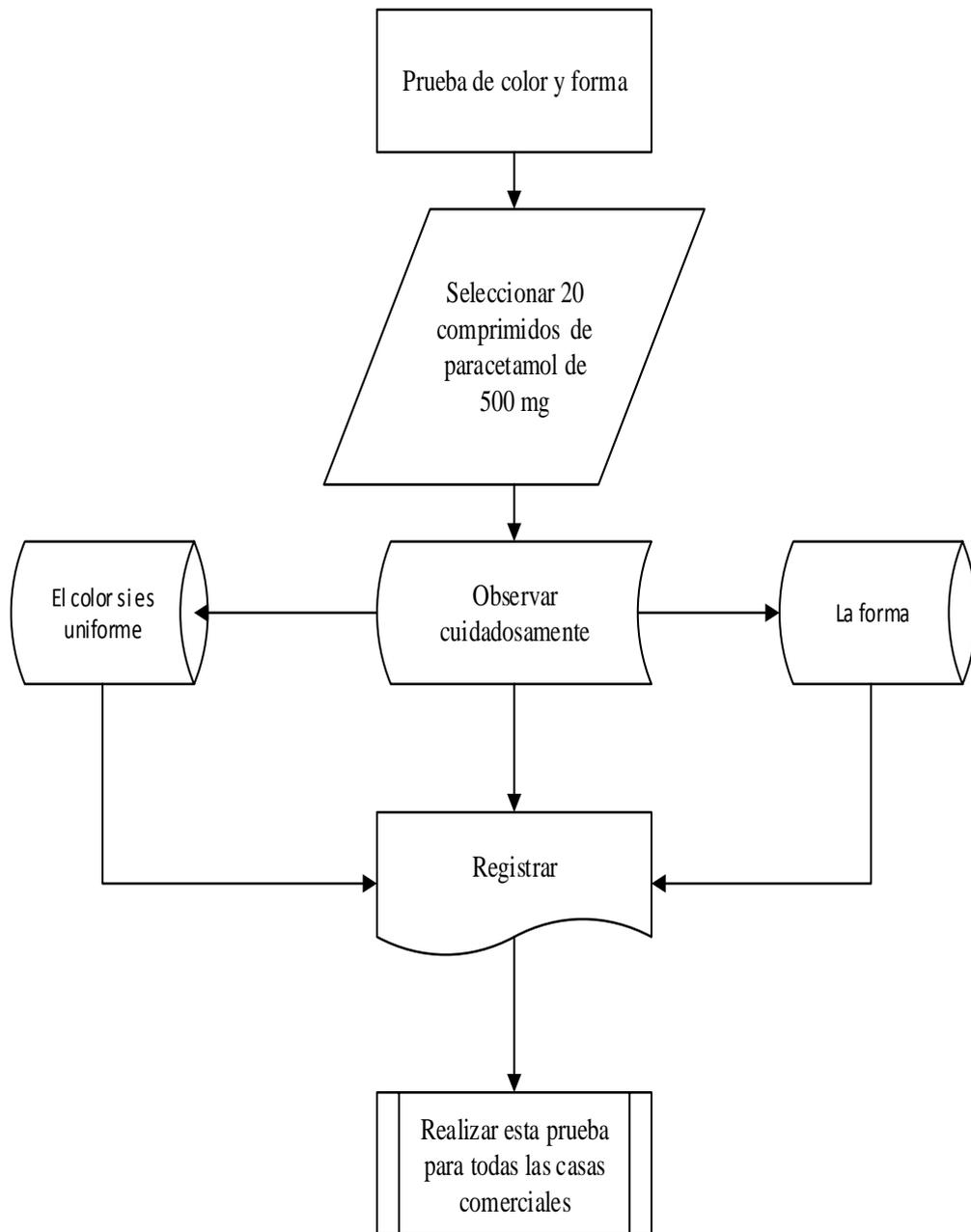


Figura 5-2: Procedimiento de la prueba del Color.

Fuente: (León et al., 2015: 1 A)

2.8.1.3. Prueba de uniformidad de Peso en comprimidos de Paracetamol de 500 mg.

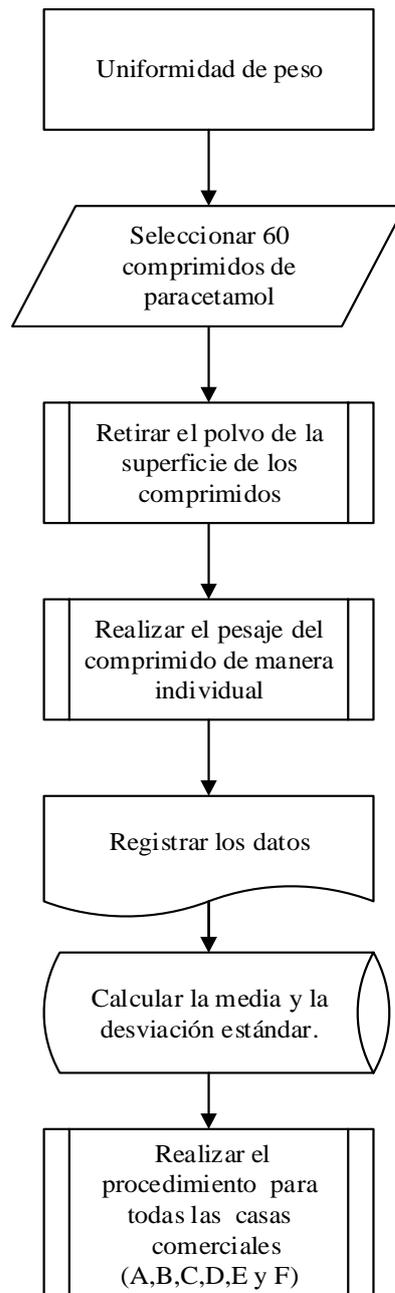


Figura 6-2: Procedimiento de la prueba de Pesaje.

Fuente: (León et al., 2015: 1 A)

2.8.1.4. Prueba de Dimensiones: Diámetro y espesor

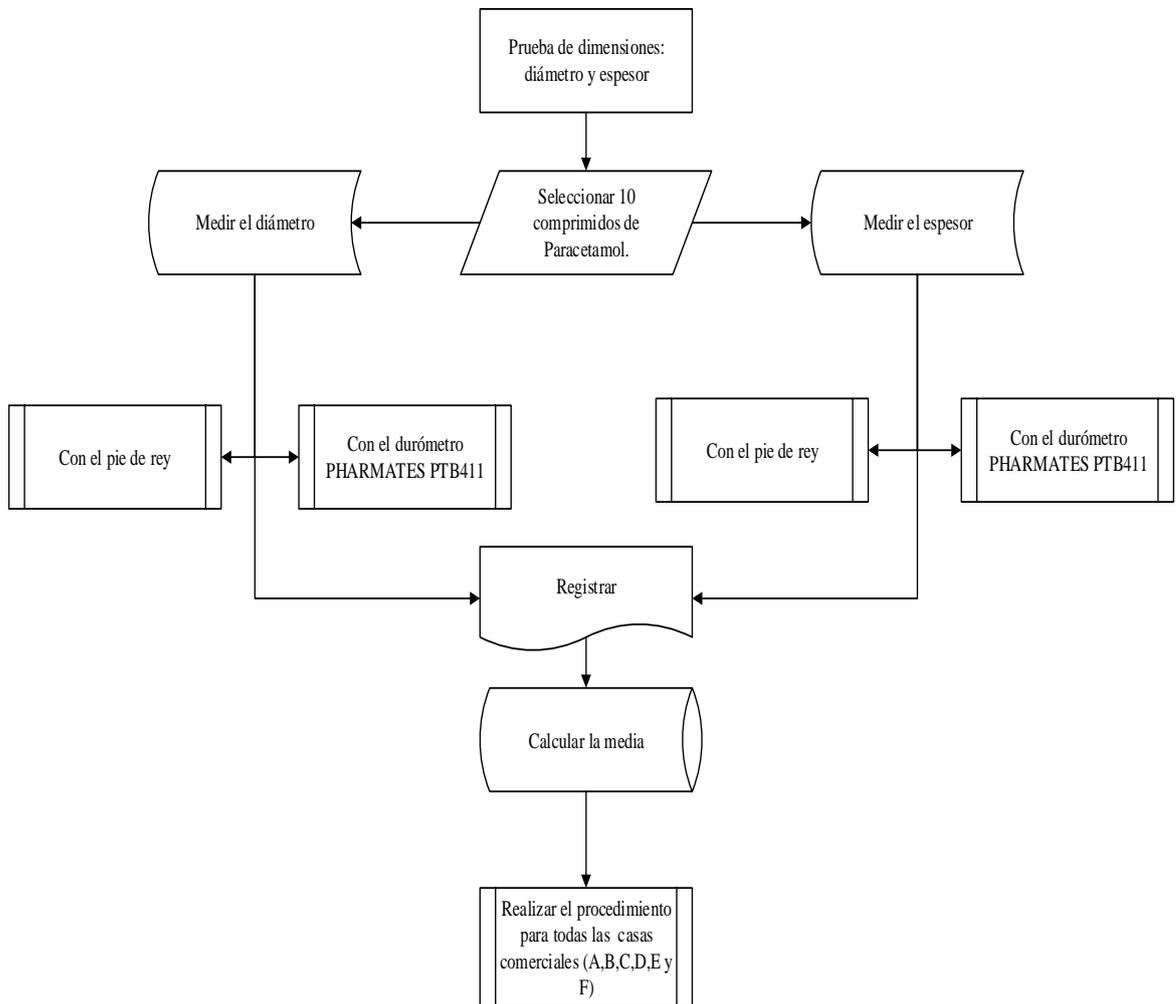


Figura 7-2: Procedimiento de la prueba de Dimensiones.

Fuente: (León et al., 2015: 1 A)

2.8.1.5. Prueba de Dureza.

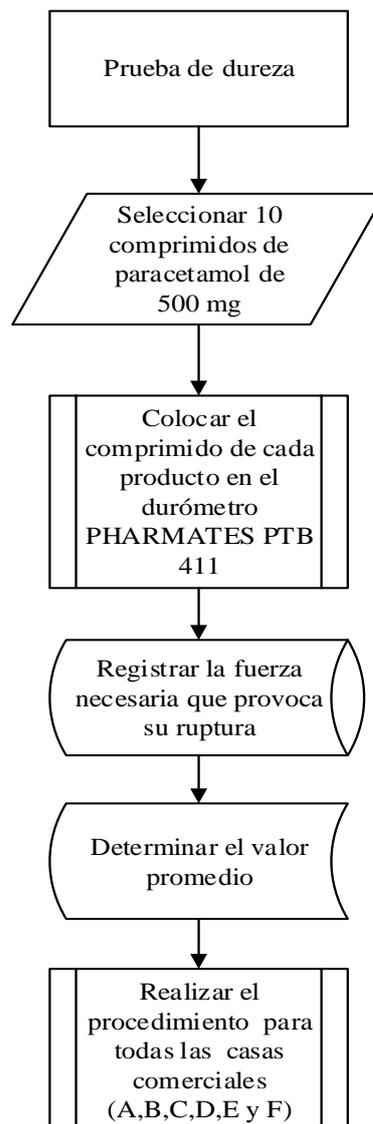


Figura 8-2: Procedimiento de la prueba de Dureza.

Fuente: (León et al., 2015: 1 A)

2.8.2. Pruebas Farmacopéicas

2.8.2.1. Ensayo de Contenido de Principio Activo

Su determinación se realizó mediante un método analítico, cuya técnica es por espectrofotometría Ultravioleta Visible (López & Rojas, 2016, pp. 1-6).

- **Solución estándar de Paracetamol:**

Para la solución madre de estándar de Paracetamol se pesó 25 mg de Acetaminofén (Pureza 100, 8%). Verificar que la balanza este limpia y nivelada; transferir a un balón de aforo de 100 ml, adicionar 5 ml de metanol, homogenizarla hasta que se disuelva completamente; aforarla con agua destila. Realizar los cálculos necesarios para la compensación del peso real de estándar en caso de no tener un nivel de pureza del 100%.

- **Esquema de dilución estándar de Paracetamol.**

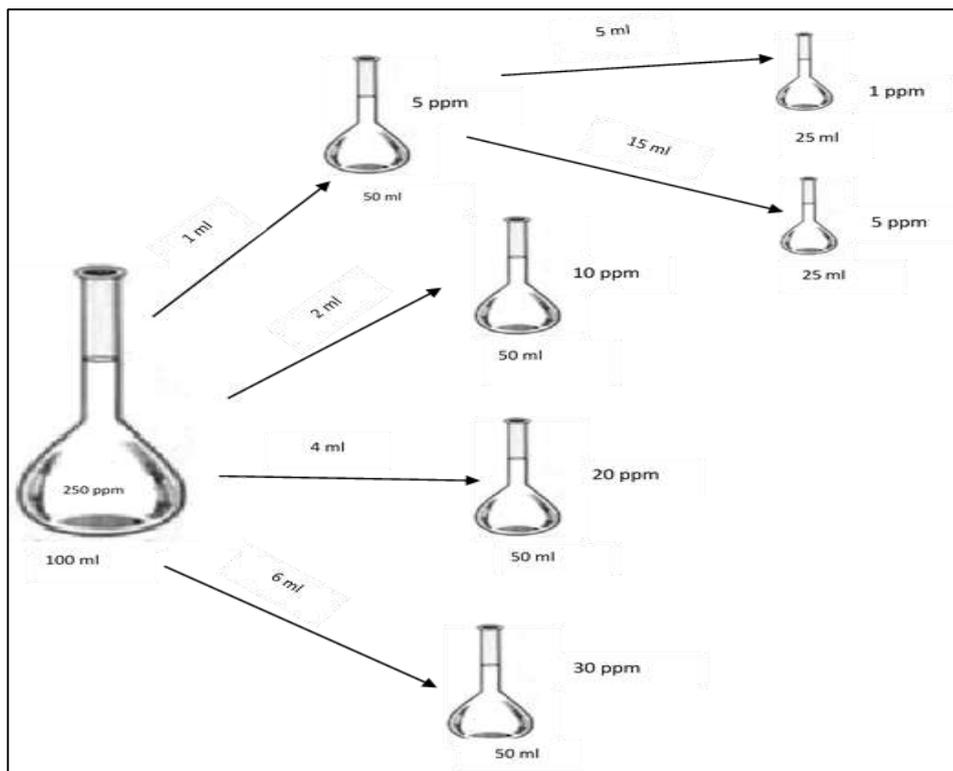


Gráfico 1-2: Esquema de dilución de la solución Estándar de Paracetamol.

Realizado por: Geoconda Quiroz, 20019

Cuantificar las soluciones disueltas de estándar por espectrofotometría UV-VIS (a 243 nm) y determinar la ecuación de la recta “ $y = a + bx$ ”, “ r ” el coeficiente de correlación deberá ser lo más cercano a 1; observar la (Tabla 2-2).

- Para nuestro estudio se obtiene una solución estándar de 10 ppm de Acetaminofén, observar el (Gráfico 2-2).

- **Preparación de la Muestra.**

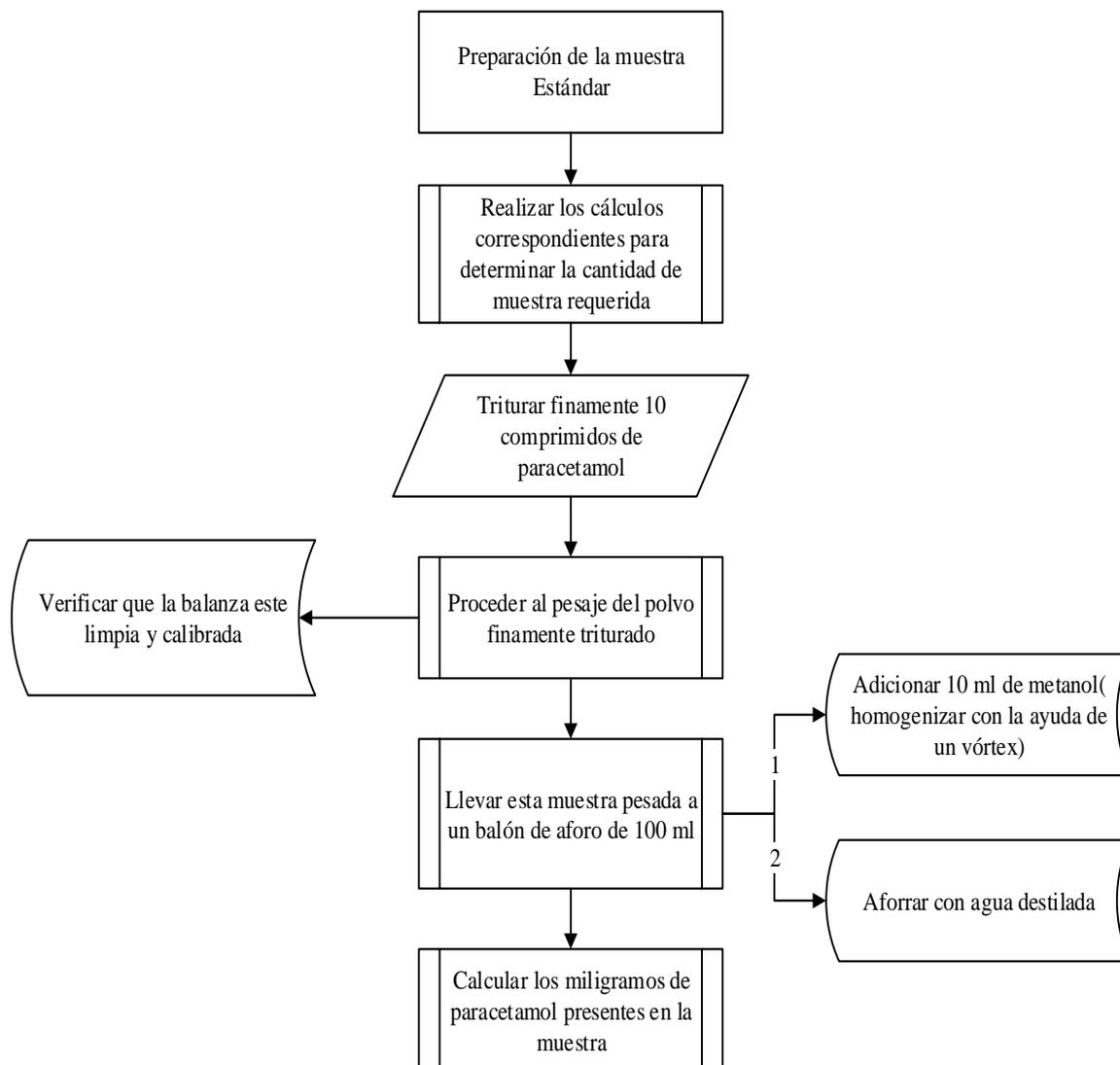


Figura 9-2: Procedimiento para la determinación de Principio Activo.

Fuente: (León et al., 2015: 1 A)

2.8.2.2. Ensayo del perfil de Disolución de los comprimidos de Paracetamol 500 mg.

Para el análisis de disolución se utilizó comprimidos de Paracetamol de 500mg de marca genérica y comercial, como se puede observar a continuación en el (ANEXO 1).

- **Condiciones de Operación:**

Tabla 1-2: Condiciones de operación para el test de disolución

Medio de disolución	900 ml de buffer fosfato a pH 5,8
Aparato de disolución	Aparato II (Paleta)
Velocidad de agitación	75 rpm
Temperatura	37 ± 0.5 °C
Tiempo de muestreo	1, 5, 10, 15, 30 y 45 min

Realizado por: Geoconda Quiroz, 2019

- **Medio de disolución (buffer fosfato pH 5,8):**
- **Preparación del medio de fosfato monobásico de potasio:** Pesar aproximadamente 47.635 g de fosfato monobásico de potasio (pureza: 99.5%) y disolver en 2000 ml de agua destilada.
- **Preparación de la solución de hidróxido de sodio:** Pesar 1,6 gr de hidróxido de sodio y diluirlo en 200 ml de agua destilada.
- **Preparación del medio de disolución:** Trasvasar a un recipiente que contenga la capacidad de 7 L, los 2000 ml de fosfato monobásico de potasio.
Medir 126 ml de NaOH, llevara a un volumen de aforo de 1000 ml con agua destilada, agregar esta solución al recipiente de capacidad de 7 L.
Posteriormente adicional 3000 ml de agua destilada, homogenizarla y ajustar el medio de disolución a pH 5,8 con hidróxido de Sodio o con Ácido fosfórico.
- **Preparación De la muestra:**
- Se adiciona un volumen de 900 ml de buffer fosfato en cada uno de los 6 vasos, posteriormente verificar que esta solución este a una tempera a 37 ± 0.5 °C. Colocar 1 comprimido de paracetamol de 500 mg en cada vaso y transcurrido el tiempo realizar muestreos seriados a cada vaso a los 1, 5,10, 15, 30 y 45 min. Transferir una alícuota de 5 ml, filtrarla y aforarla a 50 ml con agua destilada (USP, 2018, p.2234).
Para la realización de esta prueba según la USP, debe tomarse en cuenta la calibración del equipo y el lugar de como se debe muestrear (Observar el ANEXO 2)

- Preparación del Estándar: Se procede a obtener un estándar de 10 ppm.

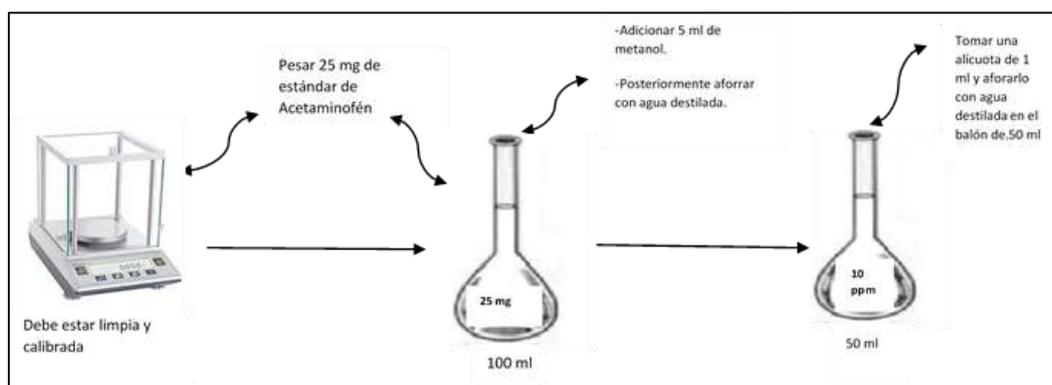


Gráfico 2-2: Preparación del Estándar de Acetaminofén

Realizado por: Geoconda Quiroz, 2019

- Mediante un espectrofotómetro UV-VIS medir las absorbancias de las muestras de cada casa comercial con la del estándar.
- Cuantificar el porcentaje disuelto de cada comprimido de Acetaminofén, aplicando la ley de Beer y el factor de dilución para la muestra.

Ecuación 1: Cuantificación de Principio Activo

$$\text{Cantidad de P.A.} = \frac{A_m \times C_{st}}{A_{st}} \times \text{FDm}$$

A_m = Absorbancia obtenida de la solución muestra

C_{st} = Concentración de la solución estándar

A_{st} = Absorbancia del obtenida de la solución estándar

FDm = Factor de dilución de la solución muestra.

- **Criterios de Aceptación:**

En las especificaciones emitidas por la USP 30 (2007, p.310), para la valoración del paracetamol indica que la cantidad de fármaco disuelto (Q), a un tiempo de 30 min debe ser igual al 80%, en un nivel de disolución.

Para el nivel de disolución uno (S1) el ensayo se realiza con 6 comprimidos de cada marca a analizar; para que se cumpla este criterio de aceptación Q debe ser ($Q +5 = 85\%$), sobre el valor declarado, en caso de no ser así, se procede a realizar una segunda dilución (S2), con 6 comprimidos más, si no cumpliera con el criterio de aceptación de S2, se procede a realizar un ensayo más con 12 comprimidos pasando así a una tercera dilución(S3). (Observar ANEXO 2).

2.8.1.3. Ensayo de Uniformidad de unidades de Dosis en comprimidos de Paracetamol de 500 mg.

La prueba fue realizada siguiendo la metodología descrita por la USP 30 (2007, pp 416- 419), para este ensayo se hizo uso del método de uniformidad de cantidad (Observar Anexo 3).

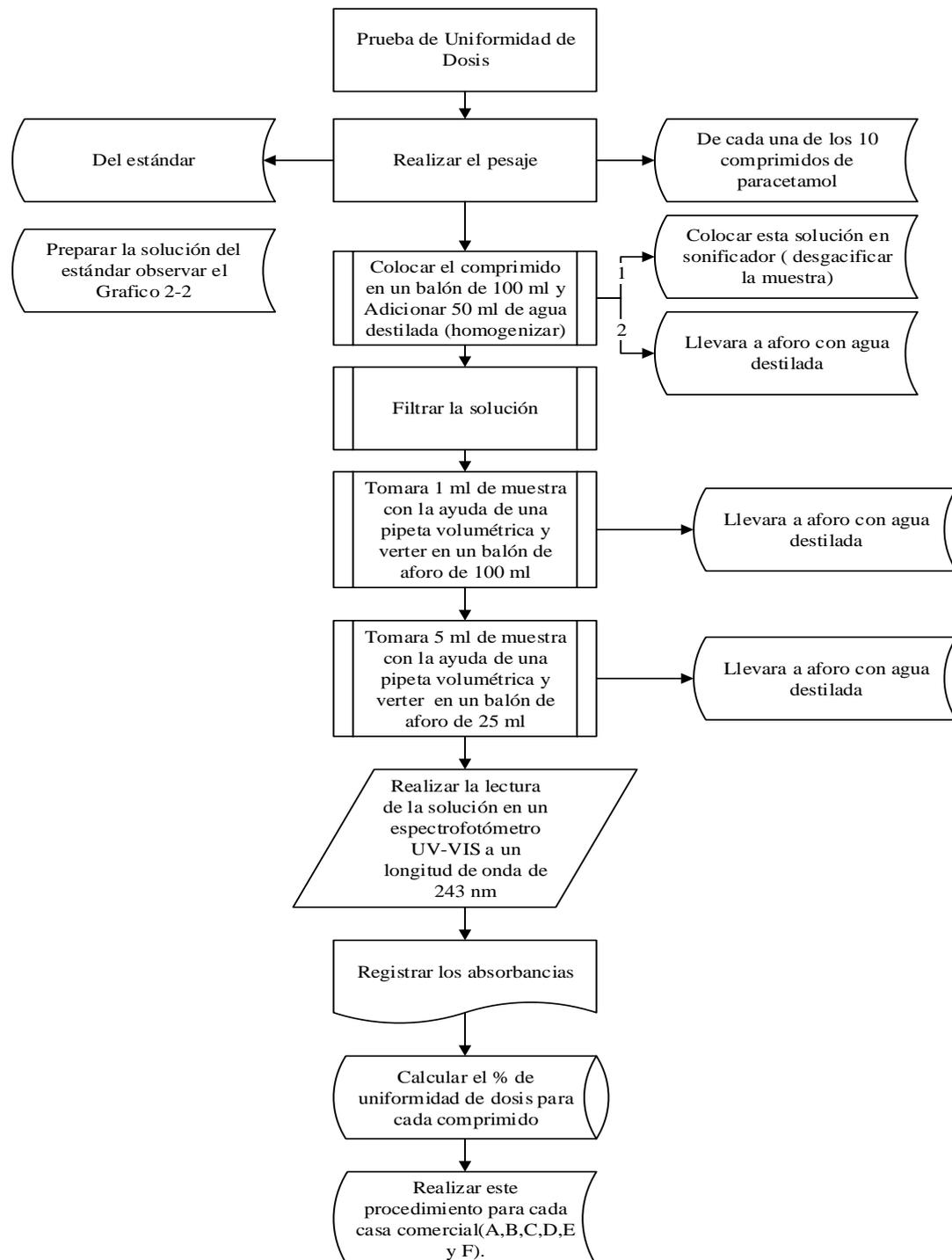


Figura 10-2: Procedimiento para la determinación de la Uniformidad de unidades de Dosificación

Fuente: (León et al., 2015: 1 A)

- **Especificación:** La cantidad declarada de Principio Activo (Acetaminofén) en cada comprimido, debe cumplir con el rango (85% -115%).

2.8.2.4. Friabilidad.

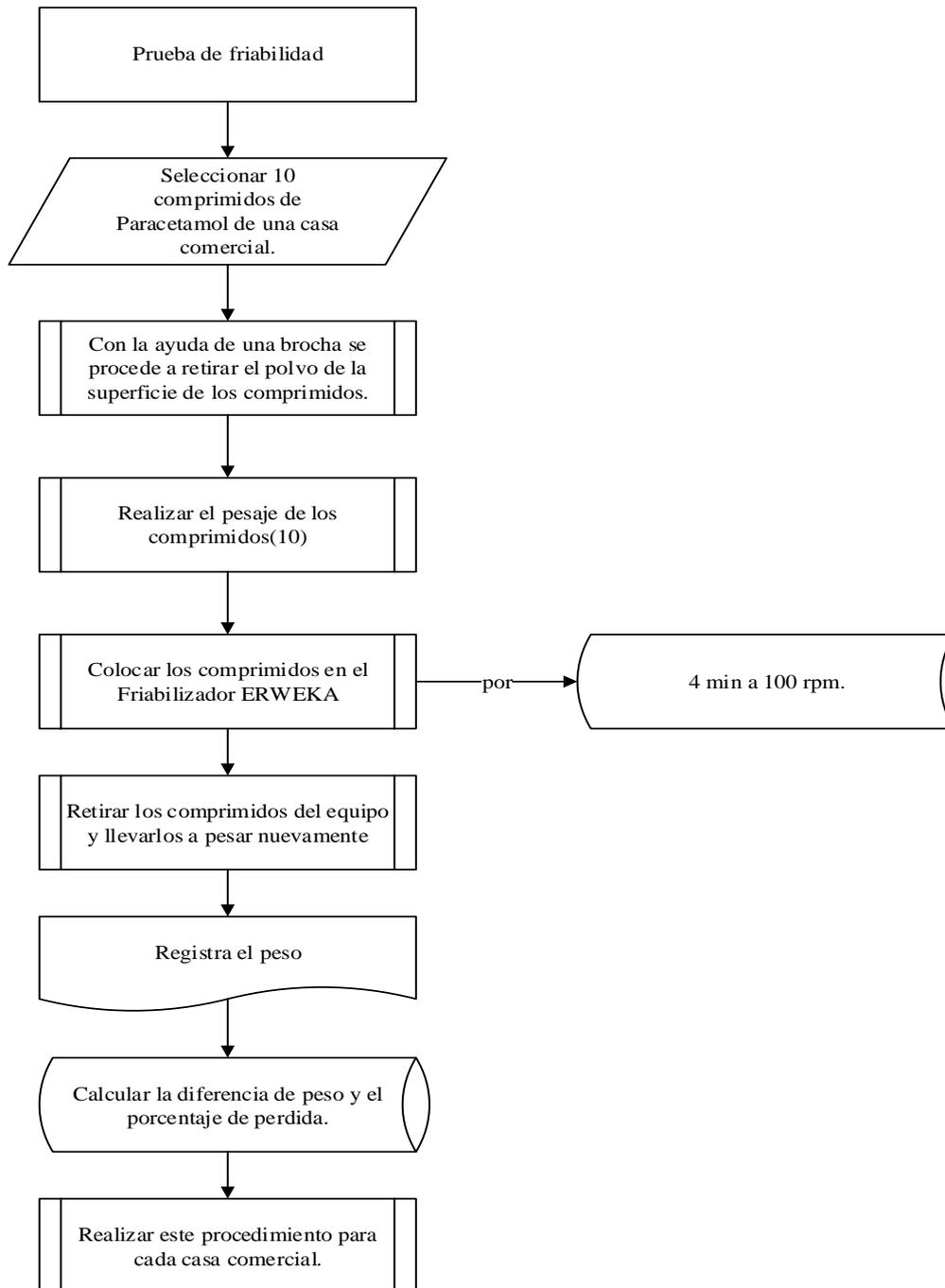


Figura 11-2: Procedimiento para la prueba de Friabilidad

Fuente: (León et al., 2015: 1 A)

- **Especificación:** Teniendo en cuenta los criterios estipulados por la USP 30, el porcentaje de pérdida de peso no deberá ser mayor al 1% para ser aceptado.

Ecuación 2: Porcentaje de friabilidad

$$\text{Porcentaje de pérdida de peso} = \frac{\text{Peso inicial de la muestra} - \text{Peso final de la muestra}}{\text{Peso inicial de la muestra}} \times 100$$

2.8.2.5. *Ensayo de desintegración de los comprimidos de Paracetamol de 500 mg.*

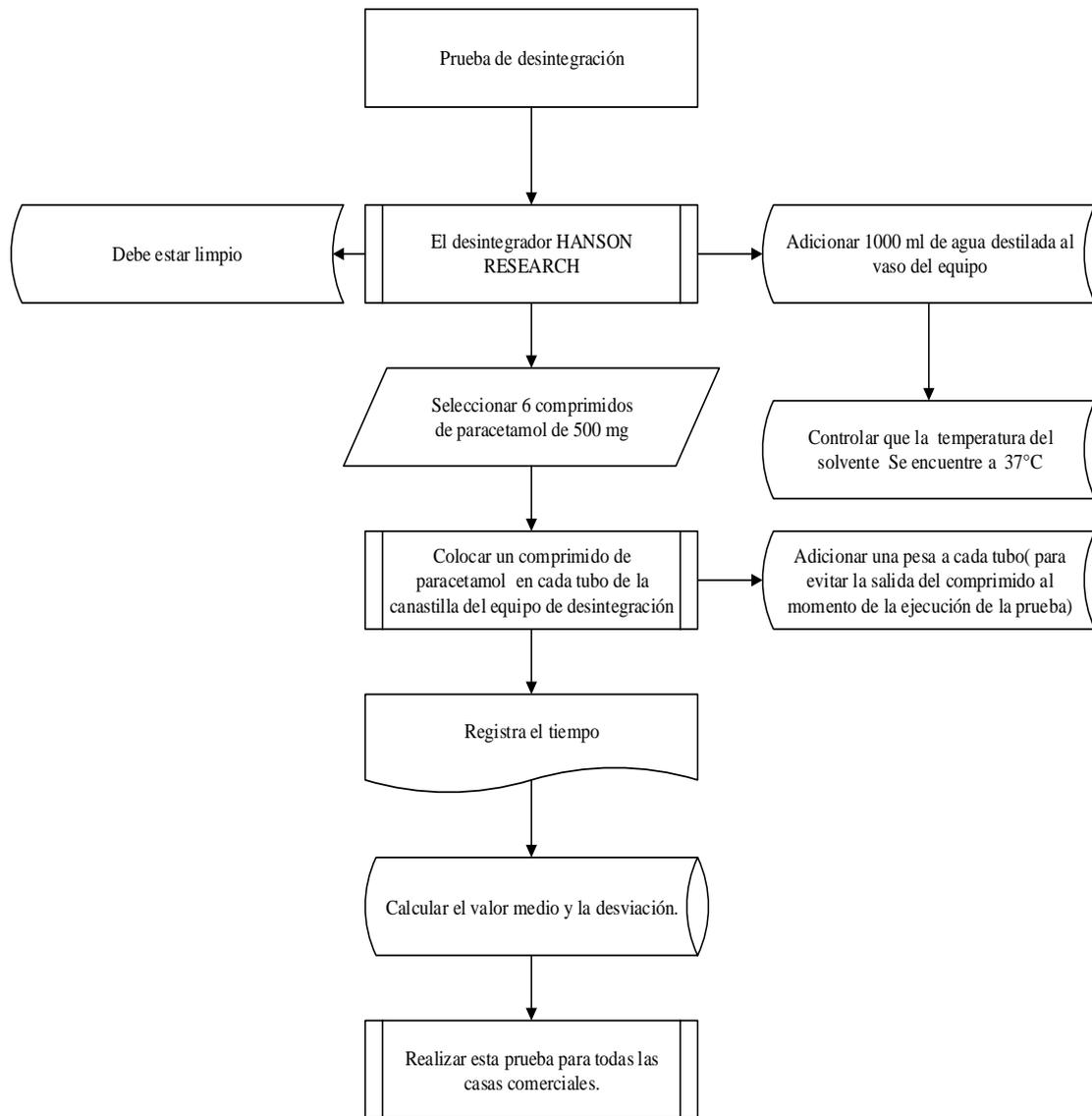


Figura 12-2: Procedimiento del ensayo de Desintegración.

Fuente: (León et al., 2015: 1 A)

CAPÍTULO III

3. Marco de resultados, discusión y análisis de resultados

3.1. Propiedades físicas de los Comprimidos de Paracetamol

Tabla 2-3: Propiedades físicas de los Comprimidos de Paracetamol (500mg).

CÓDIGO DEL PRODUCTO	PAÍS DEFABRICACIÓN	LOTE	F.E	F.V	COSTO /PAQUETE 20 COMPRIMIDOS	COLOR	OLOR	APARIENCIA
A	COLOMBIA	8GC0937 A	mar-18	feb-21	0,60	Blanco homogéneo	Inodoras	Satisfactoria
B	PERÚ	1060148	jun-18	jun-21	0,80	Blanco homogéneo	Inodoras	Satisfactoria
C	ECUADOR	1320418	abr-18	abr-20	2,57	Blanco homogéneo	Inodoras	Satisfactoria
D	ECUADOR	17080358	ago-17	ago-19	1,50	Blanco homogéneo	Inodoras	Satisfactoria
E	USA	MF A002	mar-18	mar-22	8,00	Blanco homogéneo	Inodoras	Satisfactoria
F	ECUADOR	17220	mar-17	mar-21	1,50	Blanco homogéneo	Inodoras	Satisfactoria

Realizado por: Geoconda Quiroz, 2019

ANÁLISIS:

Los resultados de la evolución de las propiedades organolépticas en los comprimidos de paracetamol de 500 mg, descrita en la tabla 2-3, indica que todos los comprimidos sujetos a estudio presentan un color homogéneo, un olor inodoro y una apariencia totalmente satisfactoria, debido a que no se evidencia la aparición de puntos negro, desprendimiento de polvo, ni desquebrajamiento que pudiera afectar a la calidad del medicamento, demostrando así que los comprimidos fueron envasados correctamente

Tabla 3-3: Especificaciones Técnicas de los comprimidos de Paracetamol de 500 mg

ANÁLISIS	Especificaciones
Diámetro	13 mm(\pm 2%) 12.74 mm -13.26mm
Espesor	5,0 mm (\pm 5%) 4.75mm -5.25mm
Peso	588,63mg (\pm 5%) 559,20 mg – 618,06 mg
Dureza	4.0 - 14.0 Kp
Desintegración	Tiempo máximo 30 min
Uniformidad de dosis	85% a 115%
Cantidad de Principio Activo	(90% a 110%) 450 mg- 550 mg
Perfil de Disolución	>85% en los 30 min
Friabilidad	Max. 1%

Fuente: USP N° 30 Farmacopea de los Estados Unidos de América

Tabla 4-3: Resultado de Ensayos de los comprimidos de Paracetamol de 500 mg

ANÁLISIS	Especificaciones	A	B	C	D	E	F
Diámetro	12.74 mm - 13.26 mm	13.06mm	12.76mm	13.12mm	12.78mm	13.25mm	12.93mm
Espesor	4,75mm - 5.25mm	4,97 mm	4,30 mm	4,55 mm	5,04 mm	5,39 mm	5,98 mm
Peso	530 mg - 647,49 mg	559,73 mg	601,07 mg	614,63 mg	559,18 mg	607,20 mg	563,87 mg
Dureza	4.0 - 14.0 Kp	17,48 Kp	12,72 Kp	13,12 Kp	12,77 Kp	13,06 Kp	12,93 Kp
Desintegración	Tiempo máximo 30 min	9 min:45seg	3 min:11 seg	5 min:49 seg	4 min:42 seg	2 min:09 seg	4 min:42 seg
Uniformidad de dosis	85% a 115%	98,85%	103,70%	113,53%	103,92%	107,03%	100,94%
Cantidad de Principio Activo	450 mg- 550 mg	493,91 mg	484,99 mg	484,97 mg	491,02 mg	499,99 mg	492,95mg
Perfil de Disolución	>85% en los 30 min	111,31%	110,45%	109,15%	110,01%	109,85%	109,60%
Friabilidad	Máximo hasta el 1%	0,41	0,20	0,24	0,38	0,012	0,25

Realizado por: Geoconda Quiroz, 2019

3.2. Uniformidad de peso

Tabla 5-3: Prueba de uniformidad de peso

	UNIFORMIDAD DE PESO NACIONAL	UNIFORMIDAD DE PESO MULTINACIONAL
Media (mg)	580,23	589,33
Desv. Desviación	4,20	3,57

Realizado por: Geoconda Quiroz, 2019

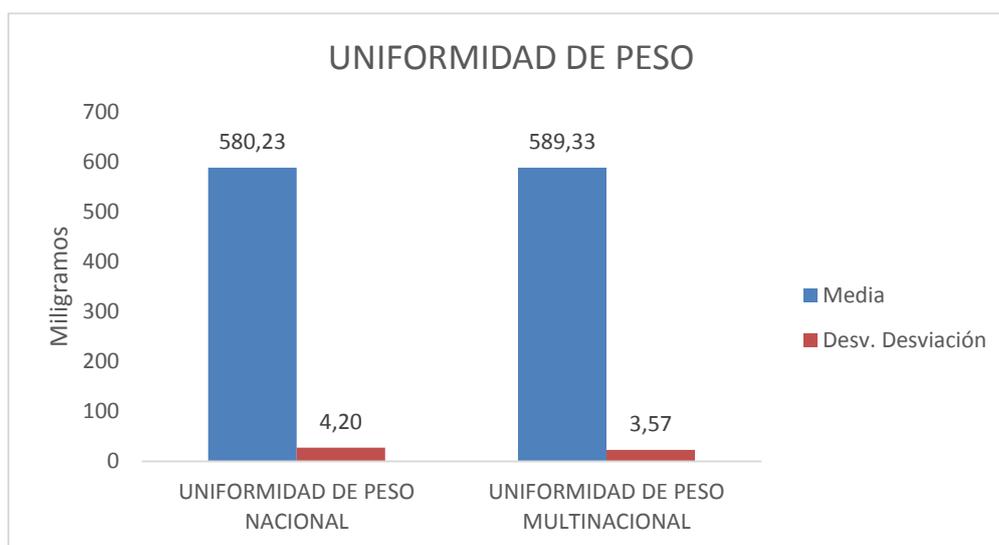


Gráfico 3-3: Uniformidad de peso de los comprimidos de Paracetamol

Realizado por: Geoconda Quiroz, 2019

ANÁLISIS.

Los resultados de la tabla 4-3 y gráfico 3-3, referente a la uniformidad de peso en los comprimidos de paracetamol de 500 mg, indica que los comprimidos de la casa farmacéutica A tiene un peso de 559,73 mg, la casa farmacéutica B 601,07 mg, la casa farmacéutica C 614,63 mg, la casa farmacéutica D 559,18 mg, la casa farmacéutica E 607,20 mg y la casa farmacéutica F 563,87 mg, pudiendo así constatar que el grupo nacionales presenta un peso promedio de 580,23 mg, con una desviación estándar de 4,2 y el grupo Multinacional, 589,33 mg, con una desviación estándar de 3,57, cumpliendo con los rangos de peso establecido, en donde las seis casas comerciales están dentro de los parámetros. Sin embargo es importante resaltar que queda a disposición de cada laboratorio farmacéutico estipular el peso que deba llevar los comprimidos al momento de su fabricación ya que no existe una regla que regule el peso específico que debe tener el comprimido, el cual puede variar debido a factores como: tipo, cantidad y voluminosidad de los excipientes utilizados en la formulación.

3.3. Pruebas de dimensión:

3.3.1. Diámetro

Tabla 6-3: Resultados de la prueba de diámetro

	DIAMETRO NACIONAL	DIAMETRO MULTINACIONAL
Media (mm)	12,94	12,85
Desv. Desviación	0,14	0,11

Realizado por: Geoconda Quiroz, 2019

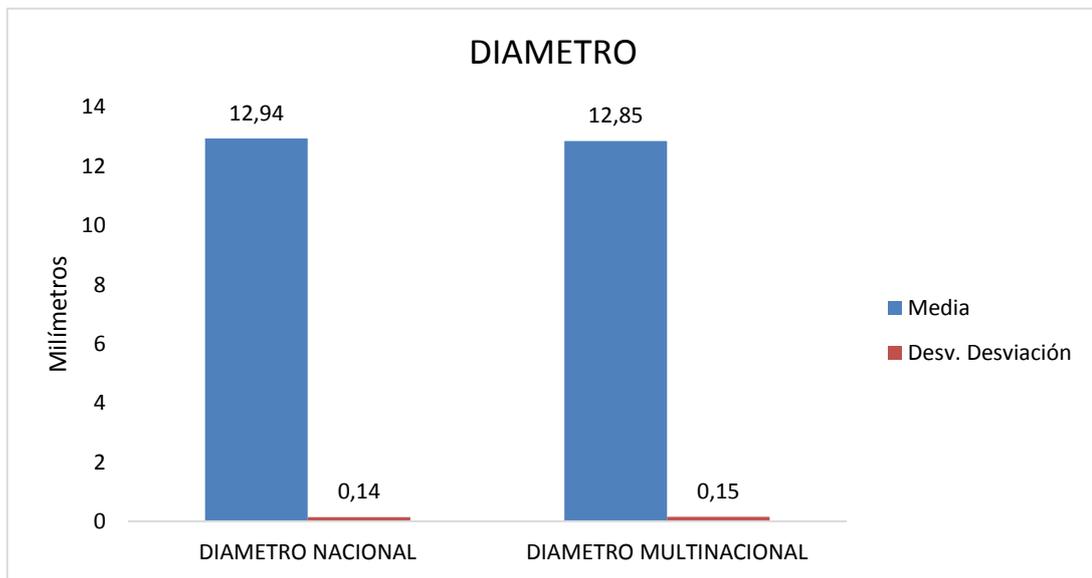


Gráfico 4-3: Diámetro de los comprimidos de Paracetamol.

Realizado por: Geoconda Quiroz

ANÁLISIS.

En los resultados de la tabla 4 -3 y gráfico 4-3, referente a la prueba de diámetro en comprimidos de paracetamol de 500 mg, nos indica que grupo A presenta un diámetro de 13,06mm, el grupo B 12,76 mm, el grupo C 13,12 mm , el grupo D 12,78 mm , el grupo E 13, 25 mm y el grupo F 12,93 mm, pudiendo así indicar que el grupo Nacional tiene una media de 12,94 mm, con una desviación estándar de 0,14, el grupo Multinacional tiene una media de 12,85mm, con una desviación estándar de 0,15; cumpliendo así con la especificación.

3.3.2. Espesor

Tabla 7-3: Resultados de la prueba de espesor

	ESPESOR NACIONAL	ESPESOR MULTINACIONAL
Media(mm)	5,20	4,89
Desv. Desviación	0,64	0,64

Realizado por: Geoconda Quiroz, 2019

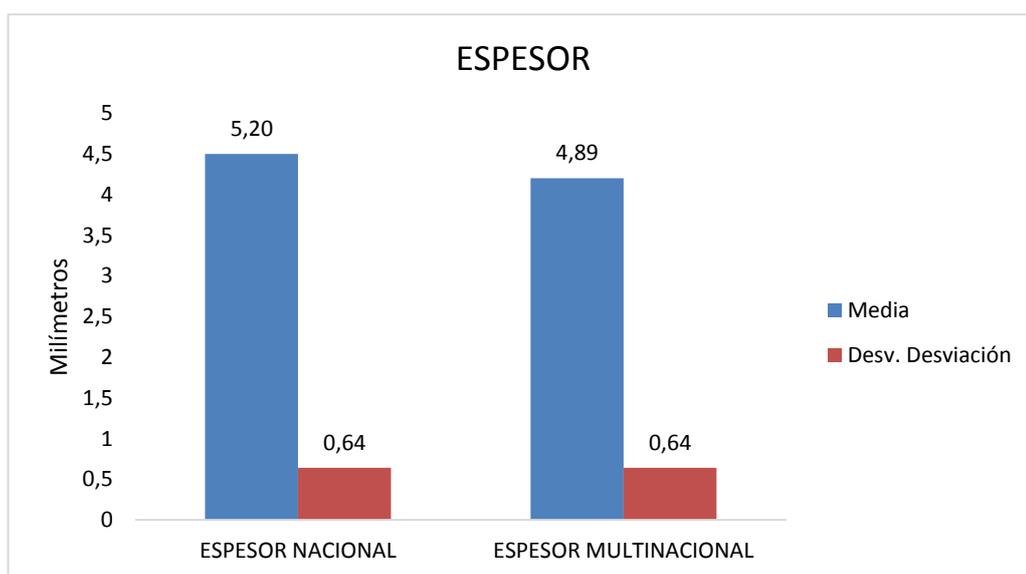


Gráfico 5-3: Espesor de los comprimidos de Paracetamol

Elaborado por: Geoconda Quiroz, 2 019

ANÁLISIS.

La tabla 4-3 y gráfico 5-3, referente a la prueba del espesor en los comprimidos de paracetamol de 500 mg, nos indican que el grupo A presenta un espesor de 4,97 mm, el grupo B 4,30 mm, el grupo C 4,55 mm, el grupo D 5,04 mm, el grupo E 5,39 mm y el grupo F 5,98 mm, pudiendo así indicar que el grupo Nacional presenta una media de 5,20 mm, con una desviación estándar de 0,64, el grupo Multinacional tiene una media de 4,89, con una desviación estándar de 0,64; de las cuales la casa farmacéutica Nacional “F” y las casas farmacéuticas Multinacionales “B y E” no cumplen con este parámetro.

3. 4. Dureza

Tabla 8-3: Resultados de la prueba de dureza

	DUREZA NACIONAL	DUREZA MULTINACIONAL
Media	12,94	14,42
Desv. Desviación	0,70	1,24

Realizado por: Geoconda Quiroz, 20019

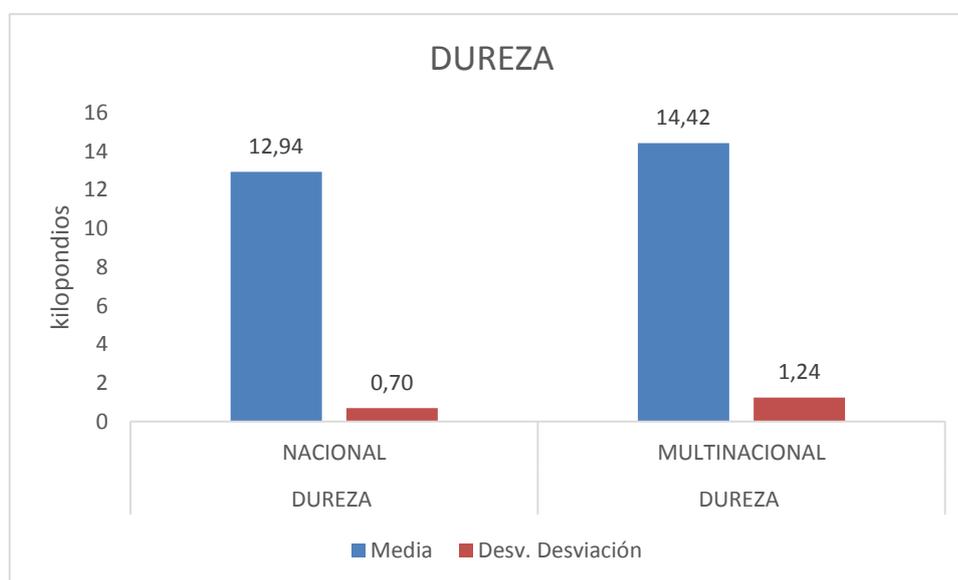


Gráfico 6-3: Dureza de los comprimidos de Paracetamol

Realizado por: Geoconda Quiroz, 2019

ANÁLISIS.

La tabla 4-3 y gráfico 6-3, referente a la prueba de la dureza en los comprimidos de paracetamol de 500 mg, nos indican que grupo A presenta una dureza de 17,48 Kp, el grupo B una dureza de 12,72 Kp, el grupo C 13,12 Kp, el grupo D 12,77 Kp, el grupo E 513,06 Kp y el grupo F 12,93 Kp, pudiendo así indicar que el grupo Nacional presenta una media de 12,94 Kp, con una desviación estándar de 0,70 el grupo Multinacional tiene una media de 14,42 Kp con una desviación estándar de 1,24; de las cuales la casa farmacéutica Multinacional “A” no cumplen con este parámetro.

3. 5. Elaboración de la curva de calibración para el estándar.

Tabla 9-3: Curva de calibración del estándar de Paracetamol

Estándar	Concentración (ppm)	Absorbancias(243 nm)
St 1	1	0.064
St 2	2.5	0.166
St3	3	0.182
St4	5	0.326
St5	10	0.638
St6	20	1.193

Fuente: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo

Realizado por: Geoconda Quiroz, 2019

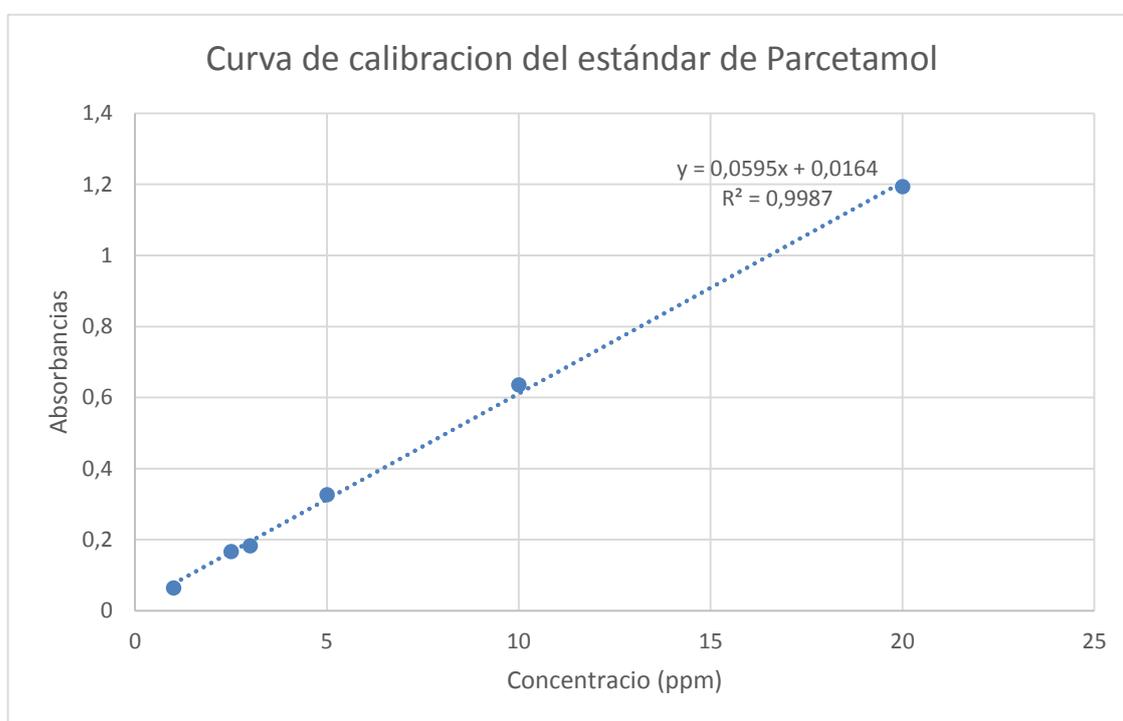


Gráfico 7-3: Validación de la linealidad del estándar de Paracetamol

Realizado por: Geoconda Quiroz, 2019

ANÁLISIS:

A Partir de los resultados obtenidos (tabla 9-3) y el gráfico 7-3, se determina que el método analítico utilizado es lineal, la cual se evaluó a través de la curva de calibración obtenida de seis soluciones de absorbancias creciente que van desde 0.064 hasta 1.193 de Paracetamol, permitiéndonos así elaborar la solución estándar que contenga una concentración conocida de 10 ppm que será utilizada para valorar la concentración de las diferentes soluciones a analizar.

3. 6. Uniformidad de dosis

Tabla 10-3: Resultados de la prueba de uniformidad de dosis.

	UNIFORMIDAD NACIONAL	UNIFORMIDAD MULTINACIONAL
Media	102,85	103,19
Desv. Desviación	3,44	4,62

Realizado por: Geoconda Quiroz, 20019

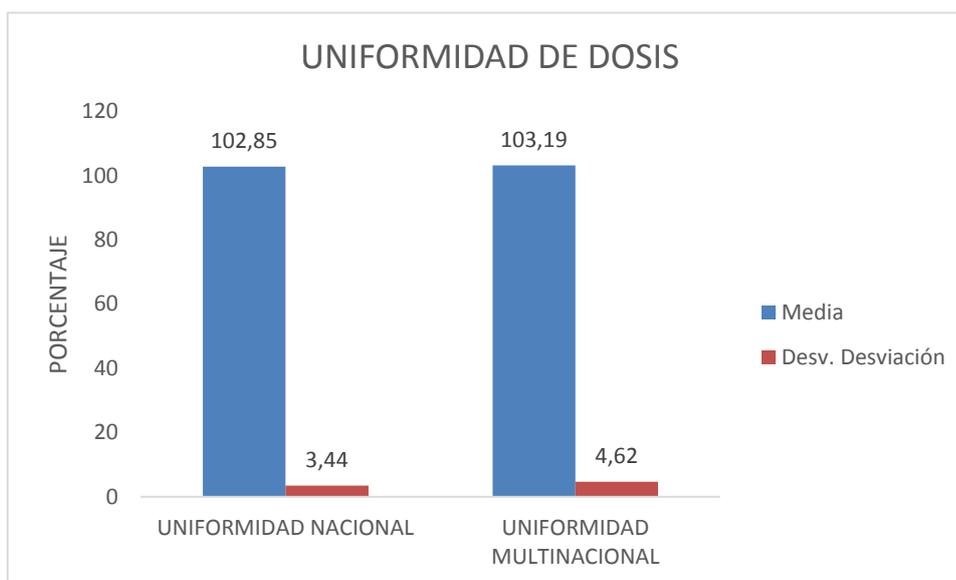


Gráfico 8-3: Uniformidad de dosis de los comprimidos de Paracetamol

Realizado por: Geoconda Quiroz, 2019

ANÁLISIS.

A partir de los resultados obtenidos (tabla 4-3) y el gráfico 8-3, referente a la prueba de uniformidad de dosis en los comprimidos de paracetamol de 500 mg, nos indican que grupo A presenta una uniformidad de dosis de 98,85%, el grupo B 103,70 %, el grupo C 113,53%, el grupo D 103,92% , el grupo E 107,03% y el grupo F 100,94%, pudiendo así indicar que el grupo Nacional presenta una media de 102,85 %, con una desviación estándar de 3,44, el grupo Multinacional, 103,19 %, con una desviación estándar de 4,62; cumpliendo así todas las casas farmacéuticas con este parámetro de control de calidad.

3. 7. Determinación de principio activo

Tabla 11-3: Resultados de la prueba de Cantidad de Principio activo.

	Principio activo nacional	Principio activo Multinacional
Media	489,64	491,96
Desv. Desviación	3,45	5,17

Realizado por: Geoconda Quiroz, 2019

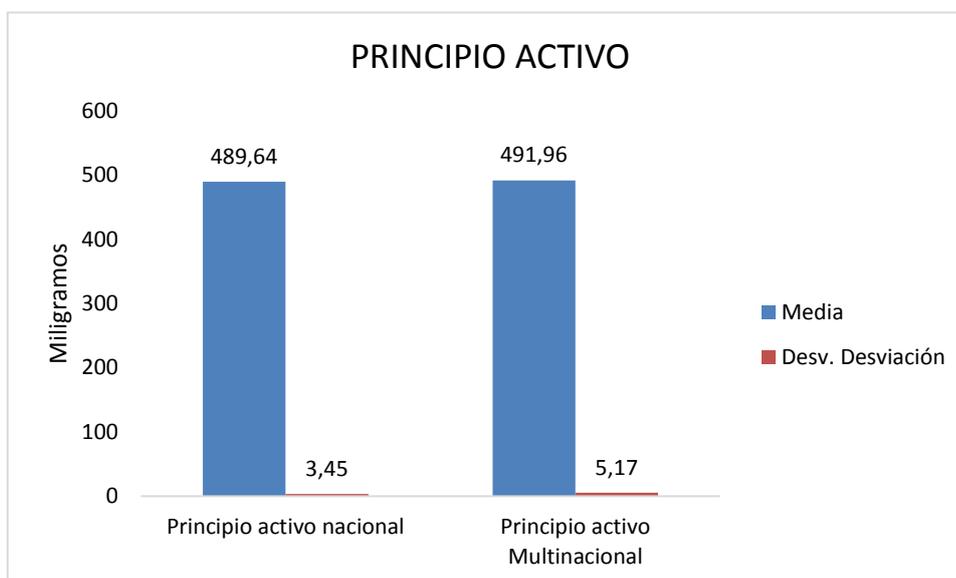


Gráfico 9-3: Cantidad de principio activo de los comprimidos de Paracetamol

Realizado por: Geoconda Quiroz, 2019

ANÁLISIS.

A partir de los resultados obtenidos (tabla 4-3) y el gráfico 9-3, referente a la prueba de la cuantificación de principio activo en los comprimidos de paracetamol de 500 mg, nos indican que grupo A 493,91 mg de principio activo, el grupo B 484,99 mg, el grupo C 484,97 mg, el grupo D 491,02 mg, el grupo E 499,99 mg y el grupo F 492,95 mg, pudiendo así indicar que el grupo Nacional presenta una media de 489,64 mg de principio activo, con una desviación estándar de 3,45, el grupo Multinacional, una media de 491,96 mg, con desviación estándar de 5,17; cumpliendo así todas las casas farmacéuticas con este parámetro de control de calidad. Pese a que la casa farmacéutica “E” es la que mayor realza al presentar la mayor determinación de principio activo referente a lo estipulado en su etiqueta.

3.1.8. Porcentaje de friabilidad

Tabla 12-3: Resultados de la prueba de friabilidad

	Friabilidad Nacional	Friabilidad Multinacional
Media	0,22	0,27
Desv. Desviación	0,16	0,08

Realizado por: Geoconda Quiroz, 2019

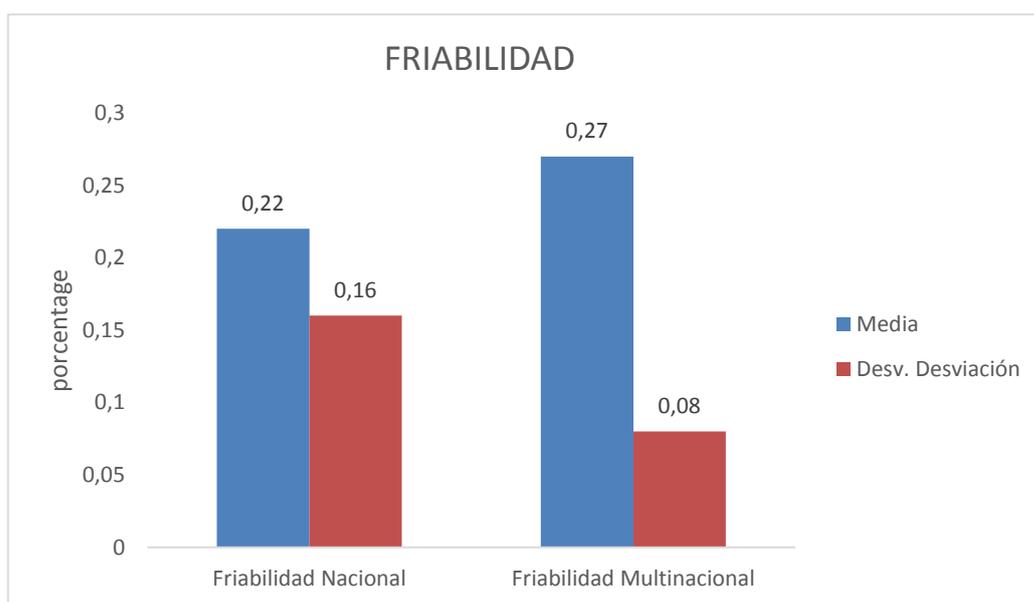


Gráfico 10-3: Porcentaje de friabilidad de los comprimidos de Paracetamol

Realizado por: Geoconda Quiroz, 2019

ANÁLISIS.

A partir de los resultados obtenidos (tabla 4-3) y el gráfico 10-3, referente a la prueba de friabilidad en los comprimidos de paracetamol de 500 mg, nos indican que el grupo A presenta el 0,41 % de pérdida de peso, el grupo B 0,20%, el grupo C 0,24 %, el grupo D 0,38%, el grupo E 0,01% y el grupo F 0,25 %, pudiendo así indicar que el grupo Nacional presenta una media de 0,22 %, con una desviación estándar de 0,16, el grupo Multinacional una media de 0,27% con una desviación estándar de 0,08, lo que muestra que todas las marcas cumplen con este parámetro de control de calidad ya que ninguna presentó un porcentaje de pérdida superior al 1%.

3. 9. Perfil de disolución de paracetamol de 500 mg

Tabla 13-3: Porcentaje de Principio Activo Liberado

TIEMPO	A (% De P.A)	B(% De P.A)	C(% De P.A)	D(% De P.A)	E(% De P.A)	F(% De P.A)
1	3,42	17,61	6,35	44,33	28,61	45,61
5	43,96	94,91	46,72	83,99	100,10	105,46
10	81,53	103,13	66,19	98,33	106,84	106,82
15	97,28	106,09	84,99	104,89	107,60	107,28
30	109,09	106,95	107,26	108,07	107,99	107,98
45	110,34	110,45	109,15	110,01	110,85	109,60

Realizado por: Geoconda Quiroz, 2019

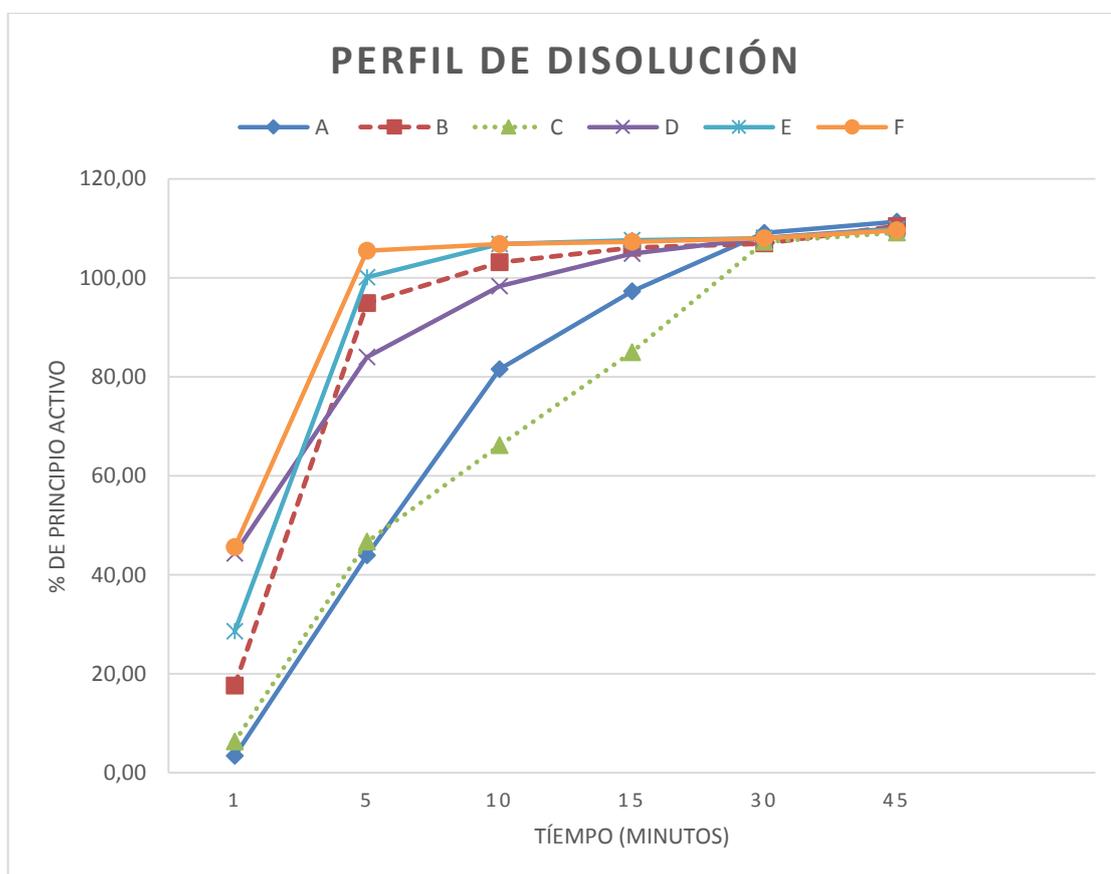


Gráfico 11-3: Porcentaje de Fármaco liberado

Realizado por: Geoconda Quiroz, 2019

ANÁLISIS.

Los datos de la tabla 13-3 y el Gráfico 11-3, nos permite presentar los porcentajes promedios de disolución del principio activo liberado, tomados a diferentes tiempos para la realización de la prueba de perfiles de disolución de las diferentes marcas nacionales y multinacionales de Paracetamol de 500 mg. Se puede apreciar de manera consecuyente que al primer minuto, las marca A con 3,42% y C con 6,35% conservan los valores más bajo de la liberación de principio activo; D con 44,33 % y F con 45,61% son los fármacos que presentan valores más altos de liberación ; Al tiempo 5 minutos, A con 43,96% , C con 46,72 % y D con 83,99% presentan los puntos de liberación de principio activo menor al 85%; mientras que las demás marcas comerciales (B,E y F) liberan casi en su totalidad el principio activo; se puede observar que al tiempo de 15 min todas las marcas de comprimidos de paracetamol sometidas a estudio presentan una liberación mayor al 85% y a los 30 min se puede evidenciar que las seis marcas comerciales tienen rangos muy similares de liberación por lo que se puede establece que son equivalentemente entre sí todos las casa farmacéuticas, además de que cumplen con la especificación que establece la USP 30 de que $Q > 85\%$ a partir de los 30 min.

3.10. Prueba de hipótesis

Prueba de equivalencia e medias

COMPROBACIÓN DE LA HIPÓTESIS

1. Formulación de la hipótesis

Hi: Los comprimidos de paracetamol (500 mg) de industrias multinacionales son farmacéuticamente equivalentes a los de la industria ecuatoriana

Ho: Los comprimidos de paracetamol (500 mg) de industrias multinacionales no son farmacéuticamente equivalentes a los de la industria ecuatoriana

2. Nivel de significancia

$$\alpha = 0,05$$

3. Elección de la prueba estadística:

La prueba estadística elegida fue la equivalencia de student, para comparar las medias muestrales y la desviación estándar.

4. Toma de decisión

$p < 0,05$ rechazamos la hipótesis nula h_0 y se acepta la hipótesis de investigación h_1 .

3.11. Prueba T equivalencia de medias

Tabla 14-3: Prueba T de estadística de grupo

	Origen paracetamol	N	Media	Desv. Desviación
Tiempo de desintegración (min)	NACIONAL	30	5,15	0,39
	MULTINACIONAL	30	5,40	0,45
Uniformidad de peso (mg)	NACIONAL	30	580,23	3,50
	MULTINACIONAL	30	589,73	4,20
Dureza (kp)	NACIONAL	30	12,94	7,88
	MULTINACIONAL	30	14,42	5,65
Uniformidad de dosis (%)	NACIONAL	30	102,85	3,44
	MULTINACIONAL	30	103,19	4,62
Principio activo(mg)	NACIONAL	30	489,64	3,45

	MULTINACIONAL	30	491,96	5,17
Porcentaje de friabilidad (%)	NACIONAL	30	0,29	0,06
	MULTINACIONAL	60	0,20	0,16
Espesor (mm)	NACIONAL	30	5,20	0,64
	MULTINACIONAL	30	4,89	0,64
Diámetro(mm)	NACIONAL	30	12,94	0,14
	MULTINACIONAL	30	12,85	0,15
Perfil al 1min (%)	NACIONAL	18	32,09	21,01
	MULTINACIONAL	18	16,54	12,51
Perfil a los 5 min (%)	NACIONAL	18	72,05	34,33
	MULTINACIONAL	18	72,98	35,87
Perfil a los 10 min (%)	NACIONAL	18	83,85	27,84
	MULTINACIONAL	18	93,83	17,11
Perfil a los 15 min (%)	NACIONAL	18	92,30	20,30
	MULTINACIONAL	18	103,65	5,73
Perfil a los 30 min (%)	NACIONAL	18	105,38	4,50
	MULTINACIONAL	18	108,01	1,15
Perfil a los 45min (%)	NACIONAL	18	108,30	3,19
	MULTINACIONAL	18	110,54	2,91

Realizado por: Geoconda Quiroz, 20019

ANÁLISIS: El test de equivalencia de medias t de student, referente a las variables en estudio en diámetro, uniformidad de peso, tiempo de desintegración, uniformidad de dosis, cantidad de principio activo, friabilidad; las medias y la desviación estándar son equivalentes, en Espesor y dureza las medias y la desviación estándar no son equivalentes.

Tabla 15-3: Prueba de muestras independientes

Ensayos efectuados		T		Sig. (bilateral)	
		STUDENT	GI	VALOR P	Diferencia de medias
Uniformidad de peso	Se asumen varianzas iguales	1,15	58,00	0,073	4,93
	No se asumen varianzas iguales	1,15	49,88	0,073	4,93
Espesor	Se asumen varianzas iguales	1,81	58,00	0,075	0,30
	No se asumen varianzas iguales	1,81	58,00	0,075	0,30
Diámetro	Se asumen varianzas iguales	2,84	58,00	0,027	0,08
	No se asumen varianzas iguales	2,84	35,05	0,027	0,08
Uniformidad de dosis	Se asumen varianzas iguales	1,44	58,00	0,047	1,49
	No se asumen varianzas iguales	1,44	53,48	0,047	1,49
Porcentaje de friabilidad	Se asumen varianzas iguales	1,41	58,00	0,016	0,04
	No se asumen varianzas iguales	1,41	42,09	0,016	0,04
Principio activo	Se asumen varianzas iguales	2,04	58,00	0,046	2,32

	No se asumen varianzas iguales	2,04	50,60	0,046	2,32
Dureza	Se asumen varianzas iguales	1,82	58,00	0,073	3,23
	No se asumen varianzas iguales	1,82	52,56	0,073	3,23
Principio de desintegración	Se asumen varianzas iguales	1,28	38,45	0,01	1,45
	No se asumen varianzas iguales	1,28	38,45	0,01	1,45
Perfil de disolución	Se asumen varianzas iguales	1,034	48,00	0,03	1,32
	No se asumen varianzas iguales	1,034	50,00	0,03	1,32

Realizado por: Geoconda Quiroz, 20019

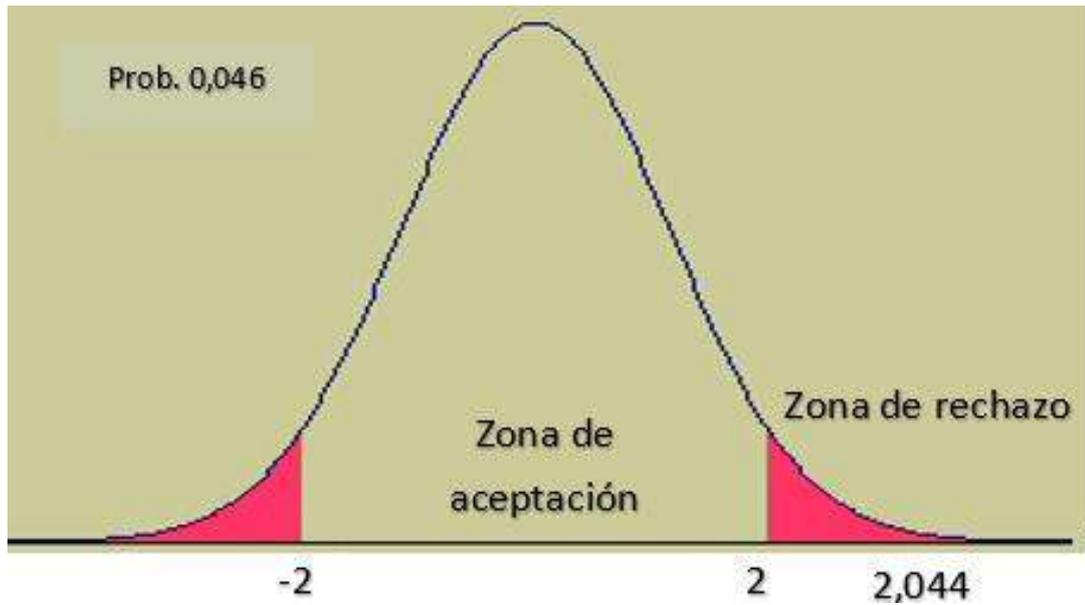


Figura 13-3: Campana de Gauss para toma de decisión
 Realizado por: Geoconda Quiroz, 20019

Regla de decisión

Para establecer la equivalencia de medias se realizó la prueba de t de student, referente al principio activo el valor p (significancia) es de $0,046 < 0,05$ que es el valor p, consecuentemente al ser las medias iguales se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis de investigación:

Hi: Los comprimidos de paracetamol (500 mg) de industrias multinacionales son farmacéuticamente equivalentes a los de la industria ecuatoriana

CONCLUSIONES

- Se puede observar que los fármacos que tuvieron mayor liberación de principio activo al minuto fueron los comprimidos de paracetamol Nacionales con 32,09%, a diferencia de los comprimidos multinacionales que presentaron el 16,54% de liberación, pudiendo constatar así que otro factor que influye para este proceso de bioexención, es la dureza la cual nos indica que mientras más duro es el comprimido más lento se libera el principio activo.
- En la prueba referente al perfil de disolución de los comprimidos de paracetamol de 500 mg, se evidenció que a los 5 minutos la casa farmacéutica Nacional “F” es la que presentó mayor liberación de fármaco con un 105,46%, a diferencia de las demás casas farmacéuticas que deben esperar a los 15 minutos para poder liberar más 85 % de principio activo, lo indica que estas formas farmacéuticas sólidas presentaron una disolución muy rápida generando así un pronto efecto terapéutico tanto como analgésico o antipirético.
- Los comprimidos de paracetamol de 500 mg elaborados por las industrias farmacéuticas multinacionales y nacionales, cumplen con las especificaciones de calidad físicoquímicas de brillantes, homogeneidad, color, apariencia y forma.
- Al efectuarse el presente trabajo de investigación se verificó que los comprimidos de Paracetamol (500 mg) de las industrias farmacéuticas Ecuatorianas son farmacéuticamente equivalentes a las industrias farmacéuticas Multinacionales, cuya determinación realizada mediante la prueba estadística de equivalencia de medias (t de students) establece que si el valor de “p” de los distintos ensayos efectuados para el control de calidad son menores a 0.05 se acepta que existe equivalencia farmacéutica entre estos medicamentos.

RECOMENDACIONES

- Sería recomendable promover los estudios de equivalencia farmacéutica “in vitro” de los demás productos farmacéuticos comercializados en nuestro país, con el fin de poder garantizar que estos medicamentos tengan una calidad, seguridad y eficacia al momento de su administración.
- Se recomienda a las entidades de salud pública, que al momento de proceder a las licitaciones para la adquisición de los fármacos exijan y evalúen los criterios de equivalencia farmacéutica para tener mayor confiabilidad de la eficacia de estos medicamentos para no poner en riesgo la salud de los pacientes.
- Se sugiere realizar la comprobación de estas pruebas de equivalencia farmacéutica “in vitro” con pruebas “in vivo” administren el mismo medicamento, para así poder garantizar que estos fármacos son equivalentes tanto farmacéuticos como terapéuticos y poder realizar a futuro una intercambiabilidad de estos medicamentos, potenciando así los productos nacionales.

BIBLIOGRAFÍA

ADRADOS, R.; “Bioexenciones”. *Universidad COMPLUTENCE, Facultad Farmacia*. Madrid, (2018), [En línea], p. 1. [Consultado: 18 junio 2019]. Disponible en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Poster/RAFAEL%20SUBIRAN%20ADRADOS.pdf>

AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA, ARCSA. “Bioequivalencia”. Ministerio de Salud Pública, LEXIS, ARCSA),(Ecuador),(2018) [En línea], Edición especial N° 548, pp.49 - 50. Disponible en: <https://www.controlsanitario.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2018/10/R.O-ARCSA-DE-015-2018-JCGO-Bioequivalencia-1.pdf>

ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA, ANMAT. “Criterios de Bioexención de Estudios de Bioequivalencia para medicamentos sólidos orales de liberación inmediata” [En línea]. 2009. [Consulta: 16 junio 2018]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/legislacion/medicamentos/Disposicion_ANMAT_758-2009.pdf.

BIBLIOTECA NACIONAL DE MEDICINA DE LOS ESTADOS UNIDOS/RED DE DATOS DE TOXICOLOGÍA NIH/TOXNET. “Acetaminophen (USP).” *Maryland: ChemIDplus Lite* [En línea]. [Consultado: 18 abril 2019]. Disponible en: <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/name/paracetamol>

BOIX,M., & BARRERA, P; “sustitución y selección de equivalentes terapéuticos”. *Revista Farm Hosp* [en línea], 1996, (Barcelona) vol.20, pp.1-8. ISSN 351-358. Disponible en: https://www.sefh.es/revistas/vol20/n6/351_358.PDF

CÁRCAMO,E.; “Control de Calidad Biofarmacéutico de Medicamentos. Secretaría General de los Estados Americanos. 1992, Washington- EE UU”, [consultado el 24 de junio 2018], p. 19-112.

CEDRÉS,F., & MARTÍNEZ, S; “Estudios de bioequivalencia in vivo para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos” *Revista Médica del Uruguay* [en línea], 2012, (Uruguay) vol.28, no.3, pp.1-8. ISSN 1688-0390. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902012000300002

CUADRO NACIONAL DE MEDICAMENTOS BÁSICOS Y REGISTRO TERAPÉUTICO; (Ecuador), 2014, Novena edit., [En línea], [Consulta: 15 Abril 2019] Disponible en: http://www.conasa.gob.ec/phocadownload/cnmb9na/Cuadro_Nacional_de_Medicamentos_Basicos_9na_Revision.pdf

COMAS, C., & MIRA M.; “Secretaría General de la Oficina Técnica Iberoamericana del Medicamento”. Download[En línea], 2000, Vol. 7, pp. 52-53.[Consultado : 15 mayo 2019].Disponible en: file:///C:/Users/ALVARO/Downloads/Vol07-05.pdf

DIARIO EL COMERCIO. “Un 10% de medicamentos en países en desarrollo son falsos o de mala calidad”. *Tendencia Salud* [En línea], (2018), (Ecuador) Disponible en:<https://www.elcomercio.com/tendencias/medicamentos-paisesendesarrollo-falsos-calidad-oms.html>

ESTÉVEZ, F., PARRILLO, S., CEDRÉS, M., “Estudios de bioequivalencia in vivo para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos” *Revista Médica del Uruguay* [en línea], 2012, (Uruguay) vol.28, no.3, pp.1-8. ISSN 1688-0390 Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902012000300002

ADMINISTRACIÓN DE ALIMENTOS Y MEDICAMENTOS DE LOS ESTADOS UNIDOS (FDA)., “Guidance for Industry. Waiver of in vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral, [En línea] 2000 [Consulta: 19 Junio 2018]. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070246.pdf>

FARMACOPEA ARGENTINA., octava ed. Buenos aires – Argentina [Consulta: 08 Julio 2018]. pp. 19- 24.

FARMACOPEA USP 30. USP NF 2007. Vigésimoquinta ed. Washington-USA [Consulta: 08 Julio 2018]. pp. 318-320; 2730-2731.

FORMENTINI, E; “Biodisponibilidad y bioequivalencia”. Libro de Farmacología [En línea], 2004, [Consultado: 7 Marzo 2019] Disponible en: <http://www.fcv.unl.edu.ar/archivos/posgrado/especializaciones/espsaludanimal/informacion/material/FarmacologiaGeneralAplicada/LibrodefarmacologiaBAandBE.doc>

GARFIAS, A., & ENRIQUE, G; “Qué sabe Ud. acerca de tabletas de desintegración oral (ODT's)”. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas* [en línea], 2010, (México) Vol. 41, núm. 2, pp. 50-55. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57914151008>

GARCÍA; M., & GRACEY, C; “Equivalencia química del ácido acetil salicílico de 100mg en tres especialidades farmacéuticas.” [En línea], 2008.(Trujillo) , pp. 10-25 Disponible en: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/3000>

GUERRERO, F; “Determinación de la intercambiabilidad terapéutica de cápsulas de Fluconazol comercializadas en el país en relación a su innovador Diflucan. [Tesis Químico Farmacéutico Universidad Central Ecuador] 2013 (Ecuador) Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/1881>

GRANDE et al; “Equivalencia terapéutica evaluada mediante estudios in vitro de medicamentos multifuentes: estudio de casos de amoxicilina, doxiciclina y fluconazol en Lima, Perú” *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*[En línea], 2019, (Perú), pp.1-4. [Consulta: 18 junio 2019].Disponible en:<https://www.scielosp.org/article/rpmesp/2019.v36n1/74-80/es/#>

JARA, M., JARAMILLO, L., MATAMOROS, J.; “Frecuencia de automedicación de AINES y analgésicos-antipiréticos y características que los rodean, en hogares de la parroquia San Blas de la ciudad de Cuenca en el año (2011)”. [Tesis previa obtención de título de médico general, Universidad de Cuenca Facultad de ciencias Médicas] Disponible en: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/3466/1/MED95.pdf>

JARRIN, P.; “El sector farmacéutico mundial y ecuatoriano. Un análisis de las implicaciones del otorgamiento de licencias obligatorias de patentes”. (2013), [Tesis previa obtención de título de Economista, Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Facultad de Economía] Disponible en: <http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/6109/T-PUCE-6346.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

LEÓN, G., OSORIO, M., MATIZ, G.; “Estudio biofarmacéutica comparativo de tabletas de acetaminofén 500 mg disponibles en el mercado colombiano” *Universidad de Cartagena grupo de Investigación en Tecnología Farmacéutica, Cosmética y de Alimentos* [En línea], 2015, (Colombia) volumen 49, pp.1-8, [Consulta: 20 Julio 2018].Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1006/jmre.1997.1203>

LÓPEZ, P., & ROJAS, A; “Validación de un método para cuantificación de acetaminofén en tabletas de 500 mg por espectrofotometría ultravioleta para la prueba de uniformidad de contenido”. *Inter Sedes Regionales* [En línea].2016, (Costa Rica).17(35), pp.1-12. [Consulta: 28 marzo 2019]. Disponible en: intersed@cariari.ucr.ac.cr

LUIS A. et al.; “Estudio biofarmacéutico comparativo de marcas comerciales de tabletas de ciprofloxacino disponibles en el mercado colombiano”. *Revista salud pública Scielo* [en línea], 2012, (Colombia) vol.14, n.4, pp.695-709. ISSN 0124-0064.Disponible en:http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0124-00642012000400013

LEMAN, S.; “Acceso a los medicamentos: las patentes y los medicamentos genéricos. Las consecuencias de considerar al medicamento como un bien de mercado y no social”. *Revista de bioética y derecho* [en línea], 2015, (Barcelona) vol.20, pp.1-8. ISSN 1886-5887.Disponible en:http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1886-58872015000200008

LA AGENCIA EUROPEA PARA LA EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS. “Evaluación de Medicamentos de Uso Humano” [en línea], 2000, (Londres) pp.3- 4. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003519.pdf

LORENZO, P., MORENO, A., VELÁZQUEZ.; “Farmacología Básica y Clínica” [en línea]. 18a edición: 2007. Editorial Panamericana, Madrid, p.636-641.

LOZA, E.; “AINes en la práctica clínica”. *IT del Sistema Nacional de Salud* [en línea], 2001, (España) vol.35, pp.1-6. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/docs/vol35n3AINEs.pdf

MARTÍNEZ, F., & PÉREZ, I.; “Calibración de un Espectrofotómetro UV-Visible y Evaluación de la Incertidumbre”. 2009 [Tesis para optar al título de: licenciado en química, Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua.] Disponible en:<http://riul.unanleon.edu.ni:8080/jspui/bitstream/123456789/1513/1/214676.pdf>

MENJIVAR, G., & SOLANO, Z.; “Estudio de equivalencia terapéutica in vitro de tabletas de Enalapril Maleato 20 mg de producción nacional”. *Revista salud publica* [en línea],2015 (Salvador).Disponible en: <http://ri.ues.edu.sv/id/eprint/8757>

MORAGA, M.; “Estudio Preliminar de Bioequivalencia in vitro de comprimidos genéricos de Clorfenamina Maleato comercializados en Chile”. 2008 [Tesis Químico Farmacéutico Universidad de Chile Facultad de ciencias químicas y farmacéuticas] Disponible en: <http://www.repositorio.uchile.cl/handle/2250/105267>

NIEMAN, S.; “Ética en la calidad de los medicamentos y su principio de análisis instrumental, 2009, Chile” [consultado el 22 de Julio 2018] Madrid, p.636-641.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS). Informe 40. Guía para establecer la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos [en línea]. 2006. [Consulta: 19 junio 2018]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19196es/s19196es.pdf>

ORTIZ E. et al.; “Acceso a medicamentos y situación del mercado farmacéutico en Ecuador” *Pan American Journal* [en línea], 2014, (Ecuador), pp.1-6.
Disponible en:
https://www.paho.org/journal/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=pdfs-july-2014&alias=776-acceso-a-medicamentos-y-situacion-del-mercadofarmaceutico-en-ecuador&Itemid=847

PLASENCIA P. et al.; “Bioequivalencia in vitro de tabletas de propranolol 40 mg multifuente e innovador” *Revista Farmaciencia* [En línea], 2013, (Trujillo) vol.1, Núm.2, pp.1-7. [Consulta: 17 junio 2019].Disponible en:<http://revistas.unitru.edu.pe/index.php/farmabioq/article/view/447/416>

RAMÍREZ, N., & GONZÁLEZ, E.; “Equivalencia terapéutica de tabletas de Levofloxacino del mercado costarricense por comparación de perfiles de disolución en el año”. *Revista salud publica* [en línea],2015 (Costa Rica) vol.20, pp.1-8. ISSN 351- 358.Disponible en: <https://www.researchgate.net/.../235678539>

RIVERA, A.; “AINES: Su mecanismo de acción en el sistema nervioso central”. *Revista Mexicana de Anestesiología* [En línea], 2006, (México) Vol. 29, Núm. 1, pp. 1-6.[Consultado: 30 abril 2019]. Disponible en:<https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2006/cma061h.pdf>

ROJAS O. et al.; Estudio de Bioequivalencia del ibuprofeno 400 mg tabletas”. *Revista Scielo* [en línea], 2007, (Peru), pp.1-8. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v24n4/a06v24n4>

SÁNCHEZ, O., LATORREA, F., BLANCOB, M.; “Equivalencia terapéutica: concepto y niveles de evidencia” *Revista Médica Elsevier* [En línea], 2007, (Barcelona) vol.129, pp.1. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-pdf-13113299-S300>

SKOOG., HOLLER., NIEMAN; *Principios de Análisis Instrumental. McGraw-Hill/Interamericana de España* .2001, España [consultado el 02 de junio 2018]. p. 321-380. 2001.

STORPIRTIS, S.; *Ética en la calidad de los medicamentos y su relación con parámetros de biodisponibilidad, seguridad y eficacia.* ACTA BIOETHICA N° 2, 2009, Chile [consultado el 22 de Julio 2019].

ANEXOS

ANEXO A: Codificación de los comprimidos de paracetamol de 500 mg.

MEDICAMENTO	CÓDIGO DE PRODUCTO	PAÍS DE FABRICACIÓN	LOTE	F. E	F. V	COSTO /PAQUETE 20 Com.	PRECIO
Paracetamol 500 mg Com (GENÉRICO)	A	COLOMBIA	8GC0937 A	mar-18	feb-21	0.6	BAJO
Paracetamol 500 mg Com (GENÉRICO)	B	PERÚ	1060148	jun-18	jun-21	0.8	BAJO
Paracetamol 500 mg Com (GENÉRICO)	C	ECUADOR	1320418	abr-18	abr-20	2.57	INTERMEDIO
ACETAMIN 500 mg Com (COMERCIAL)	G	ECUADOR	17080358	ago-17	ago-18	1.5	BAJO
TYLENOL@500mg Com (COMERCIAL)	H	USA	MF A002	mar-18	mar-22	8	ALTO
ACTIFEN 500mg Com (COMERCIAL)	I	ECUADOR	17220	mar-17	mar-21	1.5	BAJO

ANEXO B: Prueba de Disolución

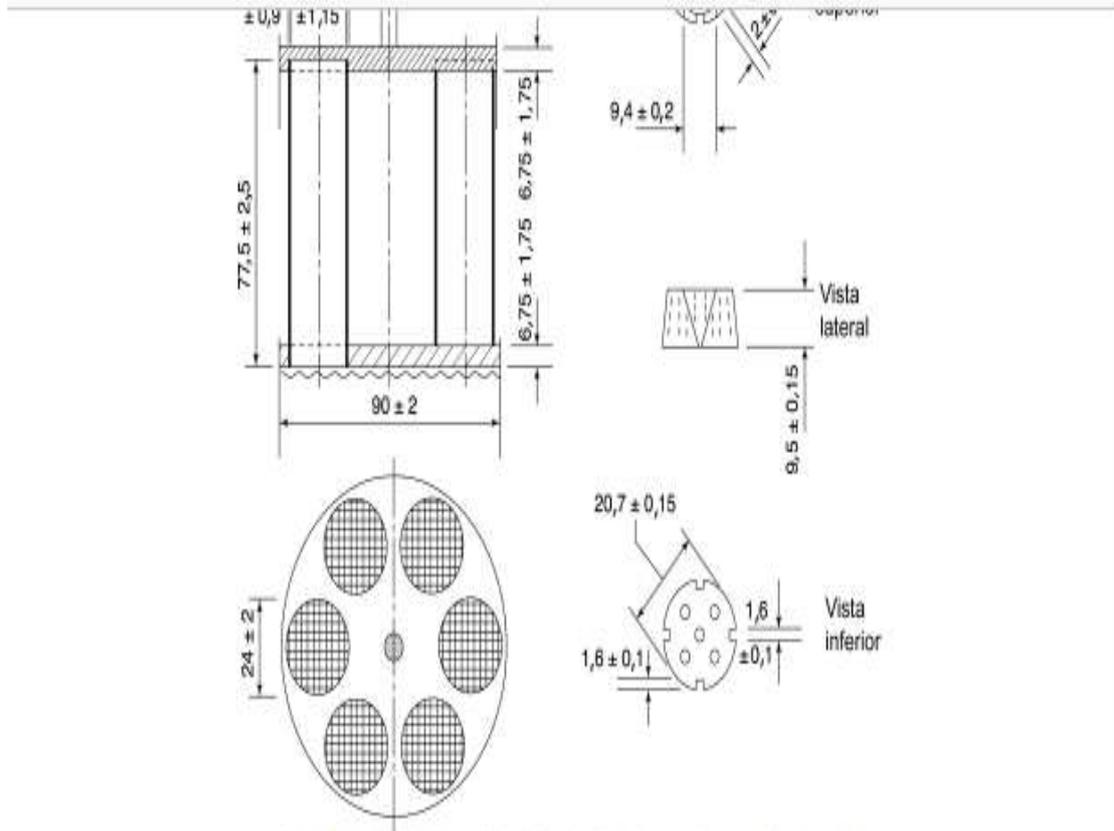


Figura 1. Aparato de desintegración. (Todas las dimensiones están expresadas en mm.)

Tabletas Sublinguales—Aplicar la prueba para *Tabletas Sin Cubierta*. Al final del tiempo especificado en la monografía individual: todas las tabletas se han desintegrado. Si 1 ó 2 tabletas no se desintegran completamente, repetir la prueba con 12 tabletas adicionales: no menos de 16 del total de 18 tabletas analizadas se desintegran completamente.

Cápsulas de Gelatina Dura—Aplicar la prueba para *Tabletas Sin Cubierta*. Fijar a la superficie de la placa superior del montaje de canastilla-gradilla, una tela de alambre que se pueda desprender, que tenga una trama cuadrada simple con aberturas de 1,8 mm a 2,2 mm y con un diámetro de alambre de 0,60 mm a 0,655 mm, según se describe en *Montaje de Canastilla-Gradilla*. Observar las cápsulas dentro del tiempo especificado en la monografía individual: todas las cápsulas se han desintegrado excepto los fragmentos de las cubiertas. Si 1 ó 2 cápsulas no se desintegran completamente, repetir la prueba con 12 cápsulas adicionales: no menos de 16 del total de 18 cápsulas analizadas se desintegran completamente.

Cápsulas de Gelatina Blanda—Proceder según se indica en *Cápsulas de Gelatina Dura*.

(711) DISOLUCIÓN

Este capítulo general está armonizado con los textos correspondientes de la *Farmacopea Europea* y/o la *Farmacopea Japonesa*. Estas farmacopeas se han comprometido a no realizar ningún cambio unilateral a este capítulo armonizado.

Las partes del texto de este capítulo general que son texto USP nacional y, por lo tanto, no forman parte del texto armonizado, están indicadas con símbolos (*) para especificar este hecho.

Esta prueba se realiza para determinar el cumplimiento de los requisitos de disolución *si estuvieran indicados en la monografía individual, de las formas farmacéuticas administradas oralmente. Para los fines de este capítulo general, una unidad de dosificación está definida como 1 tableta, 1 cápsula o la cantidad que se especifique. *De los tipos de aparatos que se describen en este capítulo, utilizar el que se especifica en la monografía individual. Cuando la etiqueta indica que el artículo tiene recubrimiento entérico, y cuando la monografía individual incluye una prueba de disolución o desintegración sin establecer particularmente que se debe aplicar a los artículos de liberación retardada, emplear el procedimiento y la interpretación indicados para *Formas Farmacéuticas de Liberación Retardada* a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual. Si se trata de cápsulas de gelatina dura o blanda, o de tabletas recubiertas con gelatina que no cumplen con las especificaciones de *Disolución*, repetir la prueba del

APARATO

Aparato 1 (Aparato con Canastilla)

El aparato consiste de: un vaso, con o sin tapa, de vidrio u otro material inerte y transparente¹; un motor, un eje propulsor metálico y una canastilla cilíndrica. El vaso está parcialmente sumergido en un baño de agua adecuado de cualquier dimensión conveniente o recibe calor de un dispositivo adecuado, como por ejemplo una camisa de calentamiento. Durante el transcurso de la prueba, el baño de agua o el dispositivo de calentamiento mantienen la temperatura en el interior del vaso a $37 \pm 0,5^\circ$ y garantizan que el fluido del baño se mantenga en movimiento suave y constante. Ninguna parte del equipo, ni el entorno en el cual está colocado, aumenta significativamente el movimiento, agitación o vibración, por encima de los producidos por el elemento de agitación que gira con suavidad. Es preferible emplear un aparato que permita observar la muestra y el elemento de agitación durante la prueba. El vaso es cilíndrico y de fondo semiesférico *con las siguientes dimensiones y capacidades: para 1 L de capacidad nominal: altura entre 160 mm y 210 mm y diámetro interno entre 98 mm y 106 mm; *para 2 L de capacidad nominal: altura entre 280 mm y 300 mm y diámetro interno entre 98 mm y 106 mm; y para 4 L de capacidad nominal: altura entre 280 mm y 300 mm y diámetro interno entre 145 mm y 155 mm. Las paredes del vaso cilíndrico tienen un reborde en el extremo superior. Se puede utilizar una tapa si fuera necesario para minimizar la evaporación.² Colocar el eje propulsor de forma tal que su eje central guarde una distancia máxima de 2 mm con respecto a cualquier punto del eje vertical del vaso y rote suavemente sin fluctuaciones que pudieran afectar los resultados. Emplear un dispositivo para regular la velocidad con el objeto de seleccionar y mantener la velocidad de rotación del eje propulsor a la velocidad especificada *en la monografía individual, con una aproximación de $\pm 4\%$.

Los componentes del eje y de la canastilla del elemento de agitación son de acero inoxidable tipo 316 o de otro material inerte, según las especificaciones de la Figura 1. Se puede emplear una canastilla con un baño de oro de aproximadamente 0,0001 pulgadas (2,5 μm) de espesor. La unidad de dosificación se coloca en una canastilla seca al comienzo de cada prueba. La distancia entre el fondo interno del vaso y el fondo de la canastilla se mantiene a 25 ± 2 mm durante la prueba.

Aparato 2 (Aparato con Paleta)

Emplear el Aparato 1 usando como elemento de agitación una paleta compuesta por un asa y un eje. Colocar el eje propulsor de forma tal que su eje central guarde una distancia máxima de 2 mm con respecto a cualquier punto del eje vertical del vaso y rote suavemente sin fluctuaciones que pudieran afectar los resultados. La línea central vertical del asa está alineada con el eje propulsor de forma tal que el extremo inferior del asa está nivelado con el extremo inferior del eje propulsor. La paleta cumple con las especificaciones que se indican en la Figura 2. La distancia entre el fondo interno del vaso y el asa se mantiene en 25 ± 2 mm durante la prueba. El asa metálica o de otro material inerte adecuado y el eje

¹ Los materiales deben ser tales que no produzcan sorción, ni reacciones ni interferencias con la muestra en análisis.

² Si se usa una tapa, verificar que cuenta con orificios para insertar fácilmente un termómetro y para extirpar las muestras.

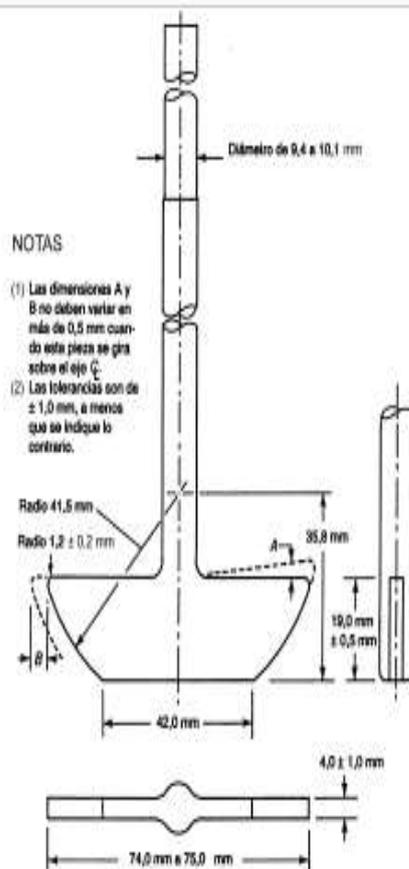


Figura 2. Elemento de Agitación de Paleta

Aparato 3 (Cilindro oscilante)

NO ACEPTADO POR LA FARMACOPÉA JAPONESA

El equipo se compone de un grupo de vasos cilíndricos de fondo plano, un grupo de cilindros oscilantes de vidrio, accesorios de un material inerte (de acero inoxidable tipo 316 o de otro material adecuado) y mallas de un material adecuado no absorbente ni reactivo, que se fijan a la parte superior e inferior de los cilindros oscilantes; un motor y una transmisión que hacen oscilar los cilindros en sentido vertical dentro de los vasos y, de ser necesario, traslada los cilindros oscilantes en sentido horizontal hacia otra hilera de vasos. Los vasos están parcialmente sumergidos en un baño de agua adecuado de un tamaño conveniente que permita mantener la temperatura a $37 \pm 0,5^\circ$ durante la prueba. Ninguna parte del equipo, ni el entorno en el cual el equipo está colocado, produce una cantidad importante de movimiento, agitación o vibración, que exceda la oscilación vertical suave del cilindro oscilante. Se usa un dispositivo que permite elegir la velocidad de oscilación y mantenerla a la velocidad de inmersión *especificada en cada monografía individual, dentro de $\pm 5\%$. Es preferible emplear un aparato que permita observar las muestras y los cilindros oscilantes. Los vasos cuentan con una tapa de evaporación que permanece colocada durante la prueba. Los componentes se ajustan a las

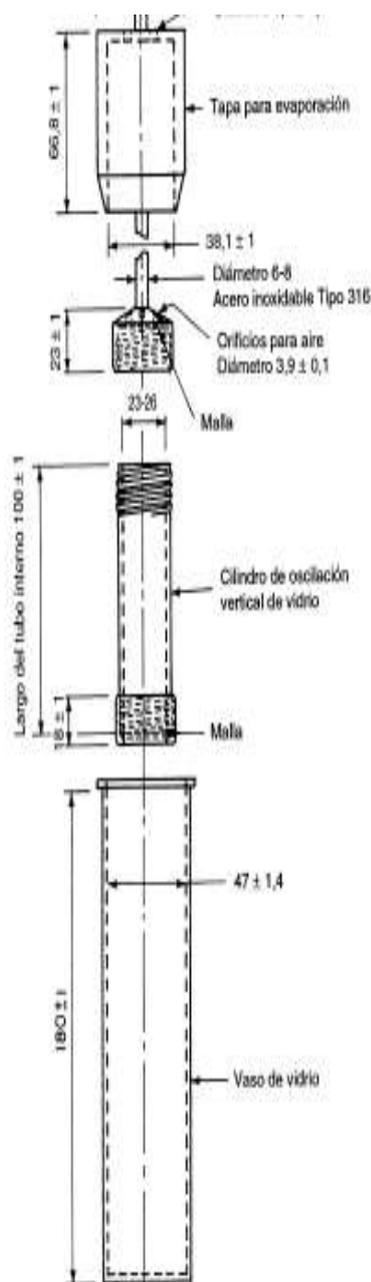


Figura 3. Aparato 3 (cilindro oscilante)

Aparato 4 (Celda de Flujo)

El equipo se compone de un depósito y una bomba para el *Medio de Disolución*, una celda de flujo y un baño de agua que mantiene el *Medio de Disolución* a $37 \pm 0,5^\circ$. Usar la celda del tamaño especificado *en la monografía individual.*

La bomba desplaza el *Medio de Disolución* a través de la celda de flujo en dirección ascendente. La bomba tiene un intervalo de operación de 240 mL a 960 mL por hora y las velocidades de flujo estándares son de 4 mL, 8 mL y 16 mL por minuto. La bomba debe suministrar un flujo constante ($\pm 5\%$ de la velocidad de flujo nominal) al perfil del flujo es simétrico con una rotación de

Figuras 4 y 5) para colocar formas farmacéuticas especiales, por ejemplo, tabletas estratificadas. La celda se sumerge en un baño de agua y se mantiene la temperatura a $37 \pm 0,5^\circ$.

El aparato emplea un mecanismo de abrazadera y dos juntas de goma para fijar la celda. La bomba está separada de la unidad de disolución a fin de proteger a esta última de las vibraciones que pueda originar la bomba. La bomba no debe estar colocada en un nivel superior al de los recipientes de depósito. Las conexiones entre tubos son lo más cortas posible. Emplear tuberías de material inerte, como por ejemplo teflón de 1,6 mm de diámetro interno y conexiones con rebordes químicamente inertes.

APTITUD DEL APARATO

La determinación de la aptitud del aparato que se utilizará en la prueba de disolución debe incluir el cumplimiento de las dimensiones y tolerancias indicadas anteriormente. Otros parámetros de prueba cruciales que es necesario controlar periódicamente mientras se usa el aparato, incluyen el volumen y la temperatura del *Medio de Disolución*, la velocidad de rotación (*Aparato 1 y Aparato 2*), velocidad de inmersión (*Aparato 3*) y velocidad de flujo del medio (*Aparato 4*).

Controlar periódicamente que el desempeño del equipo de disolución sea aceptable. *Comprobar la aptitud de un aparato individual mediante la *Prueba de Aptitud del Aparato*.

Prueba de Aptitud del Aparato, Aparatos 1 y 2—Analizar individualmente 1 tableta de un Calibrador de Disolución USP, Tipo Desintegrable, y por otro lado 1 tableta de Calibrador de Disolución USP, Tipo no Desintegrable, de acuerdo con las condiciones operativas especificadas. El aparato es apto si los resultados obtenidos están dentro del intervalo aceptable que aparece en el certificado del calibrador.

Prueba de Aptitud del Aparato, Aparato 3—Analizar individualmente 1 Tableta de Liberación de Fármacos USP (Dosis Única) de acuerdo con las condiciones operativas especificadas. El aparato es adecuado si los resultados obtenidos están dentro del intervalo aceptable que aparece en el certificado.

Prueba de Aptitud, Aparato 4—[Se incluirá más adelante].

PROCEDIMIENTO

Aparato 1 y Aparato 2

FÓRMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN INMEDIATA

Colocar el volumen indicado de *Medio de Disolución* ($\pm 1\%$) en el vaso del aparato indicado *en la monografía individual,* ensamblar el aparato, equilibrar el *Medio de Disolución* a $37 \pm 0,5^\circ$ y quitar el termómetro. Colocar 1 unidad de dosificación en el aparato, verificando que no queden burbujas de aire en su superficie y poner el aparato en funcionamiento inmediatamente a la velocidad indicada *en la monografía individual.* Dentro del intervalo de tiempo especificado, o a cada tiempo especificado, retirar una muestra de una zona equidistante entre la superficie del *Medio de Disolución* y la parte superior de la canastilla o aspa rotatoria que no esté a menos de 1 cm de la pared del vaso. [NOTA— Si se indica tomar más de una muestra, reemplazar las alícuotas tomadas para el análisis con volúmenes iguales de *Medio de Disolución* nuevo a 37° o, si se demuestra que no es necesario reemplazar el medio, corregir el cálculo por el cambio de volumen. Mantener el vaso cubierto durante el transcurso de la prueba y verificar la temperatura de la mezcla en análisis con una frecuencia

adecuada.] Realizar el análisis *como se indica en la monografía individual, empleando un método de análisis adecuado.³ Repetir la prueba con otras unidades de la forma farmacéutica.

Si se emplean equipos automáticos para muestreo o si se introducen otras modificaciones en el aparato, es necesario verificar que los resultados obtenidos con el aparato modificado son equivalentes a los obtenidos con el aparato estándar descrito en este capítulo general.

Medio de Disolución—Emplear un medio de disolución adecuado. Emplear el disolvente especificado *en la monografía individual. El volumen especificado se refiere a mediciones a temperaturas entre 20° y 25°. Si el Medio de Disolución es una solución amortiguada, ajustar el pH al valor indicado con una aproximación de 0,05 unidades respecto del pH indicado *en la monografía individual. [NOTA—Los gases disueltos pueden causar la formación de burbujas que pueden alterar los resultados de la prueba. Si los gases disueltos interfieren con los resultados de la disolución, eliminarlos antes de iniciar las pruebas.⁴]

Tiempo—Cuando se especifica un solo tiempo, la prueba se puede concluir en un período más corto, siempre y cuando se cumpla el requisito de cantidad mínima disuelta. Tomar las muestras sólo en los tiempos indicados con una tolerancia de $\pm 2\%$.

Procedimiento para una Muestra Combinada para Formas Farmacéuticas de Liberación Inmediata—Usar este procedimiento cuando se especifica un Procedimiento para una Muestra Combinada en la monografía individual. Proceder según se indica en Procedimiento para Aparato 1 y Aparato 2 en Formas Farmacéuticas de Liberación Inmediata. Combinar volúmenes iguales de soluciones filtradas de las seis o doce muestras individuales tomadas y emplear la muestra combinada como la muestra de prueba. Determinar la cantidad promedio de ingrediente activo disuelto en la muestra combinada.

FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Proceder como se indica en Formas Farmacéuticas de Liberación Inmediata.

Medio de Disolución—Proceder como se indica en Formas Farmacéuticas de Liberación Inmediata.

Tiempo—Los tiempos de prueba, que generalmente son tres, se expresan en horas.

FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN RETARDADA

NO ACEPTADO POR LA FARMACÓPEA JAPONESA

Emplear el Método A o el Método B y el aparato especificado *en la monografía individual. Todos los tiempos de prueba especificados deben cumplirse con una tolerancia de $\pm 2\%$, a menos que se especifique algo diferente.

Método A—

Procedimiento *(a menos que se indique algo diferente en la monografía individual).

ETAPA ÁCIDA—Colocar 750 mL de ácido clorhídrico 0,1 N en el

Realizar un análisis de la alícuota empleando un método de análisis adecuado. *El procedimiento se especifica en la monografía individual.

ETAPA AMORTIGUADA—[NOTA—Completar los pasos de agregar la solución amortiguadora y ajustar el pH en no más de 5 minutos.]

Con el aparato en funcionamiento a la velocidad indicada *en la monografía, agregar al líquido del vaso 250 mL de fosfato de sodio tribásico 0,20 M previamente equilibrado a $37 \pm 0,5^\circ$. Ajustar, si fuera necesario, con ácido clorhídrico 2 N o hidróxido de sodio 2 N a un pH de $6,8 \pm 0,05$. Dejar el aparato funcionando durante 45 minutos o durante el tiempo especificado *en la monografía individual. Al finalizar ese período, retirar una alícuota del líquido y efectuar el análisis empleando un método de valoración adecuado. *El procedimiento se especifica en la monografía individual. La prueba puede concluir en un período más corto que el especificado para la Etapa Amortiguada si el requisito de cantidad mínima disuelta se cumple antes de lo previsto.

Método B—

Procedimiento *(a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual).

ETAPA ÁCIDA—Colocar 1000 mL de ácido clorhídrico 0,1 N en el vaso y ensamblar el aparato. Dejar que el medio se equilibre a una temperatura de $37 \pm 0,5^\circ$. Colocar 1 unidad de dosificación en el aparato, cubrir el vaso y poner en funcionamiento el aparato a la velocidad especificada *en la monografía. Después de funcionar 2 horas con ácido clorhídrico 0,1 N, retirar una alícuota del líquido y proceder de inmediato como se indica para la Etapa Amortiguada.

Realizar un análisis de la alícuota empleando un método de valoración adecuado. *El procedimiento se especifica en la monografía individual.

ETAPA AMORTIGUADA—[NOTA—Para esta etapa del procedimiento, emplear una solución amortiguadora previamente equilibrada a una temperatura de $37 \pm 0,5^\circ$.] Retirar el medio ácido del vaso y agregar 1000 mL de una solución amortiguadora de fosfato de pH 6,8, preparada mediante la mezcla de ácido clorhídrico 0,1 N y fosfato de sodio tribásico 0,20 M (3:1) y ajustar, si fuera necesario, con ácido clorhídrico 2 N o con hidróxido de sodio 2 N a un pH de $6,8 \pm 0,05$. [NOTA—Este paso también puede llevarse a cabo extrayendo del aparato el vaso que contiene el ácido, reemplazándolo con otro vaso que contenga la solución amortiguadora y transfiriendo la unidad de dosificación al vaso que contiene la solución amortiguadora.]

Dejar funcionar el aparato durante 45 minutos o durante el tiempo especificado *en la monografía individual. Al cabo de ese período, extraer una alícuota del líquido y analizarla empleando un método de valoración adecuado. *El procedimiento se especifica en la monografía individual. La prueba puede concluir en un período más corto que el especificado para la Etapa Amortiguada si el requisito de cantidad mínima disuelta se cumple antes de lo previsto.

Aparato 3 (Cilindro Oscilante)

NO ACEPTADO POR LA FARMACÓPEA JAPONESA

FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN INMEDIATA

(905) UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN

[NOTA—En este capítulo, los términos *unidad* y *unidad de dosificación* son sinónimos.]

Para garantizar la uniformidad de las unidades de dosificación, cada unidad en un lote debe tener un contenido de fármaco dentro de un intervalo estrecho alrededor de la cantidad declarada. Las unidades de dosificación se definen como formas farmacéuticas que contienen una única dosis o parte de una dosis de un fármaco en cada unidad.

El término “uniformidad de unidades de dosificación” se define como el grado de uniformidad en el contenido del fármaco entre las unidades de dosificación. Por lo tanto, los requisitos de este capítulo son aplicables a cada fármaco incluido en unidades de dosificación que contengan uno o más fármacos, a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual.

La uniformidad de las unidades de dosificación se puede demostrar mediante uno de los siguientes métodos, *Uniformidad de Contenido* o *Variación de Peso* (ver *Tabla 1*). La prueba de *Uniformidad de Contenido* se basa en la valoración del contenido individual de un fármaco o fármacos en un número de unidades de dosificación para determinar si el contenido individual se encuentra dentro de los límites fijados. El método de *Uniformidad de Contenido* se puede aplicar en todos los casos. La prueba de *Uniformidad de Contenido* se requiere para las formas farmacéuticas que se describen en (C1)–(C6) a continuación:

- (C1) tabletas recubiertas, excepto las tabletas recubiertas con película que contengan 25 mg o más de un fármaco que corresponda al 25% o más (en peso) de una tableta;
- (C2) sistemas transdérmicos;
- (C3) suspensiones o emulsiones o geles en envases de dosis única o en cápsulas blandas destinadas exclusivamente para administración sistémica (no para los fármacos destinados para administración externa, cutánea);
- (C4) inhalaciones (que no sean soluciones para inhalación envasadas en ampollas de vidrio o de plástico destinadas para uso en nebulizadores) envasadas en unidades de dosificación prefijadas. Para inhaladores y unidades de dosificación prefijadas cuya etiqueta indique que están destinadas para ser utilizadas con un dispositivo de inhalación específico, ver también *Aerosoles*, *Atomizadores Nasales*, *Inhaladores de Dosis Fijas* e *Inhaladores de Polvo Seco* (601);
- (C5) sólidos (incluidos los sólidos estériles) envasados en envases unitarios y que contienen sustancias agregadas inactivas o activas, excepto cuando se pueda aplicar la prueba de *Variación de Peso* en las situaciones especiales que se indican a continuación en (W2) y (W3); y
- (C6) supositorios.

La prueba de *Variación de Peso* es aplicable para las siguientes formas farmacéuticas:

Tabla 1. Aplicación de las Pruebas de Uniformidad de Contenido (UC) y Variación de Peso (VP) para Formas Farmacéuticas

Forma Farmacéutica	Tipo	Subtipo	Dosis y Proporción de Fármaco	
			≥25 mg y ≥25%	<25 mg o <25%
Tabletas	Sin cubierta		VP	UC
	Recubiertas	Película	VP	UC
		Otras	UC	UC
Cápsulas	Rígidas		VP	UC
	Blandas	Suspensión, emulsión o gel	UC	UC
		Soluciones	VP	VP
Sólidos en envases unitarios	Componente único		VP	VP
		Varios componentes	Solución liofilizada en envase final	VP
		Otros	UC	UC
Suspensión, emulsión o gel para uso sistémico exclusivamente, envasado en envases unitarios			UC	UC
Soluciones para inhalación envasadas en ampollas de vidrio o plástico y destinadas para ser utilizadas en nebulizadores, y soluciones orales envasadas en envases de dosis única y cápsulas blandas			VP	VP
Inhalaciones (que no sean soluciones para inhalación envasadas en ampollas de vidrio o de plástico y destinadas para ser utilizadas en nebulizadores) envasadas en unidades de dosificación prefijadas			UC	UC
Sistemas Transdérmicos			UC	UC
Supositorios			UC	UC

- (W1) soluciones para inhalación envasadas en ampollas de vidrio o de plástico, destinadas para ser utilizadas en nebulizadores y soluciones orales envasadas en envases unitarios y en cápsulas blandas;
- (W2) sólidos (incluidos los sólidos estériles) envasados en envases unitarios y que no contienen sustancias agregadas, ya sea activas o inactivas;
- (W3) sólidos (incluidos los sólidos estériles) envasados en envases unitarios, con o sin sustancias agregadas, activas o inactivas, que hayan sido preparados a partir de soluciones verdaderas y liofilizadas en sus envases finales y cuyas etiquetas indiquen este método de preparación; y
- (W4) cápsulas rígidas, tabletas sin cubierta o tabletas recubiertas con película que contengan 25 mg o más de un fármaco que represente el 25% o más, en peso, de la unidad de dosificación o, en el caso de cápsulas rígidas, el contenido de las cápsulas, excepto si se demuestra la uniformidad de otros fármacos presentes en proporciones menores cumpliendo con los requisitos de *Uniformidad de Contenido*.

La prueba de *Uniformidad de Contenido* se requiere para todas las formas farmacéuticas que no cumplen las condiciones enumeradas anteriormente para la prueba de *Variación de Peso*. Alternativamente, los productos enumerados anteriormente en el ítem (W4) que no cumplen los requisitos del límite de 25 mg/25% se pueden analizar mediante la prueba de *Variación de Peso* en lugar de la prueba de *Uniformidad de Contenido* si la desviación estándar relativa (RSD, por sus siglas en inglés) de la concentración del fármaco en las unidades de dosificación finales no es más de 2%, basándose en los datos de validación del proceso y los datos obtenidos durante el desarrollo. La RSD de la concentración es la RSD de la concentración por unidad de dosis (p/p o p/v), en donde la concentración por unidad de dosis es igual al resultado de la valoración por unidad de dosis dividido por el peso de la unidad de dosis individual. Ver la fórmula de la RSD en la *Tabla 2*.

UNIFORMIDAD DE CONTENIDO

Seleccionar no menos de 30 unidades y proceder del siguiente modo para la forma farmacéutica designada. Cuando la cantidad de fármaco en una única unidad de dosificación difiera de la cantidad requerida en la *Valoración*, ajustar el grado de dilución de las soluciones y/o el volumen de las alícuotas de manera que la concentración de los fármacos en la solución final sea del mismo orden que la obtenida en el procedimiento de *Valoración*; o, en el caso de una volumetría, usar una solución volumétrica de distinta concentración, si fuera necesario, de manera que se requiera un volumen adecuado de solución volumétrica (ver *Volumetría* (541)); ver también *Procedimientos en Pruebas y Valoraciones en Advertencias y Requisitos Generales*. Si se realizan tales modificaciones en el procedimiento de *Valoración* establecido en la monografía individual, hacer los cambios correspondientes en la fórmula de cálculo y en el factor de valoración.

Cuando se especifica un *Procedimiento especial para uniformidad de contenido* en la prueba de *Uniformidad de unidades de dosificación* en la monografía individual, hacer las correcciones necesarias de los resultados obtenidos como se indica a continuación.

- (1) Preparar una muestra con un número suficiente de unidades de dosificación para proporcionar la cantidad de muestra requerida en la *Valoración* en la monografía individual más la cantidad requerida para el *Procedimiento especial para uniformidad de*

contenido en la monografía, reduciendo a polvo fino las tabletas o mezclando el contenido de las cápsulas o las soluciones orales, las suspensiones, las emulsiones, los geles o los sólidos en envases unitarios para obtener una mezcla homogénea. Si no se puede obtener una mezcla homogénea de esta manera, emplear disolventes adecuados u otros procedimientos para preparar una solución que contenga todo el fármaco y usar alícuotas apropiadas de esta solución para los procedimientos especificados.

- (2) Valorar sendas porciones exactamente medidas de la muestra de cápsulas o tabletas o suspensiones o inhalaciones o sólidos en envases unitarios, tanto (a) según se indica en la *Valoración* como (b) empleando el *Procedimiento especial para uniformidad de contenido* en la monografía.
- (3) Calcular el peso del fármaco equivalente a una unidad de dosificación promedio, usando: (a) los resultados obtenidos mediante el procedimiento de *Valoración* y (b) los resultados obtenidos mediante el procedimiento especial.
- (4) Calcular el factor de corrección, F , por la fórmula:

$$F = W/P$$

en donde W es el peso del fármaco equivalente a 1 unidad de dosificación promedio obtenido mediante el procedimiento de *Valoración* y P es el peso del fármaco equivalente a 1 unidad de dosificación promedio obtenido mediante el procedimiento especial. Si

$$\frac{100|W - P|}{W}$$

es mayor de 10, el uso de un factor de corrección no es válido.

- (5) El factor de corrección sólo se podrá aplicar si F no es menor de 1,030 ni mayor de 1,100, o no es menor de 0,900 ni mayor de 0,970. Si F está comprendido entre 0,970 y 1,030, no se requiere corrección.
- (6) Si F está entre 1,030 y 1,100, o entre 0,900 y 0,970, calcular el peso del fármaco en cada unidad de dosificación multiplicando por F cada uno de los pesos hallados usando el procedimiento especial.

Tabletas Sin Cubierta, Recubiertas o Moldeadas, Cápsulas, Soluciones Orales en Envases Unitarios, Suspensiones Orales o Emulsiones Orales o Geles Orales en Envases Unitarios y Sólidos (incluidos Sólidos Estériles) en Envases Unitarios—Valorar 10 unidades individualmente como se indica en la *Valoración* en la monografía individual, a menos que se especifique algo diferente en el *Procedimiento para uniformidad de contenido* en la monografía individual. Calcular el valor de aceptación como se indica a continuación.

Para soluciones orales, suspensiones orales, emulsiones orales, o geles orales en envases unitarios, realizar la *Valoración* sobre la cantidad de material bien mezclado que drena de un envase individual en no más de 5 segundos, o para productos con valores altos de viscosidad, realizar la *Valoración* sobre la cantidad de material bien mezclado que se obtiene retirando en forma cuantitativa el contenido de un envase individual y expresar los resultados como la dosis entregada.

Cálculo del Valor de Aceptación—Calcular el valor de aceptación mediante la fórmula:

$$|M - \bar{X}| + ks$$

en donde los términos son los definidos en la *Tabla 2*.

Variable	Definición	Condiciones	Valor
\bar{X}	Medio de los contenidos individuales expresados como el porcentaje declarada		
X_1, X_2, \dots, X_n	Contenido individual de las n expresado como el porcentaje de cada		
n	Tamaño de la muestra (número muestra)		
k	Constante de Aceptabilidad	Si $n = 10$, entonces $k =$ Si $n = 30$, entonces $k =$	2,4 2,0
s	Desviación estándar de la muestra		$\left[\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n-1} \right]^{1/2}$
RSD	Desviación Estándar Relativa (la de la muestra expresada como media)		$\frac{100s}{\bar{X}}$
M (caso 1) a aplicar cuando $T \leq 101,5$	Valor de referencia	Si $98,5\% \leq \bar{X} \leq 101,5\%$, entonces	$M = \bar{X}$ (AV = $k\bar{X}$)
		Si $\bar{X} < 98,5\%$, entonces	$M = 98,5\%$ (AV = $98,5 - \bar{X} + k\bar{X}$)
		Si $\bar{X} > 101,5\%$, entonces	$M = 101,5\%$ (AV = $\bar{X} - 101,5 + k\bar{X}$)
M (caso 2) a aplicar cuando $T > 101,5$	Valor de referencia	Si $98,5 \leq \bar{X} \leq T$, entonces	$M = \bar{X}$ (AV = $k\bar{X}$)
		Si $\bar{X} < 98,5\%$, entonces	$M = 98,5\%$ (AV = $98,5 - \bar{X} + k\bar{X}$)
		Si $\bar{X} > T$, entonces	$M = T\%$ (AV = $\bar{X} - T + k\bar{X}$)

ANEXO D: Tolerancia para variación de Peso

Tolerancias para la Variación de Peso de Tabletas sin Cubierta, Tabletas Recubiertas con Película y Tabletas Recubiertas (A Excepción de las Tabletas Recubiertas con Película)

Peso Promedio de las Tabletas, mg	Diferencia Porcentual
130 o menos	10
De 130 a 324	7,5
Más de 324	5

ANEXO E: Marcas comerciales de Paracetamol de 500 mg





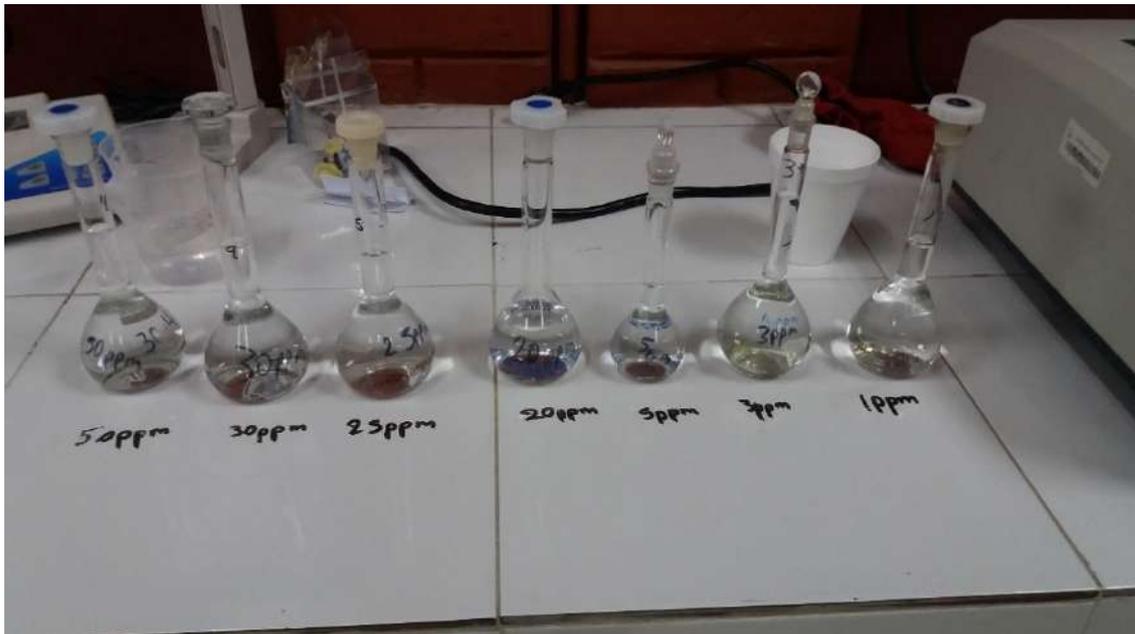
Control de las propiedades organolépticas

ANEXO F: Realización de la prueba de pesaje





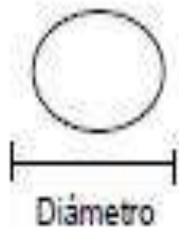
ANEXO G: Elaboración de la curva de calibración



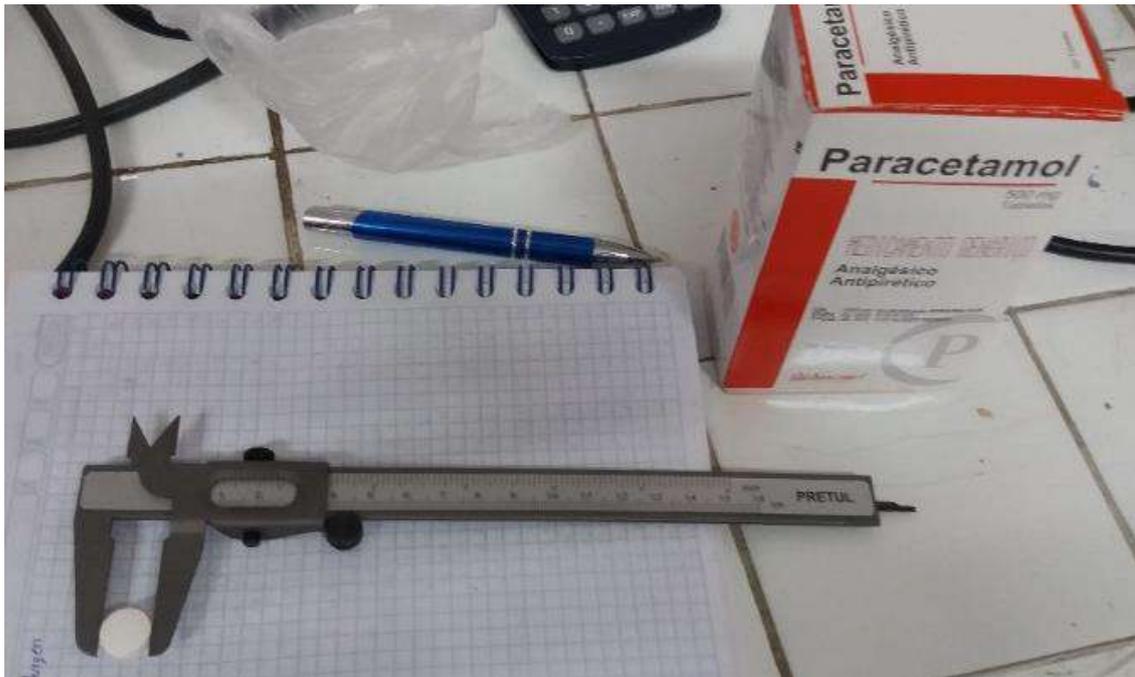


Estándar de acetaminofén (Paracetamol)

ANEXO H: Realización de la prueba de dimensiones



DIAMETRO





ANEXO I: Realización de la prueba de dureza



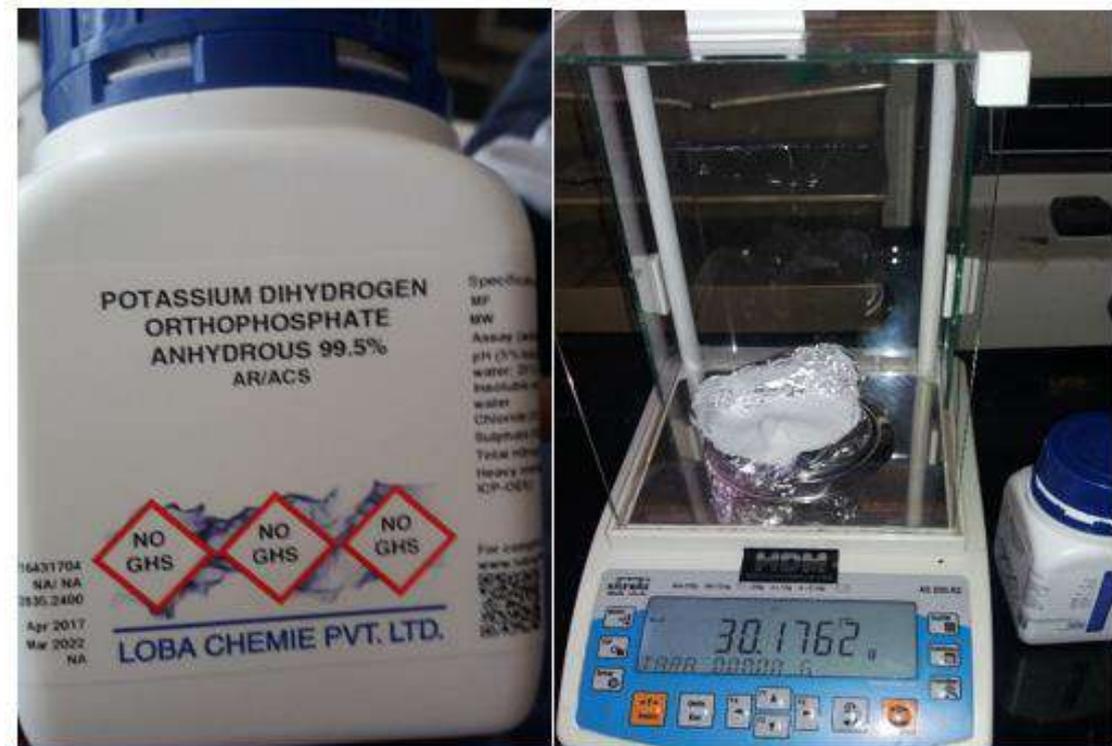


ANEXO J: Realización de la prueba de desintegración





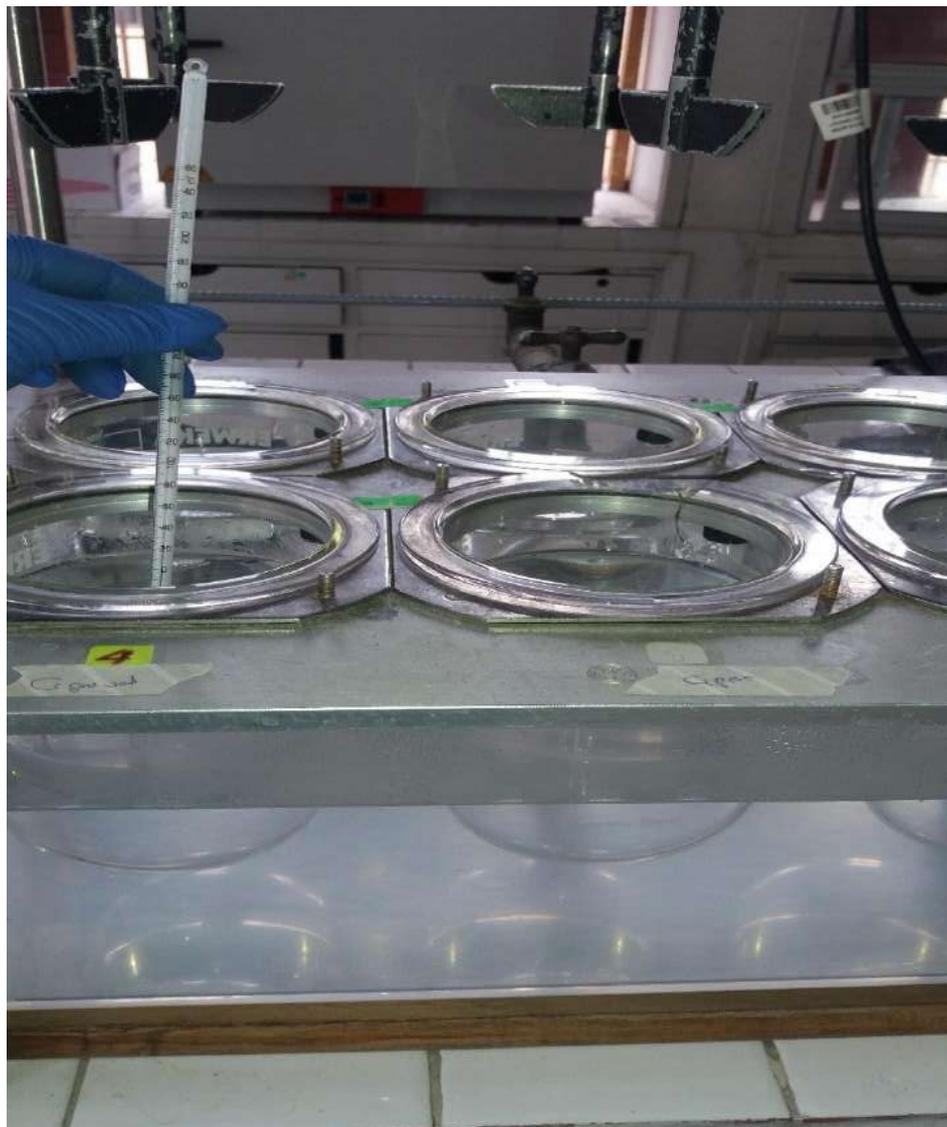
ANEXO K: Preparación de la solución de buffer fosfato de potasio



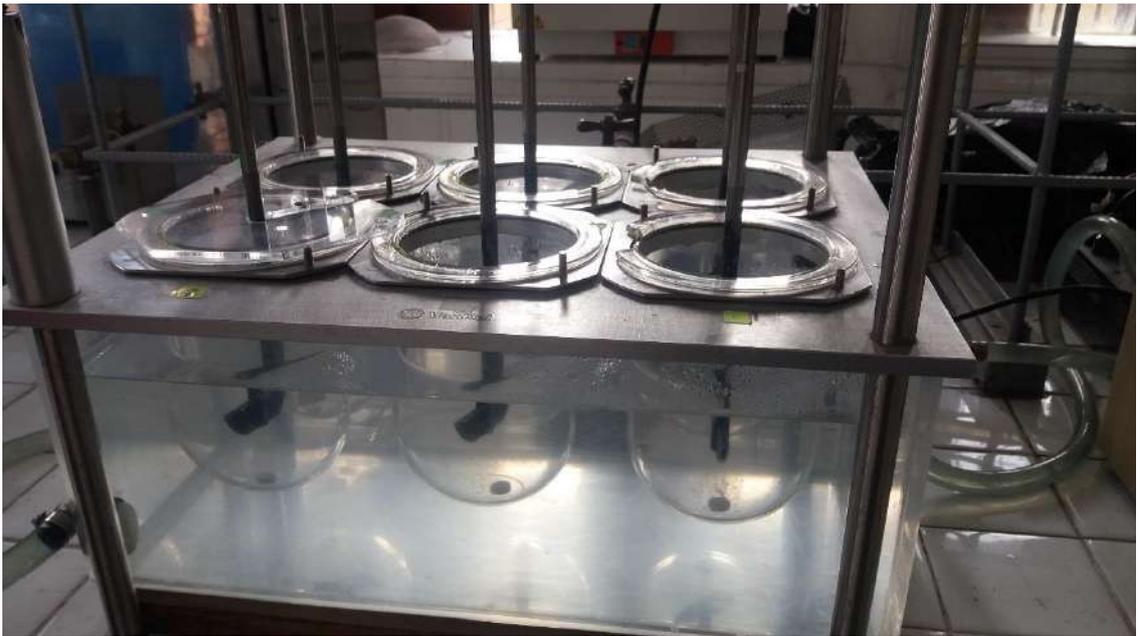


Medición del pH de la solución buffer.

ANEXO L: Realización de la prueba de perfil de disolución



Control de temperatura de la solución buffer



ANEXO M: Realización de la prueba de Uniformidad de Dosis



Pesaje del comprimido



Disolver el comprimido





Filtración de la solución para eliminar los excipientes o residuos



Preparación de la solución para proceder a la lectura.

ANEXO N: Realización de la prueba de determinación de principio activo



Trituración de los comprimidos de paracetamol



Preparación de las soluciones



Lectura de las soluciones para determinar la cantidad de principio activo

ANEXO O: Prueba de friabilidad



ANEXO P: Determinación para toma de decisión de los grados de libertad

Grado de significación para test de dos colas						
df	.20	.10	.05	.02	.01	.001
1	3.078	6.314	12.706	31.821	63.657	636.619
2	1.886	2.920	4.303	6.965	9.925	31.598
3	1.638	2.353	3.182	4.541	5.841	12.941
4	1.533	2.132	2.776	3.747	4.604	8.610
5	1.476	2.015	2.571	3.365	4.032	6.859
6	1.440	1.943	2.447	3.143	3.707	5.959
7	1.415	1.895	2.365	2.998	3.499	5.405
8	1.397	1.860	2.306	2.896	3.355	5.041
9	1.383	1.833	2.262	2.821	3.250	4.781
10	1.372	1.812	2.228	2.764	3.169	4.587
11	1.363	1.796	2.201	2.718	3.106	4.437
12	1.356	1.782	2.179	2.681	3.055	4.318
13	1.350	1.771	2.160	2.650	3.012	4.221
14	1.345	1.761	2.145	2.624	2.977	4.140
15	1.341	1.753	2.131	2.602	2.947	4.073
16	1.337	1.746	2.120	2.583	2.921	4.015
17	1.333	1.740	2.110	2.567	2.898	3.965
18	1.330	1.734	2.101	2.552	2.878	3.922
19	1.328	1.729	2.093	2.539	2.861	3.883
20	1.325	1.725	2.086	2.528	2.845	3.850
21	1.323	1.721	2.080	2.518	2.831	3.819
22	1.321	1.717	2.074	2.508	2.819	3.792
23	1.319	1.714	2.069	2.500	2.807	3.767
24	1.318	1.711	2.064	2.492	2.797	3.745
25	1.316	1.708	2.060	2.485	2.787	3.725
26	1.315	1.706	2.056	2.479	2.779	3.707
27	1.314	1.703	2.052	2.473	2.771	3.690
28	1.313	1.701	2.048	2.467	2.763	3.674
29	1.311	1.699	2.045	2.462	2.756	3.659
30	1.310	1.697	2.042	2.457	2.750	3.646
40	1.303	1.684	2.021	2.423	2.704	3.551
60	1.296	1.671	2.000	2.390	2.660	3.460
120	1.289	1.658	1.980	2.358	2.617	3.373